

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

L'effet de l'âge et de la douleur chronique sur le profil sensoriel des adultes ayant survécu
à un traumatisme craniocérébral modéré à sévère

PAR

SABRINA BOUFERGUENE

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise ès (M.Sc.) en Sciences biomédicales
option Recherche clinique

CAROLINE ARBOUR (UdeM), DIRECTRICE DE RECHERCHE

PIERRE RAINVILLE (UdeM), CODIRECTEUR DE RECHERCHE

SYLVIE LE MAY, PRÉSIDENTE RAPPORTEUR

GABRIELLE PAGÉ, MEMBRE DU JURY

12 AVRIL 2019

©Sabrina Bouferguene, 2019

RÉSUMÉ

Introduction : La douleur chronique est une séquelle courante du traumatisme craniocérébral (TCC) modéré à sévère. Malheureusement, les patients ≥ 60 ans ont été sous-représentés dans les études sur le profil sensoriel post-TCC. *But* : Cette étude visait à examiner l'effet de l'âge et de la douleur chronique sur le profil sensoriel de patients ayant survécu à un TCC modéré à sévère. *Méthode* : Une évaluation quantitative sensorielle comprenant des tests de sensibilité thermique/mécanique, d'allodynie et de sommation temporelle a été réalisée. Les comorbidités potentielles ont été évaluées à l'aide de questionnaires validés. *Résultats* : Cinquante-neuf ($n=59$) survivants de TCC modéré à sévère ont été recrutés : $n=37$ jeunes (18-60ans, 57% avec douleur chronique) et $n=22$ âgés (≥ 60 ans, 46% avec douleur chronique). Tout âge confondu, les participants avec douleur présentaient une hypoalgésie à la chaleur, une hypoesthésie à la vibration, une diminution de leur sensibilité au toucher dans la région douloureuse comparativement au site controlatéral et des niveaux de dépression plus élevés que ceux sans douleur. Selon l'âge, les jeunes présentaient une hyperesthésie à la chaleur et les personnes âgées une augmentation de leur sensibilité à la chaleur au site douloureux comparativement au site controlatéral. Cependant, la présence d'altérations n'était pas toujours synonyme de douleur puisqu'une hyperalgésie à la pression douloureuse chez les jeunes et une hypoesthésie au froid chez les plus âgés ont été notées chez les participants sans douleur. *Conclusions* : Ces résultats montrent que les survivants de TCC jeunes et âgés présentent des caractéristiques sensorielles communes et spécifiques.

Mots clés : Traumatisme craniocérébral, âge, douleur chronique, évaluation quantitative sensorielle

ABSTRACT

Background: Chronic pain is common following moderate-to-severe traumatic brain injuries (TBI). The few studies conducted on the sensory profile of this population underrepresented patients over 60 years old, providing little input on the effects of aging on sensory alterations after TBI. *Objective:* The aim of this study is to explore the effect of chronic pain and aging on the sensory profile of survivors of moderate-to-severe TBI. *Methods:* Sensory evaluation was conducted using a standardized Quantitative Sensory Testing procedure assessing thermal and mechanical detection/pain thresholds, allodynia, and temporal summation. Potential comorbidities were assessed using validated questionnaires. *Results:* Fifty-nine (n=59) survivors of moderate-to-severe TBI were recruited: n=37 young (18-60 years old, 57% with chronic pain) and n=22 elderly (≥ 60 years old, 46% with chronic pain). Independently of age, participants with chronic pain presented heat hypoalgesia, vibration hypoesthesia, a decrease level of touch sensitivity in the painful area when compared to a contralateral sites and higher level of depression when compared to participants without pain. Regarding age, young adults also presented hyperesthesia to warmth and elderly presented a significant augmentation in warmth sensitivity in the painful area when compared to its contralateral site. Interestingly, sensory alterations were not always synonymous of pain since pressure hyperalgesia in young participants and cold hypoesthesia in older ones were noted in participants without pain. *Conclusions:* These results suggest that moderate-to-severe TBI survivors present common and unique sensory characteristics related to their age group.

Keywords: Traumatic brain injury, chronic pain, age, quantitative sensory testing

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	ii
ABSTRACT	iii
LISTE DES TABLEAUX	ix
LISTES DES FIGURES	x
LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS	xi
REMERCIEMENTS	xiii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1. RECENSION DES ÉCRITS	3
1.0 La douleur	4
1.1 Définition	4
1.2 Physiologie de la douleur	5
1.3 Les effets de l'âge sur le système nociceptif	10
2.0 L'évaluation quantitative sensorielle dans l'étude de la douleur	11
2.1 Allodynie	11
2.2 Hyperesthésie et hypoesthésie	12
2.3 Hyperalgésie et hypoalgésie	13
2.4 Sommatation temporelle	13
2.5 Profils sensoriels en fonction de l'âge chez l'adulte en bonne santé générale	14
3.0 Modèle biopsychosocial de la douleur	15
4.0 Le traumatisme craniocérébral (TCC)	16
4.1 Incidence et mécanismes du TCC selon l'âge	16
4.2 Présentation clinique et répercussions du TCC selon l'âge	17
4.3 Caractérisation de la douleur chronique post-TCC	18
4.4 Impact de comorbidités sur la douleur chronique post-TCC	20
4.5 Impact du TCC sur le profil sensoriel	21
5.0 But, objectifs et hypothèses de recherche	22

CHAPITRE 2. MÉTHODE	24
1.0 Devis et milieu de l'étude	24
2.0 Échantillon	25
2.1 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	25
2.2 Recrutement	26
2.3 Collecte de variables sociodémographiques et cliniques	27
3.0 Procédures reliées à l'étude.....	27
4.0 Évaluation quantitative sensorielle (batterie QST)	28
5.0 Instruments utilisés pour les tests QST	29
5.1 Stimuli thermiques	29
5.2 Stimuli mécaniques.....	30
6.0 Entrainement du personnel de recherche	31
7.0 Questionnaires.....	31
8.0 Analyses des données.....	35
9.0 Taille de l'échantillon	37
10.0 Considérations éthiques	38
CHAPITRE 3. ÉTUDE	40
1.0 Page titre.....	40
2.0 Abstract	41
3.0 Introduction.....	42
4.0 Methods.....	43
4.1 Design and variables.....	43
4.2 Sample	43
4.3 Sociodemographic and clinical information	45
4.4 Data Collection	45

4.5 Questionnaires	46
4.6 Quantitative Sensory Testing.....	47
4.6.1 Thermal thresholds.....	47
4.6.2 Mechanical thresholds	48
4.7 Statistical analysis.....	49
5.0 Results.....	51
5.1 Sample characteristics	51
5.2 Pain characteristics	51
5.3 Quantitative Sensory Testing.....	52
5.3.1 Pain main effect	52
5.3.2 Main effect of age	52
5.3.3 Interaction between pain and age.....	52
5.3.4 Contralateral differences	53
5.4 Comorbidities	53
6.0 Discussion	53
7.0 Acknowledgements.....	58
8.0 References	58
9.0 Figures.....	65
10.0 Tables	69
11.0 Supplementary material	71
CHAPITRE 4. DISCUSSION GÉNÉRALE	72
1.0 Quelle est la présentation de la douleur chronique (en termes de localisation, d'intensité et de degré d'interférence dans la vie) chez des individus jeunes (<60 ans) et âgés (≥60 ans) ayant survécus à un TCC modéré à sévère ?	73

2.0 De quelle manière l'âge et la douleur chronique affectent-ils le profil sensoriel des individus ayant survécu à un TCC modéré à sévère ?.....	76
2.1 Effet de la douleur chronique sur le profil sensoriel.....	76
2.2 Effet de l'âge sur le profil sensoriel.....	79
2.3 Interaction de la douleur chronique et de l'âge sur le profil sensoriel	81
3.0 À titre exploratoire, les comorbidités psychologiques courantes après un TCC modéré à sévère telles que la dépression, l'anxiété et la dramatisation sont-elles associées similairement à la présence de douleur chronique (présente ou non) chez les individus jeunes (18-59 ans) et plus âgés (≥ 60 ans) ?.....	86
4.0 Variables cliniques à considérer dans l'interprétation des résultats.....	87
5.0 Limites	89
6.0 Forces	91
7.0 Retombées.....	91
CONCLUSION GÉNÉRALE	94
BIBLIOGRAPHIE	xiv
ANNEXE A – Tableaux récapitulatifs	li
ANNEXE B – Modèle biopsychosocial de la douleur	lv
ANNEXE C – Questionnaire de recrutement	lvi
ANNEXE D – Examen de Folstein sur l'état mental	lviii
ANNEXE E – Questionnaire concis sur les douleurs (version abrégée)	lx
ANNEXE F – Inventaire de Beck pour la dépression.....	lxii
ANNEXE G – Inventaire de Beck pour l'anxiété	lxiii

ANNEXE H – Échelle de dépression gériatrique	lxiv
ANNEXE I – Inventaire d’anxiété situationnelle et de trait d’anxiété	lxv
ANNEXE J – Échelle de dramatisation à la douleur	lxvii

LISTE DES TABLEAUX

1. CHAPITRE 3. ÉTUDE

Table I. <i>Sociodemographic and clinical characteristics of TBI participants as per chronic pain status and age</i>	61
Table II. <i>Results of the Brief Pain Inventory – short form in young and elderly TBI participants with pain (n=31)</i>	62
Table III. <i>ANOVA testing for the impact of pain status and age on QST</i>	63
Table SM-I. <i>Profile comparison between recruited patients and those excluded based on living distance</i>	64

2. ANNEXE A - Tableaux récapitulatifs

Tableau I. <i>Documentation des seuils sensitifs et douloureux suite à un traumatisme craniocérébral léger et/ou modéré à sévère de 2007 à 2018</i>	119
Tableau II. <i>Documentation des seuils sensitifs et douloureux cutanés en fonction de l'âge de 1944 à 2018</i>	120
Tableau III. <i>Documentation des études portant sur des seuils sensitifs et douloureux cutanés comprenant des tests de tolérance à la douleur en fonction de l'âge de 1972 à 2018</i>	121
Tableau IV. <i>Documentation des études portant sur des seuils sensitifs et douloureux cutanés comprenant des tests de contre-stimulation hétérotopique nociceptive et/ou de sommation temporelle de la douleur en fonction de l'âge de 2000 à 2015</i>	122

LISTE DES FIGURES

1. CHAPITRE 3. ÉTUDE

Figure 1. <i>Flowchart of study recruitment procedure</i>	64
Figure 2. <i>Pain location as per Brief Pain Inventory-short form (n=31)</i>	58
Figure 3. <i>Mean z-score of QST modalities presenting a significant difference according to pain and age group of survivors of traumatic brain injury</i>	59
Figure 4. <i>Mean right-left difference of Warm and Mechanical Detection Thresholds in patient with and without pain as per age</i>	60

2. ANNEXE B - Modèle biopsychosocial de la douleur

Figure 1. <i>Modèle biopsychologique de la douleur</i>	liv
---	-----

LISTE DES SIGLES ET DES ABBRÉVIATIONS

AIS	Abbreviated Injuries Scale
ALL	Allodynie
APT	Amnésie Post-Traumatique
AS	Allodynie statique
BAI	Beck's Anxiety Inventory
BDI-II	Beck's Depression Inventory II
BPI-sf	Brief Pain Inventory – short form
CGRP	Peptide Relié au Gène de la Calcitonine
CSHN	Contre-Stimulation Hétérotopique Nociceptive
CS	Contre-Stimulation antalgique à distance
DC	Seuil de Douleur au Chaud
DF	Seuil de Douleur au Froid
DFNS	German Research Network on Neuropathic Pain
DT	Seuil de Détection du Toucher
ÉN	Échelle Numérique
ÉVA	Échelle Visuelle Analogue
ÉVS	Échelle Verbale Simple
HSCM	Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
IASP	Association Internationale d'Étude de la Douleur
ISS	Injury Severity Score
PD	Seuil de détection de la Pression Douloureuse
PTSD	État de Stress Post-Traumatique
QST	Évaluation Quantitative Sensorielle
SC	Seuil de Sensibilité au Chaud

SF	Seuil de Sensibilité au Froid
SP	Substance P
ST	Sommation Temporelle
SV	Seuil de Détection de la Vibration
TBI	Traumatic brain injury
TBI-P	Traumatic brain injury participants with pain
TBI-NP	Traumatic brain injury participants without pain
TCC	Traumatisme craniocérébral
TDC	Tolérance à la douleur au chaud
TDF	Tolérance à la douleur au froid
TDP	Tolérance à la pression

REMERCIEMENTS

Mes remerciements les plus sincères vont tout d'abord à ma directrice de recherche, la Dre Caroline Arbour. Avec sa rigueur et son esprit de synthèse, elle a guidé ma réflexion tout au long de mon parcours. Je la remercie aussi pour avoir cru en moi à chaque instant et avoir su agrémenter mon parcours avec son sens de l'humour et sa joie de vivre quotidienne. Je me dois aussi de remercier chaudement mon codirecteur, le Dr Pierre Rainville dont l'opinion s'est toujours révélée d'une aide précieuse. Son expertise dans le domaine de l'évaluation quantitative sensorielle a constitué un des piliers de ma réussite.

Je tiens aussi à remercier la formidable équipe de recherche avec laquelle j'ai eu le plaisir de travailler. Tout d'abord, mentionnons nos dévouées archivistes du centre de recherche de l'Hôpital sur Sacré-Cœur de Montréal, soit Annie-Jacques Bernier et Marlène Lapointe, qui ont grandement contribué à mon succès. Je dois aussi souligner la contribution du Dr Jean Paquet, statisticien qui a guidé mes analyses avec son expertise et ses conseils avisés. Il m'importe aussi de remercier la Dre Bérengère Houzé pour son aide dans ma formation. Enfin, un grand merci à Marie-Pier Roy, infirmière de recherche, pour son aide, ses encouragements, mais surtout ses sourires contagieux et son entrain.

Sur un plan plus personnel, je me dois aussi de remercier les deux personnes sans qui tout ce que j'ai accompli serait impossible, mes parents. Leur aide, leurs encouragements, leur patience mais avant tout la foi inébranlable qu'ils ont toujours eue en moi constituent le véritable moteur de mon succès. En ce sens, ma réussite est aussi indiscutablement la leur. Enfin, un dernier mot pour ceux qui ne peuvent malheureusement plus l'entendre, Fatma Draoui et Omar Bouferguene. Je vous dois tant, vous dont la force morale, le courage et la résilience ont suscité mon admiration et me poussent à aller de l'avant. Merci, encore et toujours merci.

INTRODUCTION

Le traumatisme craniocérébral (TCC) se produit lorsqu'une force externe est appliquée sur la tête, entraînant des altérations fonctionnelles du système nerveux central (Menon, Schwab, Wright, & Maas, 2010). Le TCC peut être considéré léger, modéré ou sévère en fonction du degré d'atteinte de l'état de conscience et de l'évolution des processus cognitifs (Silver, McAllister, & Yudofsky, 2011). À l'échelle mondiale, le taux d'incidence annuel du TCC serait d'environ 106 cas par 100 000 habitants dont 20-25% sont d'intensité modéré à sévère (Popescu, Anghelescu, Daia, & Onose, 2015). En dépit de son incidence moindre, le TCC modéré à sévère représente la majorité des décès et des coûts de réadaptation et d'invalidité reliés à ce type de blessure (Humphreys, Wood, Phillips, & Macey, 2013; Popescu et al., 2015). Indépendamment de la sévérité des blessures, la douleur chronique est une des séquelles les plus couramment rapportée après un TCC (Dikmen, Machamer, Fann, & Temkin, 2010). Les données épidémiologiques les plus récentes montrent qu'entre 32% et 75% des survivants de TCC développent une forme de douleur chronique dans les mois suivant le traumatisme (Dobscha et al., 2009; Nampiaparampil, 2008). Sur le plan physiologique, la douleur chronique après un TCC modéré à sévère a été associée à une diminution significative de la sensibilité thermique, une hyperalgésie à la pression ainsi que des signes d'allodynie et de sommation temporelle (Bouferguene, Lapierre, Houzé, Rainville, & Arbour, in-press; Defrin, Gruener, Schreiber, & Pick, 2010; Ofek & Defrin, 2007). Bien que ces résultats soient intéressants, les individus TCC de plus de 65 ans ont été systématiquement exclus de ces études, et ceux âgés de 60 à 65 ans grandement sous-représentés (seulement 3 patients dans toutes les études). Pour ces raisons, les répercussions de l'âge sur le profil sensoriel des patients TCC avec et sans douleur chronique restent grandement inconnus. Nous savons toutefois que les mécanismes physiopathologiques et les séquelles en lien avec le TCC chez la personne âgée sont distincts de ceux des individus plus jeunes (Gardner, Dams-O'Connor, Morrissey, & Manley, 2018). Chez le sujet sain, des données cumulatives (32

études, n = 2912) montrent que le vieillissement peut entraîner une diminution de la sensibilité à la douleur thermique et mécanique (Lautenbacher, 2012; Lautenbacher, Peters, Heesen, Scheel, & Kunz, 2017). En clinique, une meilleure compréhension de l'influence de l'âge sur le profil sensoriel après un TCC modéré à sévère pourrait permettre une prise en charge personnalisée de la douleur chronique chez cette clientèle. Cet exercice paraît d'autant plus pressant considérant que l'incidence mondiale du TCC chez les personnes âgées est en hausse constante depuis plusieurs années et que cette population représente la majorité des admissions aux urgences et des hospitalisations liés à ce type de blessures (Gardner et al., 2018; Peeters et al., 2015; M. E. Peters & Gardner, 2018).

CHAPITRE 1. RECENSION DES ÉCRITS

La compréhension de l'impact du TCC sur les fibres sensorielles impliquées dans l'expérience de la douleur ainsi que l'influence combinée de la douleur chronique et de l'âge sur le fonctionnement de ces dernières a nécessité l'intégration de nombreuses notions qui seront abordées dans la prochaine section de ce mémoire. Dans un premier temps, il fut nécessaire de définir en quoi consiste la douleur et de décrire les mécanismes neurophysiologiques impliqués dans l'expérience douloureuse aiguë et pathologique, puis de mettre en lumière les effets connus de l'âge sur ces différents aspects. Un modèle intégratif a ensuite été proposé pour situer la douleur dans un contexte biopsychosocial plus large. Puisque l'évaluation quantitative sensorielle représente une méthode reconnue dans la recherche sur la douleur, une analyse succincte des différents phénomènes physiologiques qu'elle permet de quantifier a été réalisée. Enfin, les répercussions du TCC modéré à sévère en termes d'incidence globale et de séquelles sur les survivants jeunes et âgés ont été détaillées.

Cette recension des écrits a été menée sur des moteurs de recherche spécifiques aux sciences de la santé dont Medline, Pubmed et PsycINFO. Considérant que la plupart des études plus récentes sur la douleur après un TCC se sont déroulées en contexte militaire (fruit des conflits armés récents en Iraq et Afghanistan), il a fallu tenir compte des écrits de plus de 10 ans afin de recueillir l'information pertinente à la population civile. Cet exercice était d'autant plus nécessaire que les survivants de TCC en contexte civil et militaire sont reconnus pour être différents sur le plan des mécanismes de blessure et de la présentation des séquelles (Nakase-Richardson et al., 2017).

1.0 La douleur

1.1 Définitions

La douleur constitue une expérience essentielle à la survie qui alerte l'organisme de la présence d'une menace (potentielle ou avérée) à son intégrité. Indépendamment de l'âge, la douleur est l'une des raisons les plus fréquentes de consultations médicales (Grafstein, Bullard, Warren, & Unger, 2008). Elle compte également parmi les raisons les plus courantes de prise de médicaments et d'incapacités dans le quotidien (Vos et al., 2012). Généralement, la douleur est considérée chronique lorsqu'elle perdure au-delà de 3 à 6 mois (Merskey et al., 1994). Sur le plan conceptuel, la douleur (tant aiguë que chronique) est une expérience à la fois universelle et propre à chacun. Il s'agit d'une expérience hautement subjective qui englobe trois composantes. La première dite sensori-discriminative, qui permet l'encodage de la modalité (thermique, mécanique, chimique), de la localisation, de l'intensité et de la durée de la sensation douloureuse. La seconde affective-motivationnelle, qui rend compte à la fois du caractère désagréable et de la volonté d'arrêter cette expérience. Enfin, la composante cognitive-interprétative qui met en jeu les processus de mémorisation et est influencée par le vécu de la personne. Sur le plan opérationnel, l'Association Internationale d'Étude sur la Douleur (IASP) définit la douleur comme "une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en termes évoquant une telle lésion" (IASP, 1994, p.209-214). Ainsi, même si la douleur est souvent secondaire à une cause physique, cette définition évite de lier la douleur à la seule présence d'une blessure observable. De manière moins explicite, cette définition souligne l'importance de distinguer la nociception (qui dépend de la physiologie des récepteurs et des fibres nerveuses) de l'expérience de douleur (associée à l'interprétation individuelle du signal nociceptif). La prochaine section sera consacrée à la physiologie de la douleur.

1.2 Physiologie de la douleur

L'expérience de douleur repose sur quatre processus physiologiques : 1) la transduction, 2) la transmission, 3) l'intégration/perception, et 4) la modulation (Marchand, 2008; Pasero, 2010).

Transduction : Le signal nociceptif prend naissance lorsque les tissus et/ou les viscères sont exposés à un stimulus potentiellement nocif pour l'organisme entraînant la libération de substances pro-inflammatoires (e.g. sérotonine, histamine, prostaglandines, substance P) et la création d'un potentiel d'action, un phénomène appelé transduction (Guilbaud, 1997; McEntire et al., 2016). Les canaux ioniques dépolarisés par ces stimuli (communément appelés nocicepteurs) peuvent être unimodaux ou polymodaux (Guilbaud, 1997). Les nocicepteurs unimodaux sont activés principalement par l'entremise de stimulations mécaniques intenses (Guilbaud, 1997). Les récepteurs polymodaux quant à eux répondent également à des stimulations thermiques (froide $<5^{\circ}\text{C}$ ou chaudes $>45^{\circ}\text{C}$) et chimiques (Dubin & Patapoutian, 2010). Bien que variable d'un territoire à un autre, la répartition des nocicepteurs sur la peau est relativement homogène, ce qui permet de localiser sans difficulté aussi bien la douleur d'origine mécanique, thermique ou chimique (Guilbaud, 1997).

Transmission : Qu'ils soient unimodaux ou polymodaux, les nocicepteurs possèdent un axone qui se sépare en deux branches, l'une innervant les structures adjacentes à la région stimulée et l'autre projetant vers la moelle épinière (Dubner & Bennett, 1983; Guyton & Hall, 2006). Cette particularité leur permet de transmettre le signal nociceptif à la fois au niveau du système nerveux périphérique et vers le système nerveux central via les fibres afférentes primaires (aussi appelées fibres sensorielles périphériques). On distingue classiquement trois catégories de fibres afférentes primaires : $A\alpha/\beta$, $A\delta$ et C (de Groat & Yoshimura, 2009; Guyton & Hall, 2006). Cette classification repose sur la vitesse de transmission des potentiels d'action, une propriété déterminée par le diamètre et le degré de myélinisation

des axones. Les fibres $A\alpha/\beta$ sont les plus grosses ($>10\mu\text{m}$) et sont fortement myélinisées. Ceci leur confère une vitesse de conduction des signaux électriques très rapide oscillant entre 30 et 100 ms (Guyton & Hall, 2006). Les fibres $A\delta$ sont intermédiaires en termes de diamètre (2-6 μm), de degré de myélinisation et de vitesse de transmission (12-30 ms). Enfin, les fibres C sont les plus fines (0.4-1.2 μm). Puisqu'elles sont amyéliniques, la vitesse de transmission de ces dernières est plus faible (0.5-2 ms) (de Groat & Yoshimura, 2009; Guyton & Hall, 2006).

Les fibres $A\alpha/\beta$ sont responsables de la transmission de signaux non nociceptifs impliqués dans la proprioception et la perception de tact léger. Sur la base d'études animales (Djouhri & Lawson, 2004; Koltzenburg, Stucky, & Lewin, 1997; Treede, Meyer, & Campbell, 1998; Treede, Meyer, Raja, & Campbell, 1995), on estime néanmoins que 20% des fibres $A\alpha/\beta$ véhiculent de l'information nociceptive. De leur côté, les fibres $A\delta$ sont associées à la « douleur rapide », soit une douleur brève et tranchante survenant à l'intérieur de 0.1 sec suivant un stimulus mécanique ou thermique douloureux. Cette douleur aiguë est généralement associée à des dommages superficiels cutanés (coupure, piqûre, picotement ou choc électriques). Enfin, les fibres C sont principalement polymodales et associées à la « douleur lente » qui est généralement sourde et survient de manière décalée. Une sous-classe de nocicepteurs C, dits silencieux, sont présents au niveau des viscères et bien qu'ils ne soient généralement pas activés par la douleur, peuvent se mettre à répondre dans des conditions inflammatoires intenses (Almeida, Roizenblatt, & Tufik, 2004; Millan, 1999). En clinique, les fibres C sont d'ailleurs associées à plusieurs syndromes de douleur chronique, une forme de douleur pathologique pouvant tirer son origine tant des tissus superficiels que des tissus et organes profonds.

Intégration et perception : Le signal nociceptif est relayé de la périphérie au système nerveux central grâce à des contacts synaptiques et à des neurones de second-ordre localisés au niveau de la corne

dorsale de la moelle épinière. Pour cette raison, la corne dorsale de la moelle est considérée comme le premier centre d'intégration du système nociceptif. Cette première intégration sera influencée en fonction des couches de Rexed (allant de I à VI) dans lesquelles les fibres afférentes projettent (Basbaum, Bautista, Scherrer, & Julius, 2009). En histologie toutefois, il est parfois difficile de visualiser la séparation entre les différentes couches. Certains noyaux sont contenus dans une seule couche, tandis que d'autres s'étendent au-delà des couches de Rexed prédéfinies (Todd, 2010). Sur le plan fonctionnel, les couches I et II sont associées à la transmission d'information sur la douleur et la température. Les couches III et IV relayent l'information relative aux messages tactiles. La couche V est associée à la transmission de signaux de douleur et au tact léger. La couche V est aussi responsable du phénomène de douleur différée observée dans certaines pathologies (ex : infarctus du myocarde) puisqu'elle reçoit une vaste convergence de messages nociceptifs et non nociceptifs en provenance de différentes régions du corps (incluant les viscères). Enfin, la couche VI est associée à la proprioception.

Une fois intégré au niveau de la corne dorsale de la moelle, le signal nociceptif est relayé aux centres supra-spinaux où il subit une seconde intégration, notamment au niveau des noyaux thalamiques. Puis, le signal nociceptif est projeté au niveau des régions du cortex somatosensoriel et certaines structures limbiques pour y être interprété (perception) comme de la douleur. Il est généralement conçu que les aires somesthésiques pariétales S1 et S2 sont impliquées dans la composante sensorielle/discriminative de l'expérience de douleur (Marchand, 2008). L'activation du cortex préfrontal serait davantage impliquée dans le traitement cognitif du message douloureux. Enfin, l'insula et le cortex cingulaire antérieur sont associés à l'interprétation subjective de la douleur (Coghill, McHaffie, & Yen, 2003), bien qu'il ait récemment été démontré que ces aires ne sont pas spécifiques à l'expérience de douleur (Barthas et al., 2015; Liberati et al., 2016), ravivant le débat entourant la présence d'une (neuro)matrice circonscrite de la douleur (Melzack, 2005; Tracey & Mantyh, 2007).

Modulation : La modulation se définit comme l'ensemble des mécanismes de contrôle endogène par lesquels le signal nociceptif peut être modulé de la périphérie au cortex (Kirkpatrick et al., 2015). Ces mécanismes de contrôle peuvent avoir une action facilitatrice ou inhibitrice, selon le type de récepteurs et de neurones ciblés (Fields, 2004; Kirkpatrick et al., 2015; Millan, 2002).

Au niveau périphérique, la réaction inflammatoire élicitée lors de la création du signal nociceptif entraîne une diminution du seuil d'activation des nocicepteurs de la région immédiate ou adjacente, entraînant une hyperalgésie primaire (dans la région affectée) ou secondaire (dans la région adjacente). Cet état inflammatoire provoque aussi une augmentation de l'activité des récepteurs opioïdes présents au niveau des fibres nerveuses périphériques et la production locale de cannabinoïdes via les cellules immunitaires, notamment les leucocytes. La liaison de ces substrats aux récepteurs des fibres afférentes primaires provoque une inhibition locale de l'influx nociceptif (Stein & Machelska, 2011).

La théorie du portillon (Melzack & Wall, 1965) est celle qui est le plus couramment utilisée pour décrire les mécanismes impliqués dans le contrôle spinal et supra-spinal de la douleur. Sa principale prémisse est celle de « portes » qui, tout au long des fibres nociceptives afférentes, peuvent se fermer pour rendre plus difficile le passage de l'influx nociceptif vers les centres intégrateurs. Le même degré d'activité nociceptive ne va donc pas conduire à la même perception d'intensité douloureuse selon le degré d'ouverture de ces portes. On distingue trois types de filtre biologique pouvant réduire le passage de l'influx douloureux : a) le contrôle segmentaire d'origine périphérique non douloureux (prenant naissance dans la moelle épinière) ; b) le contrôle inhibiteur diffus induit par une stimulation nociceptive (associé au bulbe rachidien et au mésencéphale) ; et c) le contrôle d'origine central (dont le cortex préfrontal est le principal acteur). Le contrôle segmentaire de la douleur résulte de l'interaction simultanée entre les fibres nociceptives A δ et C (impliquées dans l'ouverture de portillons excitateurs dans les neurones de la moelle)

et des fibres non-nociceptives $A\alpha/\beta$ (responsable de la fermeture des portillons par l'intermédiaire d'interneurones inhibiteurs) (Melzack & Wall, 1965). Dans certaines circonstances, les fibres $A\delta$ peuvent aussi être à l'origine de puissantes inhibitions segmentaires et hétérosegmentaires (Lapirot et al., 2009; Le Bars, Dickenson, & Besson, 1979; Le Bars, Villanueva, Bouhassira, & Willer, 1992). Le Bars et collaborateurs (Le Bars et al., 1979) ont proposé le terme 'contrôle inhibiteur diffus' pour désigner le phénomène par lequel une douleur issue d'un endroit du corps peut être réduite par une stimulation douloureuse plus forte appliquée sur un endroit éloigné. Cette mise sous silence de la douleur repose sur le traitement compétitif du signal nociceptif afférent dans la substance grise périaqueducule et dans le noyau raphé. Une boucle neuronale élicitee est ensuite créée par ces structures qui projettent des efférences descendantes dans les faisceaux dorso- et ventro-latéraux en direction de la moelle provoquant une inhibition diffuse des informations nociceptives issues des autres régions du corps. Il existe une relation nette entre l'intensité du stimulus nociceptif employée et l'amplitude de l'effet inhibiteur observé. Le contrôle inhibiteur diffus peut être élicitee par toutes sortes de stimulations nociceptives, aussi bien mécaniques, thermiques, que chimiques ou électriques. En revanche, les stimuli non nociceptifs se révèlent sans effet (Sprenger, May, Büchel, & Gozlan, 2015). Enfin, le contrôle descendant d'origine central (ou supra-spinal) est associé à des phénomènes psychologiques plus complexes. Ainsi, l'état attentionnel de la personne et sa prédisposition à dramatiser influence l'intensité perçue de la douleur par l'entremise de la substance grise périaqueducule (Coulombe et al., 2017; Tracey et al., 2002). Il a d'ailleurs été démontré que la distraction induit une modulation de l'influx nociceptif notamment via l'activation la substance grise périaqueducule (Valet et al., 2004). L'état émotionnel affecterait plutôt le caractère désagréable (*unpleasantness*) de la sensation (Pestana Santos, Silva Ribeiro, & Amílcar Teixeira, 2015).

1.3 Les effets de l'âge sur le système nociceptif

L'âge entraîne plusieurs changements sur le système nociceptif. Tant chez l'humain que chez l'animal (rat, chat), une réduction du nombre de nocicepteurs périphériques et de la vitesse de conduction des fibres nerveuses est observée dès l'âge moyen et progresse avec l'âge (Taguchi, Ota, Matsuda, Murase, & Mizumura, 2010; Verdu, Ceballos, Vilches, & Navarro, 2000). Chez l'humain spécifiquement, les potentiels d'action et la vitesse de conduction des fibres sensorielles périphériques commenceraient à décliner après la quatrième décennie (Palve & Palve, 2018). Au niveau supra-spinal, le vieillissement chez l'humain entraîne aussi une perte neuronale, une diminution des arborisations dendritiques ainsi que des anomalies neurofibrillaires (Stark et al., 2007). Similairement, plusieurs études animales montrent une réduction de la myéline, une involution axonale, ainsi qu'une perte progressive des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques au niveau de la couche I associées au vieillissement (Edwards & Fillingim, 2001; Fujisawa, 1988; M. L. Ko, King, Gordon, & Crisp, 1997; A. Peters, 2002). Sur le plan histochimique, une diminution des neuropeptides SP (substance P) et peptide relié au gène de la calcitonine (GRCP) a été constatée chez les rats âgés (M. L. Ko et al., 1997). Des effets importants du vieillissement affectant l'ensemble du cortex et du tronc cérébral ont été documentés dans des études portant sur l'humain en ce qui a trait à la synthèse et aux activités de plusieurs neurotransmetteurs (GABA, glutamate, opiacés endogènes) (Amenta, Zaccheo, & Collier, 1991). Ces changements dus à l'âge sont d'autant plus marqués dans les connexions reliant le cortex cingulaire aux aires sensorimotrices et au thalamus (Grachev, Fredrickson, & Apkarian, 2000). Au niveau structural, des études d'imagerie cérébrale chez l'humain ont montré que les régions frontales sont les plus vulnérables face au vieillissement, affectant du même coup les régions impliquées dans la régulation endogène de la douleur et celles impliquées dans l'inhibition cognitive (Rajah & D'Esposito, 2005; Raz, Rodrigue, & Haacke, 2007).

2.0 L'évaluation quantitative sensorielle dans l'étude de la douleur

L'évaluation quantitative sensorielle (mieux connue sous l'acronyme anglophone QST pour Quantitative Sensory Testing) est une méthode reconnue pour l'exploration du système nociceptif (Rolke, Magerl, et al., 2006). Par l'entremise de tests standardisés, l'évaluation QST permet entre autres d'objectiver la présence d'altérations dans le fonctionnement des fibres afférentes primaires $A\alpha/\beta$, $A\delta$ et C impliquées dans le développement de sensibilisation centrale ou périphérique (Rolke, Baron, et al., 2006). Ces tests consistent en une application successive de stimuli cutanés de nature thermique (i.e. stimuli chauds ou froids) et mécanique (i.e. toucher fin, vibration, pression douloureuse, etc). Les évaluations QST impliquent typiquement un amalgame de plusieurs tests. Bien qu'ils puissent paraître exhaustifs, ils sont considérés nécessaires puisqu'il n'est pas rare de trouver la co-existence de plusieurs altérations sensorielles chez un même individu souffrant de douleur chronique (Backonja, 2007). À titre d'exemple, une augmentation de la sensibilité aux sensations thermiques et mécaniques s'accompagnant de signes de douleurs exagérées sont souvent observés chez les individus souffrant de neuropathies post-herpétiques (Rolke, Baron, et al., 2006).

Les sections suivantes présentent les différents types d'altération qui peuvent être identifiés via l'évaluation QST (i.e. allodynie, hyper/hypoesthésie, hyper/hypoalgésie et sommation temporelle). L'effet de l'âge sur la présentation de ces altérations sera aussi discuté dans une section distincte. Afin de ne pas alourdir inutilement la recension, les instruments ainsi que l'application spécifique de chacun des tests seront détaillés dans la méthode.

2.1 Allodynie

L'allodynie est définie comme une sensation de douleur initiée par un stimulus non-nociceptif (Jensen & Finnerup, 2014). Au niveau périphérique, plusieurs canaux ioniques (par ex : TREK1, TRAAK,

K2P, TRPA1) impliqués dans la mise à niveau de l'excitabilité des nocicepteurs peuvent influencer l'apparition d'allodynie (Alloui et al., 2006; Kwan et al., 2006; Noël et al., 2009; Petrus et al., 2007). Cette excitabilité accrue des fibres afférentes primaires entraîne une potentialisation de l'activité inhibitrice des interneurons GABAergiques entraînant une plus grande activité des neurones de la corne dorsale et une augmentation de l'intensité de la réponse aux stimuli mécaniques (Kim et al., 2012). En clinique, des percées récentes chez des patients arthritiques de plus de 50 ans montrent que le facteur de croissance des nerfs (Nerve Growth Factor) est responsable de la surexpression des canaux mécanosensibles au niveau articulaire (Wood, 2010). Une expression accrue de certaines cellules microgliales (notamment le facteur de nécrose tumoral) dans les neurones de la corne dorsale de la moelle a été associée à la présence d'allodynie dans plusieurs modèles animaux de la douleur chronique (Beggs, Trang, & Salter, 2012; Tsuda, Masuda, Tozaki-Saitoh, & Inoue, 2013; Wang, Couture, & Hong, 2014).

2.2 Hyperesthésie et hypoesthésie

L'hyperesthésie se définit comme une sensibilité accrue voire exagérée à une stimulation cutanée (Lars Arendt-Nielsen et al., 2011). Elle englobe les sensations de nature thermique et mécanique et, bien que classiquement utilisée dans le cadre de stimuli indolores, elle est occasionnellement considérée comme un terme englobant les stimuli non-nociceptifs et nociceptifs. À l'inverse, l'hypoesthésie fait strictement référence à une diminution de la sensibilité à des stimuli non-nociceptifs cutanés (Merskey et al., 1994). L'hypoesthésie englobe une perte de sensibilité à une large gamme de sensation, incluant la température, la vibration et le frottement (Backonja, 2007). L'hyper et l'hypoesthésie sont toutes deux associées à des troubles neurologiques et/ou des lésions du système somesthésique sensoriel et thermique pouvant se situer au niveau des afférences primaires jusqu'aux structures corticales. L'hypoesthésie a d'ailleurs été

rapportée comme étant l'un des indicateurs les plus sensibles à la présence de lésions du système somesthésique en comparaison aux autres signes d'altérations sensorielles (Backonja, 2007).

2.3 Hyperalgésie et hypoalgésie

L'hyperalgésie est définie comme une sensation de douleur exagérée à un stimulus nociceptif (Jensen & Finnerup, 2014; Reddy, Naidu, Rani, & Rao, 2012). Provoquée par la libération locale de certaines substances pro-inflammatoires telles que la bradykinine, l'histamine, les prostaglandines, l'hyperalgésie est la manifestation de la sensibilisation des nocicepteurs périphériques ou centraux (Purves et al., 2001a). La sensibilisation de nocicepteurs centraux engendre une hyperalgésie primaire caractérisée par l'augmentation de la sensibilité à la douleur et de l'allodynie dans la zone du tissu lésé (Reddy et al., 2012). La sensibilisation centrale induit quant à elle une hyperalgésie secondaire ressentie dans les tissus avoisinant de la région endommagée (Reddy et al., 2012). La contrepartie de l'hyperalgésie - l'hypoalgésie – est caractérisée par une diminution dans la sensibilité à la douleur et peut également survenir suite à des dommages périphériques ou centraux du système nociceptif (Rolke, Magerl, et al., 2006).

2.4 Sommatation temporelle

La sommatation temporelle s'observe par une augmentation progressive de l'intensité de la douleur lors de l'application répétitive de stimuli dans une région cutanée circonscrite (Price, Hu, Dubner, & Gracely, 1977). Décrit il y a plus de 60 ans par Lorne Mendell (Price et al., 1977), la sommatation temporelle témoigne d'une hyperexcitabilité des neurones nociceptifs spinaux médiés par les fibres C (non myélinisées). Des études récentes sur le réflexe spinal nociceptif (RIII) dans le contexte de stimulations électriques répétées, suggèrent que la sommatation temporelle serait principalement tributaire des fibres A δ (myélinisées) et en moindre partie des fibres C (Arendt-Nielsen, Brennum, Sindrup, & Bak, 1994). Indépendamment des fibres impliquées, il est généralement admis que la sommatation temporelle permet

d'initier et de maintenir un état d'hyperalgésie et de sensibilisation centrale après une blessure du système nerveux (Arendt-Nielsen et al., 1994).

2.5 Profils sensoriels en fonction de l'âge chez l'adulte en bonne santé générale

Chez l'adulte en bonne santé, les différences inhérentes à l'âge en ce qui a trait au profil sensoriel (tel que déterminé par les tests QST) constituent un sujet largement discuté dans la littérature ayant même fait l'objet de deux synthèses des écrits par le même groupe de recherche en 2012 puis en 2017 (Lautenbacher, 2012; Lautenbacher et al., 2017). Ces recensions regroupaient 32 études publiées entre 1944 et 2016 (dont 20 qui ont été traitées dans la première revue de 2012). En somme, ces études montrent que les personnes âgées ont un seuil de sensibilité à la douleur thermique et mécanique similaire ou légèrement plus élevé (tendance plus marquée chez la femme) ainsi qu'une tolérance à la douleur moindre que les personnes plus jeunes (voir Annexe A pour tableau récapitulatif sur les études sur la douleur thermique). D'après ces revues, la personne âgée de plus de 60 ans aurait tendance à présenter une hyposensibilité en réponse aux stimuli cutanés prolongés (Lautenbacher, 2012; Lautenbacher et al., 2017). Cette hyposensibilité serait particulièrement marquée chez les femmes et dans le cas de la sensibilité à la chaleur (Chapman & Jones, 1944; Clark & Mehl, 1971; Heft & Robinson, 2010; Helme, Meliala, & Gibson, 2004; Kenshalo, 1986; Larivière, Goffaux, Marchand, & Julien, 2007; Magerl, Krumova, Baron, Tölle, et al., 2010; Riley et al., 2014). Ces changements apparaissent comme particulièrement marqués au niveau des membres distaux, soutenant l'hypothèse d'une diminution de la sensibilité liée au vieillissement des nerfs périphériques (Lautenbacher & Strian, 1991; Stevens & Choo, 1998). En contrepartie, la seule étude ayant fait mention d'une hypersensibilité à la douleur thermique chez la personne âgée aurait fait appel à des stimulations thermiques prolongées (E. D. Sherman & Robillard, 1960), en dépit du fait que des limites importantes quant à la validité de ce type de stimuli aient déjà été

soulevées en raison de la prédisposition naturelle de la personne âgée à la sommation temporelle (Edwards & Fillingim, 2001; Edwards, Fillingim, & Ness, 2003). En effet, il semblerait que les personnes âgées présentent une tendance marquée à la sommation temporelle, mais uniquement lorsque le test est réalisé avec une stimuli thermique chaud et dans une région qui ne soit pas exagérément distale (par ex. : membres inférieurs) (Edwards & Fillingim, 2001; Farrell & Gibson, 2007; Harkins, Davis, Bush, & Kasberger, 1996; Lautenbacher, Kunz, Strate, Nielsen, & Arendt-Nielsen, 2005). Les régions distales pourraient effectivement présenter des axonopathies confondantes dont il est difficile à contrôler dans les études.

3.0 Modèle biopsychosocial de la douleur

Dans la théorie du portillon (Melzack & Wall, 1965), l'émergence et l'intégration du message nociceptif repose sur des mécanismes physiologiques similaires d'un individu à l'autre. En ce sens, l'évaluation QST permet de documenter de manière systématique, la présence d'altérations dans le fonctionnement des fibres nociceptives. Or, la douleur ne se résume pas qu'à la nociception. Selon le modèle biopsychosocial de la douleur (voir Annexe B), l'expérience de la douleur est plutôt caractérisée par une large gamme de différences interindividuelles (Fillingim, 2005, 2017; Nielsen, Staud, & Price, 2009; Yarnitsky, Granot, & Granovsky, 2014), qui reposent sur des facteurs d'ordre biologique, psychologique et social (Fillingim, 2017). Cette conception est d'ailleurs soutenue par de nombreux résultats empiriques. En regard des facteurs biologiques, de nombreuses études rapportent des différences dans la prévalence de douleur chronique selon l'âge, le sexe et le groupe ethnique (Anderson, Green, & Payne, 2009; Cruz-Almeida et al., 2014; Fillingim, 2017; Fillingim, King, Ribeiro-Dasilva, Rahim-Williams, & Riley, 2009; Hollingshead, Ashburn-Nardo, Stewart, & Hirsh, 2016; Makris, Abrams, Gurland, & Reid, 2014; Mogil, 2012; Racine et al., 2012). D'après ces études, les personnes âgées, les femmes de même que les personnes de race afro-américaine et hispanique présenteraient une sensibilité

accrue à la douleur. Similairement, l'isolement social, un niveau socioéconomique faible et l'exclusion sociale aggravent l'expérience de la douleur tant sur le plan psychosomatique (intensification des symptômes douloureux) que psychologique (taux plus élevés de dépression) (Aslund, Starrin, & Nilsson, 2010; Canaipa, Treister, Lang, Moreira, & Castro-Caldas, 2016; Karayannis, Baumann, Sturgeon, Melloh, & Mackey, 2018). Les effets spécifiques ainsi que les interactions entre ces différents facteurs et bien d'autres forment une mosaïque unique qui façonne la douleur en une expérience propre à chacun (Filligim, 2017; Gatchel, Peng, Peters, Fuchs, & Turk, 2007). C'est sur cette mosaïque que repose le modèle biopsychosocial de la douleur (Filligim, 2017; Gatchel et al., 2007). Ainsi, au-delà du simple profil sensoriel, ce modèle rappelle qu'il importe de tenir compte de l'aspect biologique, psychologique et social dans l'étude sur la douleur (Filligim, 2017; Purcell et al., 2019). Supportant cette prémisse, il a été démontré que l'âge (une des variables principales de cette étude) fait varier l'expérience de la douleur en fonction de divers facteurs psychosociaux tels que la fonction cognitive, la qualité du sommeil, le cercle social, la dramatisation de la douleur, la dépression et l'anxiété (Oktay et al., 2008; Racine et al., 2012; Ruscheweyh et al., 2011; Zis et al., 2017). Bien qu'il soit difficile de tenir compte de tous ces aspects de la douleur dans le contexte d'une seule étude, une attention particulière a été portée dans le cadre de ce mémoire à l'état psychologique des patients avec TCC modéré à sévère permettant ainsi de situer les altérations sensorielles dans un contexte plus large. Les raisons justifiant ce choix sont détaillées dans les sections suivantes.

4.0 Le traumatisme craniocérébral (TCC)

4.1 Incidence et mécanismes du TCC selon l'âge

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, l'incidence mondiale du TCC se situe autour de 10 millions par an, dont 13 000 cas au Québec (Dewan et al., 2018; "Le TCC, c'est quoi?," 2017). Tandis que

les accidents de la route sont la principale cause de TCC chez l'adulte jeune et d'âge moyen (45 % des cas répertoriés), les chutes sont responsables de 50% des cas de TCC chez la personne âgée (Truchon, 2016). Bien que les TCC d'intensité modéré à sévère ne représentent que 10% de tous les cas de TCC, ils engendrent la majorité des décès et trois fois plus de coûts que les TCC légers (Humphreys et al., 2013). Historiquement, la majorité des TCC survenait chez les hommes de 15 à 24 ans (Fleminger & Ponsford, 2005). Bien qu'une diminution du taux annuel de TCC chez le jeune adulte s'observe depuis quelques années (fruit des campagnes de sensibilisation sur la sécurité routière), une tendance inverse est retrouvée chez la personne âgée (Gardner et al., 2018; M. E. Peters & Gardner, 2018). En effet, les TCC modérés à sévères sont en augmentation croissante chez la personne âgée de plus de 60 ans avec une incidence accrue chez la personne de 75 ans et plus (Gagné et al., 2012; Langlois, Rutland-Brown, & Wald, 2006; Taylor, Bell, Breiding, & Xu, 2017). Rien qu'aux États-Unis, on estime que le TCC chez la personne âgée de plus de 65 ans représente plus de 400 000 admissions aux urgences annuellement (Taylor et al., 2017).

4.2 Présentation clinique et répercussions du TCC selon l'âge

Dès les premières heures suivant le TCC, des processus de plasticité cérébrale s'amorcent dans le but de réparer les altérations du parenchyme cérébral (Kernie, Erwin, & Parada, 2001). Les interventions déployées dans les premiers jours d'hospitalisation visent surtout à préserver la vie et éviter l'occurrence de blessures cérébrales secondaires (liées à l'œdème cérébral).

Tout groupe d'âge confondu, le taux de décès dans les 48 heures suivant l'occurrence d'un TCC modéré à sévère est essentiellement le même (environ 35%) (Boto, Gómez, De La Cruz, & Lobato, 2006). Une détérioration tardive surviendrait chez 20-30% des personnes âgées et serait causée par un saignement intracérébral retardé ou l'aggravation de l'œdème cérébral (Karibe et al., 2017). Ceci ne surprend guère, puisque plusieurs caractéristiques cliniques et physiologiques rendent la personne âgée

particulièrement vulnérable au TCC. Parmi celles-ci, la prise de Warfarin (un anticoagulant pris par une personne âgée sur cinq en Amérique du Nord) augmente de 2,7 fois les risques de souffrir d'hémorragie intracrânienne lors d'un coup à la tête (Karibe et al., 2017). Ces saignements sont d'autant plus fréquents chez cette clientèle en raison de l'amincissement de la paroi des vaisseaux sanguins inhérente à l'âge (Karibe et al., 2017). Parallèlement, l'espace libéré par l'atrophie du cerveau liée à l'âge augmente sa mobilité dans la boîte crânienne et les possibilités de contusion en cas de trauma (Flanagan, Hibbard, Riordan, & Gordon, 2006; Karibe et al., 2017). En dépit des efforts colossaux déployés par les équipes cliniques pour optimiser la récupération des patients qui survivent au TCC modéré à sévère, ce type de blessure occasionne presque toujours des séquelles importantes. Parmi celles-ci, la douleur chronique est la deuxième séquelle (après la fatigue) la plus fréquemment répertoriée chez les survivants de TCC (Soberg et al., 2013). Au Canada, la douleur chronique affecte 19% des personnes dans la population générale (Schopflocher, Taenzer, & Jovey, 2011). En comparaison, on estime qu'entre 32% et 75% des adultes vont développer une douleur persistante et invalidante dans les mois suivants un TCC (Nampiarampil, 2008). La relation entre la sévérité du TCC et l'occurrence de douleur chronique est encore cependant un sujet de débat.

4.3 Caractérisation de la douleur chronique post-TCC

La douleur chronique post-TCC a fait l'objet de plusieurs revues de littérature permettant d'en caractériser les principaux aspects, soit sa prévalence, sa localisation et son degré d'intensité (Dobscha et al., 2009; Irvine & Clark, 2018a; Nampiarampil, 2008).

De nombreuses études se sont intéressées à la prévalence de TCC au sein de populations civiles et militaires. Dans une revue de 2008 qui réunissait 23 études, une prévalence de douleur chronique post-traumatisme d'environ 52% était rapportée chez les TCC légers, et de 32% dans les cas modérés à sévères

(Nampiarampil, 2008). Une revue plus récente ayant totalisé 95 études a quant à elle établi qu'il n'existait que des preuves limitées qui soutiennent l'hypothèse selon laquelle la sévérité du TCC aurait un impact sur la prévalence de douleur chronique (Dobscha et al., 2009).

En regard à la localisation de la douleur, la plupart des études portant sur le sujet se sont penchées sur les maux de tête (Dobscha et al., 2009; Irvine & Clark, 2018a; Nampiarampil, 2008), puisqu'il s'agit du principal site de douleur rapporté. En effet, la prévalence de maux de tête chez les TCC légers irait jusqu'à 89%, pour seulement 18% chez les TCC modéré à sévère (Nampiarampil, 2008). Des écrits spécifiques au TCC modéré à sévère font aussi mention de douleurs d'origine centrale (un type de douleur chronique localisée à un site distant de la lésion initiale et sans lésion / pathologie antérieure) (Bouferguene et al., in-press; Ofek & Defrin, 2007), ces principaux sites se situant au niveau de la nuque, des épaules, du dos et des membres supérieurs et inférieurs (Irvine & Clark, 2018a; Nampiarampil, 2008). Une grande prévalence de latéralisation de la douleur (entre 63 et 93% des cas) est également soulevée dans les études sur la douleur centrale après le TCC (Bouferguene et al., in-press; Ofek & Defrin, 2007). Dans les cas de TCC légers, les maux de têtes se déclarent généralement dans les premières heures suivant le trauma et serait considérés comme chroniques lorsqu'ils perdurent pour une période dépassant les 3 à 6 mois (Nampiarampil, 2008). À l'inverse, une étude portant sur le profil sensoriel de patients ayant survécus à un TCC d'intensité légère à sévère a révélé que les douleurs centrales pouvaient se présenter plus tard (en moyenne 7 mois après le trauma) dans le rétablissement des patients (Ofek & Defrin, 2007). Quant à l'intensité de la douleur, les études sur le sujet rapportent des douleurs d'intensité modéré à sévère interférant avec les activités quotidiennes des survivants de TCC (toutes formes de sévérité confondues) (Hoffman et al., 2007; Nampiarampil, 2008).

4.4 Impact de comorbidités sur la douleur chronique post-TCC

Parmi les comorbidités associées à la présence de douleur chronique après un TCC, on retrouve de nombreux états psychologiques comme la dépression, l'anxiété, la dramatisation de la douleur et le syndrome de stress post-traumatique. En effet, la dépression est hautement prévalente chez les survivants de TCC modéré à sévère, affectant de 26 à 36% des survivants (Seel, Macciocchi, & Kreutzer, 2010). Plusieurs études de cohortes ont noté un lien entre la dépression et l'occurrence de douleur chronique après le TCC (Dawson, Schwartz, Winocur, & Stuss, 2007; Hoffman et al., 2007; Osborn, Mathias, & Fairweather-Schmidt, 2014; Sheng, Liu, Wang, Cui, & Zhang, 2017; Walker, Seel, Curtiss, & Warden, 2005). Sur le plan structurel, la présence conjointe de TCC et de dépression a été associée à une perte significative de volume de matière grise au niveau du lobe préfrontal gauche (plus particulièrement les portions ventrolatérales et dorsolatérales) (Jorge et al., 2004) – une région importante dans l'interprétation des signaux de douleur (Seminowicz & Moayed, 2017). De plus, la dépression et l'anxiété coexistent fréquemment après un TCC, plus particulièrement chez des patients souffrants de douleur chronique (Osborn, Mathias, Fairweather-Schmidt, & Anstey, 2017; Wasilewski, Wojnar, & Chatizow, 2010). Dans une étude portant sur l'anxiété et les maux de têtes chroniques chez des survivants de TCC modéré à sévère, il a été établi qu'une amélioration des symptômes douloureux à 6 mois post-trauma était associée à des niveaux plus bas d'anxiété et de dépression (Walker et al., 2005). En ce qui a trait à la dramatisation de la douleur, elle a été associée à des risques plus élevés de douleur chronique chez des patients ayant souffert d'un TCC léger, mais cette démonstration n'a pas été encore faite chez les cas modérés à sévères (Chaput, Lajoie, Naismith, & Lavigne, 2016; Wijenberg, Stapert, Verbunt, Ponsford, & Van Heugten, 2017). Enfin, le syndrome de stress post-traumatique (mieux connu pour son acronyme anglais PTSD pour *post-traumatic stress disorder*) se rapporte à un trouble provoqué par un stress sévère ou soudain, induisant une tendance à revivre le traumatisme à travers des rêves ou des pensées récurrents (Helzer, Robins, &

McEvoy, 1987; Litz, Litz, & Gray, 2002). Plusieurs études ont établi des liens entre la douleur chronique et la présence de PTSD, notamment dans le cas de maux de tête chroniques post-TCC léger (Bryant, 2011; Defrin et al., 2010; Helzer et al., 1987; Yue et al., 2019). Chez le TCC modéré à sévère, les experts considèrent très improbable que le PTSD interfère avec l'apparition de douleur chronique puisque ces patients n'ont aucun souvenir de l'évènement traumatique (Alway, Gould, McKay, Johnston, & Ponsford, 2016). D'ailleurs, l'amnésie de l'évènement et des jours/semaines qui suivent le traumatisme est un critère diagnostique du TCC modéré à sévère (INESSS-ONF, 2019).

4.5 Impact du TCC sur le profil sensoriel

En dépit de la prévalence de douleur chronique après un trauma majeur, seulement trois études conduites auprès d'adultes de moins de 65 ans ont investigué les répercussions du TCC sur la douleur chronique (voir Annexe B pour tableau récapitulatif). Deux d'entre elles portaient sur la douleur chronique d'origine centrale dont l'une exclusivement sur les TCC modéré à sévère et l'autre mélangeant tous les degrés de sévérité (Bouferguene et al., in-press; Ofek & Defrin, 2007) et une troisième sur les céphalées chroniques chez des TCC légers (Defrin et al., 2010). Dans l'ensemble de ces études, des signes significatifs d'hypoesthésie/algésie thermique ont été constatés chez les participants présentant un TCC en comparaison avec des populations saines (Defrin et al., 2010; Ofek & Defrin, 2007). Ces altérations étaient particulièrement accentuées en présence de douleur chronique (Defrin et al., 2010; Ofek & Defrin, 2007). Des différences de sensibilité thermique ont été trouvées entre les sites douloureux et d'autres régions indolores, mettant de l'avant la possibilité de mécanismes centraux à ces douleurs (Bouferguene et al., in-press; Ofek & Defrin, 2007). En ce sens, il est intéressant de noter que dans l'une de ces études, les régions présentant de la douleur chronique ne présentaient aucune lésion ou blessure associées au TCC, renforçant la théorie d'une composante centrale à ces douleurs (Ofek & Defrin, 2007). Les études portant

sur la douleur centrale mettent aussi de l'avant que le TCC à lui seul serait associé à de l'hypoesthésie mécanique (Bouferguene et al., in-press; Ofek & Defrin, 2007). Des signes de sommation temporelle et d'allodynie ont aussi été rapportés tant chez les patients présentant des douleurs centrales que chez ceux souffrant de maux de tête dans deux des études menées sur la question (Defrin et al., 2010; Ofek & Defrin, 2007). Sachant que le vieillissement provoque aussi des diminutions de la sensibilité à la douleur thermique et des signes de sommation temporelle (Lautenbacher, 2012; Lautenbacher et al., 2017), ces résultats suggèrent que l'occurrence d'une atteinte traumatique au système nerveux central induit des changements similaires à ceux causés par l'âge au niveau du système nociceptif. Contrairement à la population générale toutefois, ces changements pourraient être potentialisés par la présence de douleur chronique. Bien qu'intéressants, ces résultats n'ont pas encore été répliqués chez la clientèle âgée avec une atteinte traumatique au système nerveux central (TCC ou blessure à la moelle). Cet exercice est pourtant essentiel pour une prise en charge personnalisée de la clientèle TCC âgée en clinique de douleur (Cruz-Almeida & Fillingim, 2014). Leur utilisation en recherche est incontournable pour le transfert des connaissances entre les études animales et cliniques sur les syndromes douloureux (Cruz-Almeida & Fillingim, 2014).

5.0 But, objectifs et hypothèses de recherche

Le but de cette étude préliminaire est de mieux comprendre les effets de l'âge et de la douleur chronique sur le profil sensoriel des survivants de TCC modéré à sévère. En ce sens, trois questions de recherche ont été abordées :

1. Quelle est la présentation de la douleur chronique (en termes de localisation, d'intensité et de degré d'interférence dans la vie) chez des individus jeunes (<60 ans) et âgés (≥60 ans) ayant survécu à un TCC modéré à sévère ?

2. De quelle manière l'âge et la douleur chronique affectent-ils le profil sensoriel des individus ayant survécu à un TCC modéré à sévère ?
3. À titre exploratoire, les comorbidités psychologiques courantes après un TCC modéré à sévère telles que la dépression, l'anxiété et la dramatisation sont-elles associées similairement à la présence de douleur chronique (présente ou non) chez les individus jeunes (18-59 ans) et plus âgés (≥ 60 ans) ?

Hypothèses de recherche : Les études chez l'adulte en bonne santé montrent que l'âge est associé à des changements quantifiables dans le traitement des signaux de douleur, se traduisant par une hyposensibilité thermique et une disposition plus grande à la sommation temporelle. Considérant que ces phénomènes sont aussi retrouvés chez les survivants de TCC modéré à sévère de moins de 60 ans, il est anticipé que la survenue d'une telle blessure chez les personnes âgées de 60 à 85 ans potentialisera les altérations sensorielles typiquement associées à cette clientèle. La douleur chronique étant également associée à des changements significatifs au niveau du profil sensoriel après le TCC, nous anticipons que cette condition amènera des nuances additionnelles dans le profil sensoriel des personnes TCC âgées.

CHAPITRE 2. MÉTHODE

Dans la prochaine section, il sera question des méthodes et instruments qui ont été utilisés dans la réalisation de cette étude. Ainsi, une brève description du devis et du milieu de l'étude sera suivie par une description détaillée de l'échantillon (i.e. critères d'inclusion/exclusion, procédure de recrutement et collecte de variables sociodémographiques et cliniques). En ce qui a trait à la collecte de données, des informations relatives à l'évaluation QST, aux questionnaires employés ainsi qu'à l'entraînement du personnel de recherche seront présentées. Enfin, une description détaillée des analyses statistiques réalisées pour répondre à chacune des questions de recherche, le calcul de la taille d'échantillon et les considérations éthiques concluront cette section.

Plusieurs variables seront examinées dans cette étude dans le but de mieux comprendre les répercussions indépendantes et synergiques de l'âge et de la douleur chronique sur le profil sensoriel des personnes ayant survécu à un TCC modéré à sévère. Ainsi, les variables qui auront la capacité (établie ou postulé) de provoquer des changements dans la performance des participants à l'évaluation QST seront considérées comme des variables indépendantes (i.e., âge, douleur chronique). En contrepartie, les variables qui fluctueront en présence d'une stimulation thermique ou mécanique seront traitées comme des variables dépendantes (i.e., tests QST). Finalement, les variables dont la considération pourrait nous aider à mieux comprendre le phénomène étudié seront traitées comme des résultats secondaires (i.e., niveaux d'humeur dépressive, anxiété et dramatisation).

1.0 Devis et milieu de l'étude

L'un des principaux obstacles à l'étude du TCC modéré à sévère est la relative rareté des patients. Au Canada, près de 11 personnes sur 100 000 adultes subissent un TCC modéré à sévère à chaque année, ce qui représente environ 900 cas au Québec (CNFS, 2019). De plus, ~35% succombent à leurs blessures

dans la première année suivant l'impact (Boto et al., 2006). Dans ce contexte particulier, la conduite d'études de cohorte prospectives est particulièrement difficile. Pour cette raison, une étude observationnelle rétrospective de type cas-témoins a été réalisée afin de rencontrer les objectifs de cette étude préliminaires.

Ce projet a été réalisé au laboratoire de psychophysique de la douleur de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal (HSCM) du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal. Ce milieu a été sélectionné pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la population desservie par l'HSCM qui réside sur les territoires de Laval, ainsi que des régions de Lanaudière et des Laurentides est frappée de plein fouet par le vieillissement démographique. En 2016 seulement, 25% des personnes résidant sur ces territoires étaient âgées de 60 ans et plus, représentant les régions avec la plus forte croissance au Québec (données non publiées venant du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal). Chez la clientèle traumatisée spécifiquement, ~150 adultes avec TCC modéré à sévère sont admis chaque année à l'HSCM et près du tiers sont âgés de 60 ans et plus. Par ailleurs, ce centre a participé en 2018 à nos travaux préparatoires en lien avec ce mémoire chez des survivants de TCC modéré à sévère (Bouferguene et al., in-press). De ce fait, le personnel administratif et les cliniciens impliqués dans le suivi de la clientèle TCC étaient déjà familiers avec la procédure de l'étude.

2.0 Échantillon

2.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Tous les patients âgés entre 18 et 85 ans admis dans les 4 dernières années pour un TCC d'intensité modéré à sévère à l'unité des soins intensifs et ayant survécu à leurs blessures (selon les registres de l'établissement) ont été considérés pour éligibilité. Cet intervalle a été jugé acceptable considérant que les études antérieures sur la question ont collecté des données sur des participants de 5 mois à 58 ans suivant le trauma avec des résultats relativement consistants (Bouferguene et al., in-press; Defrin et al., 2010;

Ofek & Defrin, 2007). Les patients avec une histoire clinique de paralysie motrice (secondaire à une lésion médullaire) ou de diabète non contrôlé ont été exclus afin de contrôler pour la présence de neuropathies non-liées au TCC. Afin de limiter la présence de variables confondantes additionnelles, les patients connus pour troubles psychiatriques, cognitifs et/ou neurologiques ainsi que ceux avec un historique de TCC multiple ou d'abus de substance¹ au moment du recrutement ont également été exclus. Afin d'optimiser le recrutement, les personnes sans domicile fixe et habitants à plus de 200km de l'hôpital ont aussi été exclues. Cette procédure a été jugée acceptable puisque les participants exclus pour de telles raisons étaient comparables avec l'échantillon final en termes d'âge, de sexe, de sévérité du TCC et de sa prise en charge (ces données sont présentées en détail dans la section 'résultats' du mémoire). La sévérité du TCC a été confirmée par un neurochirurgien à partir des informations contenues dans le dossier médical de chaque patient. Sommairement, les patients présentant une perte de conscience >30 minutes suivant l'impact à la tête et un score entre 3-12 à l'Échelle de Coma de Glasgow à l'arrivée en centre hospitalier étaient considérés comme TCC modéré à sévère (Silver et al., 2011).

2.2 Recrutement

La procédure de recrutement a été déterminée en collaboration avec le comité d'éthique et de la recherche de l'établissement. Ainsi, les patients TCC potentiellement éligibles à l'étude (selon l'information contenue au dossier médical) ont été avisés par lettre de l'étude en cours. Deux semaines après l'envoi de la lettre, l'étudiante chercheuse contactait les participants TCC potentiels par téléphone pour confirmer leur éligibilité à l'aide d'un questionnaire structuré (voir Annexe C) et de prendre rendez-vous au laboratoire avec les patients intéressés. Ce questionnaire portait notamment sur leur âge, leur

¹ Selon le DMS-IV (2003), la consommation d'alcool, de drogues ou de tout autre substance élicite devient abusive quand elle entraîne des conséquences majeures sur le plan social (ex: manque plusieurs jours de travail, incapable de prendre soin de ses enfants, problèmes avec la justice). L'abus de substance devient chronique quand ces conséquences sociales se produisent régulièrement dans les derniers 12 mois. L'abus de substance ne comprend pas la consommation de nicotine ni de caféine.

stature (taille/poids), leur dominance manuel (droitier/gaucher), leur état de santé général, leur consommation de médicaments, la présence de douleur chronique et/ou d'autres séquelles attribuables à leur TCC. Les participants rapportant souffrir de douleur depuis plus de trois mois étaient considérés comme souffrant de douleur chronique. Les participants rapportant consommer une médication analgésique sur une base régulière devaient cesser de la prendre avant la visite en laboratoire pour une période minimale correspondant à la demi-vie de la molécule.

2.3 Collecte de variables sociodémographiques et cliniques

Des informations relatives à l'âge au moment du TCC, au sexe biologique, au temps écoulé depuis le TCC, sa cause, sa sévérité, le score de Glasgow initial, la durée de l'amnésie post-traumatique et les caractéristiques des blessures cérébrales relevées au tomodensitomètre ont été collectées directement dans les dossiers médicaux des participants. Le Score de sévérité des blessures, mieux connu sous son appellation anglaise Injury Severity Score (ISS) a été calculé par une infirmière entraînée. Il s'agit d'une échelle de classification qui offre une appréciation générale du degré de sévérité d'un ensemble de blessures subies par un patient (Baker, O'Neill, Haddon, & B. Long, 1974). Brièvement, les blessures étaient catégorisées sur l'Échelle abrégée des blessures (version française de l'Abbreviated Injuries Scale aussi connu sous l'acronyme anglais AIS) pour chaque partie du corps. Le score des trois parties les plus sévèrement lésées était multiplié au carré et additionné entre eux pour obtenir un score ISS final variant entre 0-75.

3.0 Procédures reliées à l'étude

À leur arrivée au laboratoire de psychophysique de l'HSCM, les participants étaient installés sur un fauteuil confortable dans une pièce calme à température constante de 21°C. Le projet était expliqué en détails par l'étudiante chercheuse aussi responsable de répondre aux questions et de faire signer le

Formulaire d'Information et de Consentement. Par la suite, les patients âgés de 60 ans et plus ont été soumis à l'examen de Folstein (aussi connu sous le nom de *Mini-mental State*, voir Annexe D). Seuls les patients avec une note de >24/30 permettant d'exclure la présence de démence ont été retenus pour participation (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Les participants avec douleur chronique répondaient ensuite au Questionnaire concis sur les douleurs permettant d'en décrire la localisation, l'intensité générale et son degré d'interférence avec les différentes facettes du quotidien (voir Annexe E). Les participants répondaient ensuite à une série de questionnaires portant sur des comorbidités au développement de la douleur chronique, soit l'humeur dépressive, l'anxiété et la dramatisation de la douleur. Une fois les questionnaires complétés, les participants étaient soumis à une évaluation QST. Chaque test était appliqué au site douloureux en alternance avec la région anatomique controlatérale chez les participants rapportant de la douleur, et au niveau de l'avant-bras dominant en alternance avec l'avant-bras non dominant chez ceux sans douleur. Avant chaque test, une démonstration était réalisée sur un site avoisinant la zone d'intérêt (la main lorsque les tests étaient faits sur les avant-bras par exemple). Les participants devaient garder les yeux fermés pendant la durée entière de chacun des tests.

4.0 Évaluation quantitative sensorielle (QST)

Neuf tests QST couramment utilisés en clinique et en recherche comme indicateurs de sensibilité cutanée et d'hyperalgésie (Uddin & MacDermid, 2016) ont été administrés dans l'ordre suivant: 1) seuil de sensibilité au froid (SF), 2) seuil de sensibilité au chaud (SC), 3) seuil de douleur au froid (DF), 4) seuil de douleur au chaud (DC), 5) seuil de détection du toucher (DT), 6) allodynie (ALL), 7) seuil de détection de la vibration (SV), 8) seuil de détection de la pression douloureuse (PD), 9) sommation temporelle (ST). L'ordre d'administration des tests a été établi selon la fréquence d'utilisation et leur sensibilité établie à déceler la présence d'altérations sensorielles dans les études conduites auprès de patients atteints de

neuropathies post-traumatiques (Baron et al., 2017; Defrin et al., 2010; Grothusen, Alexander, Erwin, & Schwartzman, 2014; Widerström-Noga, Govind, Adcock, Levin, & Maudsley, 2016; Younis et al., 2016).

5.0 Instruments utilisés pour les tests QST

5.1 Stimuli thermiques

Les stimulations thermiques ont été appliquées sur la face interne à l'aide d'une thermode de contact de 30 mm X 30 mm (MEDOC Advanced Medical Systems, Israël) alimentée grâce à un élément de type Pelletier contrôlé par ordinateur. La température de base de la thermode était fixée à 32°C, avoisinant ainsi la température externe de la peau. Lors de chacun des tests thermiques, la température de la thermode diminuait ou augmentait (selon la modalité testée) pour trois essais consécutifs espacés par des intervalles de temps allant de 5-8 secondes pour les seuils de détection de températures et de 30 secondes pour les seuils de douleur reliés aux températures (rampes ascendantes/descendantes de 0,5°C/s). Les stimuli thermiques froids oscillaient quant à eux entre 32°C et 0°C et les stimuli chauds entre 32°C et 52°C. Ces intervalles de température sont couramment employés en recherche sur la douleur, car ils produisent une sensation de douleur chez une majorité de sujets sans toutefois causer de lésions pour les durées de stimulation utilisées (Arendt-Nielsen & Chen, 2003). Pour les tests de sensibilité thermique, les participants devaient cliquer sur une souris à la toute première variation de température perçue, ce qui permettait d'enregistrer la température seuil et de ramener l'instrument à la température initiale. Dans le cas des tests de douleur thermique, les participants devaient plutôt cliquer sur la souris à la première sensation de douleur perçue. Les résultats des participants se composaient de la valeur moyenne des trois administrations pour chaque test.

5.2 Stimuli mécaniques

La sensibilité mécanique de la peau a été évaluée à l'aide de monofilaments, un pinceau, un diapason et un algomètre. Plus précisément, l'évaluation de la DT a été effectuée à l'aide d'une trousse de 20 filaments de von Frey (Bioseb, Inc), calibrés entre 0.008 et 300 g, procurant ainsi différents seuils de pression. Les filaments étaient appuyés un à un sur la zone d'intérêt en ordre décroissant débutant par celui de 1,0 g, puis en ordre croissant de façon à établir le seuil de détection du toucher de chaque participant. La procédure était répétée de manière à traverser le seuil du toucher du participant un total de six fois (trois fois de manière croissante et trois autres en ordre décroissant). Le seuil du toucher des participants était constitué de la moyenne de ces six passages. L'évaluation de l'ALL a été réalisée à l'aide d'un pinceau standardisé (Somedic SENSELab – Brush-05) glissé sur la peau des participants sur un territoire d'environ deux cm². Les participants devaient ensuite rapporter sur une échelle visuelle analogue de 0-100mm l'intensité de la douleur ressentie. La procédure était répétée cinq fois et une moyenne était calculée avec les résultats rapportés sur l'échelle afin d'obtenir le degré d'allodynie du participant. Le SV a été évalué grâce à un diapason appliqué sur le processus styloïde ulnaire (Rydel-Seiffer gradué 64 Hz) chez les participants sans douleur, et pour les patients avec douleur sur la proéminence osseuse ou articulaire la plus proche de leur site douloureux. À chaque application, les participants devaient rapporter le moment où ils cessaient de ressentir la vibration. Le test était réalisé deux fois et la moyenne des résultats permettait d'obtenir le seuil de détection de la vibration de chaque participant. La PD a été évaluée grâce à un algomètre (FDN200, Wagner Instruments, USA) délivrant une force de 0.5 kg/cm²s jusqu'à un maximum de 10 kg/cm²s. L'algomètre a été appliqué à une intensité croissante sur la zone d'intérêt jusqu'à ce les participants détectent les premières sensations de douleur. Le test était réalisé sur l'ongle du pouce chez les participants ne rapportant pas souffrir de douleur chronique, et pour les patients souffrant de douleur chronique sur une proéminence osseuse ou articulaire la plus proche du site de

douleur. La procédure était répétée trois fois et la moyenne des résultats était calculée pour déterminer le seuil de pression douloureuse. La ST a été évaluée dans une région d'un cm² à l'aide d'un Neuropen© avec Neurotips© de 40 g (Owen Mumford). Appliqué à deux reprises, puis à dix reprises au même endroit, un phénomène de sommation temporelle était détecté lorsque l'intensité de la douleur (rapportée sur une échelle de 0-100mm) augmentait avec un nombre croissant d'applications. La douleur élicitée telle qu'évaluée sur l'ÉVA après 10 stimulations étaient divisée par celle induite par deux stimulations. La procédure était répétée à deux reprises sur le membre d'intérêt et une moyenne était calculée avec les deux ratios pour obtenir un résultat final.

6.0 Entraînement du personnel de recherche

Dans les semaines qui ont précédé l'inauguration de l'étude, l'étudiante chercheuse a complété un entraînement rigoureux dans l'administration de tests QST avec une professionnelle expérimentée. Pendant deux jours, les tests ont été présentés et administrés à l'étudiante. Puis, l'étudiante a pu administrer à deux volontaires en bonne santé la procédure à titre d'entraînement. Suivant cet entraînement et conformément aux recommandations de Vollert et al. (2016), l'étudiante a recruté sur les médias sociaux 16 participants en bonne santé générale et leur a administré l'ensemble des tests compris dans l'évaluation QST. Les résultats de ces participants ont été comparés aux valeurs de références du Réseau allemand de recherche sur la douleur neuropathique (*German Research Network on Neuropathic Pain* (DFNS) afin de vérifier la conformité de l'administration des tests avec les normes internationalement reconnues. Ces résultats ont été décrits antérieurement (Bouferguene et al., in-press).

7.0 Questionnaires

Plusieurs questionnaires ont été administrés dans le cadre de cette étude. Tout d'abord, le *Questionnaire concis sur les douleurs* (Cleeland & Ryan, 1994; Daut, Cleeland, & Flanery, 1983; Loretz,

2005) a été utilisé pour caractériser la douleur chronique (voir Annexe E). Il s'agit d'un questionnaire initialement conçu pour évaluer les douleurs associées au cancer, mais dont l'utilisation a été validée par la suite dans le cadre de différentes neuropathies non cancéreuses (Tan, Jensen, Thornby, & Shanti, 2004). La version abrégée de ce questionnaire contient 8 items visant à localiser la douleur et à en mesurer l'intensité. Le dernier item comprend 7 sous-sections évaluant l'effet de la douleur sur des aspects de la vie journalière. Les échelles utilisées dans ce questionnaire sont de type numérique (allant de 0-10), forçant le répondant à sélectionner un nombre entier lors de l'évaluation de sa douleur. Cette version abrégée présente une excellente fiabilité interne avec un alpha de Cronbach variant entre 0,91 et 0,96 et une fiabilité (stabilité) en contexte test-retest allant d'acceptable à excellente (r variant entre 0,67 et 0,93 et coefficient de corrélation interclasse de 0,93) chez des patients souffrant de douleur chronique d'origine non maligne (Chen et al., 2018; Mendoza, Mayne, Rublee, & Cleeland, 2006).

Outre la version abrégée du *Questionnaire concis sur les douleurs*, des questionnaires recensant le niveau d'humeur dépressive, d'anxiété et de dramatisation de la douleur ont aussi été administrés. Lorsque possible, des questionnaires adaptés à l'âge des participants ont été privilégiés.

L'*inventaire abrégé de dépression de Beck* (version française du *Beck's Depression Inventory* BDI-II) et l'*inventaire de Beck pour l'anxiété* (version française du *Beck's Anxiety Inventory*) ont été utilisés chez les participants de 59 ans et moins. Le BDI-II est un outil composé de 21 items à choix multiples rempli par le participant (voir Annexe F). Le score final peut varier de 0-63 et s'interprète comme suit : 0-9 niveau minimal de dépression, 10-18 niveau léger, 19-29 niveau modéré et un score de ≥ 30 un niveau élevé. De manière plus spécifique, un seuil de 21 et plus est connu pour indiquer un niveau majeur de dépression chez des patients souffrant de douleur chronique avec une sensibilité de 0,68 et une spécificité de 0,78 (Geisser, Roth, & Robinson, 1997). Questionnaire couramment utilisé auprès de

diverses populations cliniques, son utilité auprès de survivants de TCC a été validée avec un coefficient Cronbach de 0,92 (Green, Felmingham, Baguley, Slewa-Younan, & Simpson, 2001). L'*inventaire de Beck pour l'anxiété* est un outil qui se compose de 21 items à choix multiples rempli par le participant et conçu expressément pour évaluer des symptômes d'anxiété minimalement partagés avec la dépression (voir Annexe G). Son score varie de 0-63 et s'interprète comme suit : 0-21 bas niveau d'anxiété, 22-35 niveau modéré et >35, niveau élevé d'anxiété. Un seuil clinique de dépression est suspecté à 16 et plus, avec une sensibilité de 0,62 et une spécificité de 0,69 (Bardhoshi, Duncan, & Erford, 2016). Ce questionnaire a récemment été validé pour utilisation auprès des survivants de TCC modéré à sévère avec un alpha de Cronbach variant entre 0,88-0,94 selon le temps écoulé depuis le TCC, soit de 2 à 30 mois (Terpstra, 2015).

L'*échelle de dépression gériatrique* (version française du *Geriatric Depression Scale*) et l'*Inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété* (version française du *State-Trait Anxiety Inventory*) ont été utilisés chez les participants de 60 ans et plus. L'*échelle de dépression gériatrique* est un questionnaire rempli par le participant composé de 30 items (voir Annexe H). Les réponses possibles à ce questionnaire sont de type oui/non évaluées 1/0. Ce questionnaire est spécifiquement conçu pour la clientèle gériatrique puisqu'il exclut tout symptôme somatique et est simplifié pour que les personnes présentant des difficultés de nature cognitive puissent tout de même y répondre efficacement. Un score de ≥ 11 est utilisé afin d'identifier un niveau clinique de dépression chez la personne âgée (Wancata, Alexandrowicz, Marquart, Weiss, & Friedrich, 2006). La validité de ce seuil a d'ailleurs fait l'objet d'une revue systématique concluant à une sensibilité de 0,75 et une spécificité de 0,77 (Wancata et al., 2006). Cet outil a aussi été validé pour son utilisation dans des cas de lésions cérébrales, notamment d'accidents cérébrovasculaires pour lesquels il était en mesure de repérer même les cas légers de dépression avec un

coefficient alpha de Cronbach de 0,89 et une sensibilité de seuil de 0,69 et une spécificité de 0,75 dans la détermination d'un seuil clinique de dépression (Sivrioglu et al., 2009).

L'Inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété est un outil permettant d'évaluer les niveaux d'anxiété transitoire et persistante (voir Annexe I). Composé de 40 items permettant d'obtenir un score entre 20-80, un seuil de ≥ 54 est jugé cliniquement significatif chez la personne âgée, avec une sensibilité de 0,82 et une spécificité de 0,88 (Kvaal, Ulstein, Nordhus, & Engedal, 2005). Cette échelle a aussi été utilisée auprès de survivants de TCC dans de nombreux travaux (Zaninotto et al., 2016).

L'Échelle de dramatisation de la douleur (version française de la *Pain Catastrophizing Scale*) est une échelle couramment utilisée tant en clinique qu'en recherche pour évaluer la prédisposition d'une personne à exagérer l'expérience de douleur (Leung, 2012; Sullivan, Bishop, & Pivik, 1995) (voir Annexe J). Lors de son administration, les participants doivent réfléchir sur leurs expériences antérieures de douleur et indiquer dans quelle fréquence ils ont ressenti certaines pensées ou sentiments dans le cadre de celles-ci sur une échelle de 5 points allant de pas du tout (0) à tout le temps (4). Composée de 13 items, *l'Échelle de dramatisation de la douleur* donne un score total oscillant entre 0-52 et pouvant être décomposé en trois sous-scores évaluant la rumination, l'amplification et l'impuissance. Cette échelle a démontré une bonne consistance interne (un peu moindre pour les questions se rapportant à l'amplification) chez l'adulte en bonne santé (coefficients alpha : score total = 0,87; rumination = 0,87, amplification = 0,66; impuissance = 0,78). Ces scores sont significativement corrélés avec l'intensité de la douleur ($r = 0,31$ à $0,44$ et un $p < 0,01$ à $0,03$), la détresse psychologique ($r = 0,57$ à $0,67$ et $p < 0,001$) et le niveau de fonctionnement ($r = 0,29$ à $0,43$ et $p < 0,001$ à $0,03$) chez l'adulte présentant un TCC (Chaput et al., 2016). Des percées récentes montrent que le score obtenu à la sous-échelle impuissance est un

prédicteur robuste de douleur chronique chez la personne âgée vivant dans la communauté (Hirase et al., 2017).

8.0 Analyses des données

Afin de répondre à chacune des questions de recherche, des analyses descriptives (i.e., fréquences, pourcentages, moyennes et écart-types) ont été réalisées pour l'ensemble des variables sociodémographiques (i.e., âge, sexe, etc.) et cliniques de l'étude. Des comparaisons de groupes (i.e., ANOVA, tests-t) ainsi que des corrélations ont été calculées lorsque nécessaire. L'ensemble des analyses ont été réalisées sur SPSS (version 24, IBM SPSS Statistics). Le plan détaillé des analyses pour chaque question de recherche est présenté dans les sections suivantes.

Question 1 : Chez les participants présentant de la douleur chronique, la présentation de celle-ci (i.e., localisation, intensité générale et degré d'interférence) telle que rapportée sur le *Questionnaire concis sur les douleurs* a été documentée selon la tranche d'âge des participants (18-59 ans vs 60-85 ans) à l'aide d'analyses descriptives. Plus précisément, les résultats relatifs à la localisation des douleurs sont rapportés sur un schéma comportant le pourcentage de participants présentant des douleurs pour chacune des régions illustrées ainsi que le nombre exact d'individus rapportant ces douleurs. Pour ce qui est de l'intensité générale et du degré d'interférence, la moyenne \pm écart-type totale de chaque variable ont été rapportés.

Question 2 : Pour chaque test QST, la distribution des données brutes a été inspectée visuellement par l'étudiante chercheuse et la normalité de ces variables a aussi été vérifiée en s'assurant que la mesure de symétrie (Skewness) et d'aplatissement (Kurtosis) se situait entre 2 et -2 (Gravetter & Wallnau, 2013). Seules les données brutes se rapportant à la DT se sont avérées anormalement distribuées en regard de ce critère. Ces données ont subi une transformation logarithmique (Log10) corrigeant ainsi la distribution suivant la procédure recommandée par Rolke, Baron, et al. (2006). Les données brutes (et Log10 pour la

DT) se rapportant à la région douloureuse (chez les sujets avec douleur) ou dominante (chez les sujets sans douleur) ont été transformés en score z à l'aide de valeurs normatives afin de corriger les données pour le genre, le vieillissement normal et le site testé grâce à la formule suivante : ($Z = \frac{\text{valeur du patient} - \text{moyenne données standards}}{\text{écart type}}$). Les valeurs brutes et logarithmiques standards utilisées pour calculer les scores z ont été extraites de l'étude de Rolke et al. (2006). Un score z positif en dehors de l'intervalle de confiance à 95% a été interprété comme un signe d'hyperalgésie/esthésie. À l'inverse, un score z négatif en dehors de l'intervalle de confiance à 95% a été interprété comme un signe d'hypoalgésie/esthésie. Puisqu'aucune valeur de référence n'a été publiée à ce jour pour les personnes de plus de 75 ans (Rolke, Baron, et al., 2006), les valeurs brutes des participants de 60-75 ans ont été comparées avec celles des participants de 76 ans et plus afin de s'assurer de leur comparabilité. Aucune différence n'ayant été trouvée, les valeurs de références des sujets de moins de 75 ans ont été utilisées pour ceux âgés de plus de 75 ans. Pour chacun des tests QST, l'impact de l'âge et de la présence de douleur sur les scores z a été examiné à l'aide d'ANOVA à deux facteurs. Puisque certaines contradictions existent quant aux effets spécifiques de la douleur chez les survivants de TCC et des effets de l'âge sur le profil sensoriel, les effets principaux de chacun de ces facteurs ont été considérés et interprétés si l'interaction associée n'était pas significative. La taille d'effet de chacun des tests a été rapportée. Une correction pour la multiplicité des tests a été apportée aux résultats significatifs à l'aide de la procédure de Benjamini-Hochberg avec un taux de fausses découvertes établi à 20% (Benjamini & Hochberg, 1995).

Considérant qu'il existe une asymétrie dans la présentation des altérations sensorielles dans plusieurs syndromes douloureux, des analyses spécifiques à cet égard ont été réalisées. Ainsi, chez les participants rapportant de la douleur, les valeurs absolues de chaque test QST étaient soustraites des valeurs absolues du membre douloureux afin de déterminer si des différences de sensibilité existaient entre les deux régions. La même procédure a été adoptée chez les participants sans douleur, mais en comparant

cette fois-ci les valeurs de leur avant-bras dominant et non-dominant. La normalité de ces ratios a aussi été vérifiée selon les mêmes critères que ceux appliqués aux scores z. Seuls les tests de DT, de DV et de ST se sont révélés anormalement distribués et ont subi une transformation logarithmique (Log10). Les différences moyennes ont été comparées selon la présence de douleur et le groupe d'âge au sein d'ANOVA à deux facteurs. Les tests significatifs ont aussi été corrigés à l'aide de la procédure de Benjamini-Hochberg avec un taux de fausses découvertes de 20%.

Question 3 : En ce qui a trait aux comorbidités, la dépression et l'anxiété ont été évaluées en utilisant des questionnaires adaptés à l'âge des participants (18-59 ans vs 60-85 ans). Afin de mieux comprendre l'impact potentiel de l'âge et de la présence de douleur sur le profil psychologique des patients TCC, le nombre de participants ayant atteint un score cliniquement significatif de symptômes dépressifs ou anxieux a été comparé en fonction de la présence de douleur et du groupe d'âge à l'aide de corrélation de Pearson (interactions testées au sein de régressions logistiques). Pour ce qui est de la dramatisation de la douleur, puisque le même questionnaire a été employé pour l'ensemble des participants, les scores obtenus ont directement été transformés en moyennes \pm écart-types et comparés selon la présence de douleur et le groupe d'âge au sein d'une ANOVA à deux facteurs. Considérant la nature exploratoire de la troisième question de recherche, les résultats de ces tests n'ont pas été corrigés pour les comparaisons multiples et un seuil de signifiante de $p=0,05$ a été sélectionné.

9.0 Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été déterminée en fonction des résultats de nos travaux antérieurs selon lesquels les tests de sensibilité mécanique pour détecter les différences sensorielles entre les participants TCC avec, sans douleur et de sujets sains ont présenté une taille d'effet de 0,60 en moyenne (Bouferguene et al., in-press). En ciblant un $\beta=0,80$ et un $\alpha=0,05$, un échantillon de $N=40$ participants (soit $n=10$ jeunes

patients avec douleur chronique, n=10 jeunes patients sans douleur chronique, n=10 patients âgés avec douleur chronique et n=10 patients âgés sans douleurs chronique) était minimalement nécessaire pour la réalisation de ce projet de maîtrise.

10.0 Considérations éthiques

Ce projet s'adressait exclusivement à des personnes aptes à consentir. Avant de procéder à la collecte de données, les participants étaient systématiquement rencontrés par l'étudiante chercheuse. Lors de cette rencontre, le but, le déroulement, les risques et bénéfices de l'étude de même que leurs droits leur ont été présentés. Les participants étaient avisés qu'ils pouvaient se retirer de l'étude en tout temps sans justification de leur part, mais que les données acquises jusqu'au moment du retrait seraient conservées. L'étudiante chercheuse a répondu aux questions des participants. Par la suite, un formulaire de consentement a été signé et inséré au dossier de recherche du participant (lequel est complètement indépendant du dossier médical) et une copie a été remise à celui-ci. Une fois le consentement obtenu, chaque participant s'est vu attribuer un code d'identification afin d'optimiser la confidentialité de ses données. Ainsi, les formulaires de collecte de données et les questionnaires complétés lors de l'étude étaient identifiés à l'aide du code d'identification. Les données de recherche sont actuellement conservées dans une filière verrouillée dans le bureau verrouillé du laboratoire de psychophysique de la douleur de l'HSCM et y resteront pour une période de 10 ans et seront détruites par la suite. L'étudiante chercheuse, sa directrice (CA) ainsi que ses étudiants sont les seuls à avoir accès aux données recueillies. Toutes ces personnes ont adhéré à une politique de stricte confidentialité. En regard de la banque de données informatiques (SPSS), celle-ci est conservée sur l'ordinateur personnel de l'étudiante chercheuse à l'intérieur de document crypté ainsi que sur un support externe (clé USB) pour éviter la perte de données.

L'étudiante chercheuse est la seule à avoir accès à son ordinateur personnel qui est d'ailleurs muni d'un mot de passe.

CHAPITRE 3. ÉTUDE

1.0 Page titre

Title: The effect of age on pain-related sensory alterations after moderate-to-severe TBI.

Running head: Age, pain, and sensory alterations after TBI

Authors' details and affiliations:

Sabrina Bouferguène (SB)¹, B.Sc., Alexandra Lapierre (AL)¹, RN, M.Sc., Pierre Rainville (PR)², Ph.D., Caroline Arbour (CA)¹, RN, Ph.D.

1. Research Center and Trauma Division, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Québec, Canada;

2. Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Québec, Canada.

Corresponding author: Any comments or inquiry about this publication should be addressed to

Dr Caroline Arbour, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Room : E-1381, Montréal (Québec) H4J 1C5.

Tel: 338-2222 ext: 3741, Email: caroline.arbour@umontreal.ca

Funding: This study was supported by the institutional start-up funds of the senior investigator (CA). PR received salary support from the *Fonds de la recherche du Québec – Santé* (FRQ-S). For the remaining authors, no sources of funding were declared.

Conflict of interest: The authors declare having no conflicts of interest.

Significance: This work is the first attempt to unveil the complex dynamics between age and pain-related sensory alterations after moderate-to-severe TBI using the largest sample of QST evaluations to date. As the global incidence of geriatric TBI has reached an historical peak in recent years and considering that chronic pain is common after such injury, understanding the impact of age on sensory and pain perception thresholds is an important first step for the optimization of treatments.

2.0 Abstract

Background: Chronic pain after moderate-to-severe traumatic brain injury (TBI) leads to notable sensory alterations. Although incidence of TBI is increasing with older age, elderly individuals have been excluded from sensory testing studies providing little input on the influence of age on sensory alterations post-TBI. *Objectives:* This study aimed to examine whether age interferes with the sensory profile of patients with and without chronic pain after moderate-to-severe TBI. *Methods:* Thresholds for thermal/mechanical detection and pain, along with distorted sensation (allodynia, wind-up ratio) were gathered on the painful and the contralateral body regions in TBI participants with pain (TBI-P) and on both forearms in TBI without pain (TBI-NP). Information about chronic pain and related comorbidities was assessed using validated questionnaires. *Results:* Overall, n=59 TBI participants, n=37 young (18-60, 57% with pain) and n=22 elderly (≥ 60 years old, 46% with pain) were tested. TBI-P participants exhibited significant alterations in heat and mechanical sensations compared to TBI-NP, with more pronounced decreases in heat pain in the elderly group and increased warmth sensitivity in the young group. These alterations were not always associated to chronic pain as cold hypoesthesia was found in elderly TBI-NP participants and pressure hyperalgesia in younger TBI-NP participants. In both young and elderly TBI, chronic pain was associated with higher levels of depressive mood. *Conclusions:* These results suggest that young and elderly TBI survivors have common and unique sensory properties, highlighting the need to pursue sensory testing studies in older patient groups.

Key words: Traumatic brain injury, age, chronic pain, quantitative sensory testing

3.0 Introduction

Traumatic brain injury (TBI) occurs when an external force is applied to the head leading to functional alterations in the central nervous system (Menon et al., 2010). TBI can be considered mild, moderate or severe depending on changes in mental and cognitive processes (Silver et al., 2011). TBI is a leading cause of death and disability in industrialized countries, with a substantial proportion attributable to moderate-to-severe cases (Popescu et al., 2015). Contributing to the disability burden, chronic pain is highly prevalent after TBI (Dikmen et al., 2010). While post-traumatic headaches (PTHA) has been the focus of most studies (Irvine & Clark, 2018b), central pain has also been documented (Bouferguene et al., in-press; Ofek & Defrin, 2007). PTHA and central pain usually appear in the first days following TBI but can also manifest a few months after (Defrin et al., 2010; Ofek & Defrin, 2007; Bouferguene et al., in press). Either way, pain is regarded as chronic when lasting for more than 3-6 months (Merskey et al., 1994).

In terms of sensory testing, mild-to-severe TBI typically leads to thermal detection threshold elevation, with more pronounced alterations in TBI patients suffering from PTHA and central pain (Bouferguene et al., in-press; Defrin et al., 2010). Chronic pain after TBI is also associated to lower pressure pain thresholds (PTHA and central pain) and higher rates of allodynia and exaggerated windup (central pain). Chronic pain can also lead to asymmetrical differences in thermal detection threshold in the painful site compared to its contralateral area. Moreover, most of these painful areas were not injured during the TBI, reinforcing the theory of a central component to these pain and the necessity to jointly document painful and nonpainful areas (Ofek & Defrin, 2007).

While these results are interesting, individuals >65 years have been systematically excluded from TBI sensory testing studies, and those between 60-65 years underrepresented (only 3 patients in all studies). Yet, recent reports show changes in epidemiological patterns of moderate-to-severe TBI with a

peak incidence in the elderly (Gardner et al., 2018; Peeters et al., 2015). Evidences in healthy individuals (32 studies, n=2912) show that aging can bring decreases in thermal (Lautenbacher et al., 2017). Whether age leads to additional sensory alterations after moderate-to-severe TBI remain unknown. We know however that injury mechanisms and biological sequelae of TBI among elderly are distinct from those of younger individuals (Gardner et al., 2018). Age is also one of the most reliable prognostic factors after TBI, with aging generally associated to poorer outcomes (McIntyre, Mehta, Aubut, Dijkers, & Teasell, 2013). These aspects ought to be considered in TBI pain research. The present study was designed to assess the sensory profiles of young and elderly individuals with and without chronic pain following moderate-to-severe TBI.

4.0 Methods

4.1 Design and variables

This work was design as a case-control study. Performance on QST was considered the primary outcomes and results related to depression, anxiety and pain catastrophizing were considered secondary outcomes.

4.2 Sample

All patients (18-85 years old at TBI) admitted for moderate-to-severe TBI to a major Level-I Trauma center in Canada between January of 2015 and March of 2018 were considered for inclusion. This time frame was successfully used in our prior work with this patient group (Bouferguene et al., in-press). Patients aged >85 years old were excluded since they are known to present the poorest survival rates and outcomes (Hawley, Sakr, Scapinello, Salvo, & Wrenn, 2017). Occurrence of TBI was confirmed by a neurosurgeon based on the initial Glasgow Coma Scale (GCS) score and other recognized criteria. Briefly, patients presenting an altered state of consciousness > 30 min after the injury and an initial GCS score (e.g. the lowest score prior endotracheal intubation) between 3-12 were considered moderate-to-severe

TBI (O'Neil et al., 2013). Following medical record reviews, patients presenting a concomitant diagnosis of stroke, complete spinal cord injury, or a pre-TBI history of chronic pain, brain trauma/concussion, major neurological/psychiatric disorders, neurodegenerative diseases, or substance abuse were excluded. Since penetrating head injuries are different from blunt TBI in terms of lesions and injury mechanisms, patients presenting gunshot wounds to the head were excluded (Santiago, Oh, Dash, Holcomb, & Wade, 2012). To optimize recruitment, homeless individuals and those living farther than 200km from the Trauma Center were also excluded. This procedure was deemed acceptable as patients excluded for such reasons were found comparable to our final sample in terms of age, sex, TBI severity and management (see Table SM-I in supplementary material). Also, patients non-fluent in English or French, with daily consumption of central nervous system acting medications or drugs were excluded.

Eligible patients with a telephone number on file were contacted during business hours (9AM – 5PM) by a research assistant (SB) ~10 months' post-trauma (when rehabilitation is completed for most patients). As per institution policy, a letter explaining the proposed research project and emphasizing that participation in the research is voluntary was sent to eligible patients two weeks' prior the telephone call. Following a description of the study, patient responded to a brief questionnaire assessing their current age, handedness, general health state and consumption of prescribed or over-the-counter medication. Eligible patients who agreed to participate were given an appointment for a visit at the pain laboratory of the trauma institution.

The institution's Research Ethics Committee approved the study (protocol ID: MP-32-2016-1294). Written informed consent was obtained from all TBI and control participants. All received a monetary compensation and a parking pass.

4.3 Sociodemographic and Clinical information

Participants' sociodemographic information including age at time of TBI, sex, and cause of injury were retrieved from the medical records. Likewise, clinical information related to the TBI and other bodily injuries were gathered from the medical records. Accordingly, duration of post-traumatic amnesia (PTA) was retrieved as per estimations made by the occupational therapists during TBI hospitalisation. The brain CT scan of each participant gathered during the first 24h of hospital admission was reviewed by a neurosurgeon. Occurrence of any structural abnormalities including midline shift, hemorrhage, swelling or periocular oedema was documented. In addition, the *Injury Severity Score* (ISS), a classification providing a general score for patients with multiple injuries, was computed for each patient by a trained clinicians (AL) (Medicine, 1998). More specifically, injuries were categorized with the *Abbreviated Injuries Scale* (AIS) according to each body area. The score of the three most severely injured body regions were squared and added together to obtain the final ISS score (ranging between 0-75 with higher scores indicating a more severe injury).

4.4 Data collection

Upon arrival at the research laboratory, participants were seated comfortably in a quiet room with a temperature set at 21°C. Prior to sensory testing, participants were also asked to complete validated questionnaires assessing pain and common pain comorbidities such as depression, anxiety, and pain catastrophizing. Participants were categorized as having chronic pain if they reported experiencing a recurrent pain (independent of its intensity) for a period extending >3 months since TBI, otherwise they were categorized as pain free. To ensure the absence of any age-related neurodegenerative disease, participants over 60 years old were asked to complete the *Mini-Mental State Examination* test (Folstein et al., 1975). Those with a score <24/30 were further excluded based on suspicion of significant age-related

cognitive decline (Bassett & Folstein, 1991). Remaining participants then underwent sensory testing in the same room with a trained examiner (SB).

4.5 Questionnaires

Presence/absence of chronic pain was documented using the abbreviated version of the *Brief Pain Inventory – short form* (BPI-sf) assessing pain location, average intensity, and level of interference with daily activities (Cleeland & Ryan, 1994). As for comorbidities, depression and anxiety were assessed using age adapted questionnaires. More specifically, depression was assessed using *Beck's Depression Inventory* (BDI-II) for adults between 18-59 years old and the *Geriatric Depression Scale* (GDS) for those between 60-85 years old. The BDI-II is a 21-item, self-reported multiple-choice questionnaire (Alexander, 2003). Rating of individual scale items are combined into a final score between 0-63. A cut-off score of 21 is known to indicate a major level of depression in chronic pain populations (Geisser et al., 1997). The GDS is a self-reported 30-item tool using yes/no questions respectively rated 1/0 (Yesavage et al., 1982). A cut-off of 11 was used to identified a clinical level of depression (Wancata et al., 2006). Anxiety was assessed using the *Beck's Anxiety Inventory* (for adults between 18-59 years) and the *State-Trait Anxiety Scale* (for those between 60-84 years). The *Beck's Anxiety Inventory* (BAI) is a 21-item, multiple choice questionnaire designed to assess symptoms of anxiety that are minimally shared with depression (Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988). Final score ranges between 0-63, with a cut-off score of 16 indicating a clinically significant level of anxiety (Bardhoshi et al., 2016). The *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) is a 40-items rated from 20-80 tool. A cut-off point of 54 is known to suggest a clinically significant symptom in older adults (Julian, 2011). Participants' propensity to catastrophize thoughts and feelings when experiencing pain was assessed with the *Pain Catastrophizing Scale* (PCS). Response options for the 13 items are on a 5-point Likert-type scale ranging from (0) not at all to (4) all the time. A total score, as well as three subscales scores (for rumination, magnification, and helplessness) may be computed by

summing up the item scores. Total scores range from 0 and 52, with higher score indicating higher levels of catastrophizing (Sullivan et al., 1995).

4.6 Quantitative Sensory Testing

Quantitative Sensory Testing (QST) was conducted by the same research assistant (SB) on the pain site alternating with the contralateral anatomic region in TBI participants reporting pain (TBI-P), and on the dominant forearm alternating with the non-dominant one in TBI participants without pain (TBI-NP). When more than one pain sites were reported, testing was administered on the anatomical region causing the most inconvenience in daily functioning as per information gathered on the BPI-sf. Before each test, a demonstration was performed at a site near the area of interest. Participants were instructed to keep their eyes closed for the duration of each test. Quality assurance results with healthy controls were previously published (Bouferguene et al., in-press).

4.6.1 Thermal thresholds

Thermal sensory testing consisted in the assessment of cold detection (CDT), warm detection (WDT), cold pain (CPT), and heat pain (HPT) thresholds. Using the method of limits, thermal thresholds were measured with a Peltier-based, computerized thermal stimulator (Sensory Analyser TSA-II; Medoc Ltd.) with a 3cm² contact probe. The contact probe was set at a baseline temperature of 32°C and decreased or increased at an incremental rate of 0.5°C/s according to the modality tested (cold or heat) (Rolke, Magerl, et al., 2006). For each test, participants received three successive, decreasing or increasing stimuli, with inter-stimulus intervals of 8-15s for the CDT/WDT and 30s for CPT/HPT. For CDT and WDT, participants were asked to press a computer's mouse at the first cold or warm sensation perceived, at which point the temperature was recorded by the computer. Conversely, for CPT and HPT, participants had to press the mouse at the first sensations of pain. Detection and pain thresholds were the average reading of the three successive stimuli decreasing or increasing temperature.

4.6.2 Mechanical thresholds

Mechanical tests included mechanical detection threshold (MDT), pressure pain threshold (PPT), dynamic allodynia (ALL), vibration detection threshold (VDT), and wind-up ratio (WUR) tests.

MDT was evaluated with a von Frey filaments kit consisted of 20 monofilaments (Bioseb, Inc.) with sizes ranging between 1.65 and 6.65. Each filament is attached to a plastic holder and vertical pressure applied with the handle induces a calibrated force ranging between 0.008 and 300g. Filaments were pressed one by one on the area of interest in descending order, beginning at 1.0g, and then increasing, for a total of three consecutive times to establish the MDT.

PPT was performed three times on each site using a pressure algometer (FDN200, Wagner Instruments, USA) with a flat rubber tip of 1 x 1 cm. During each application, the device delivered an increasing force of 0.5kg/cm² up on the area of interest until the pressure became painful or the stimulus reached 10kg/cm². Results of the three applications were averaged to determine the PPT.

ALL was tested by gently dragging a calibrated brush (Somedic SENSELab-Brush-05) along the tested area. After each application, participants were asked to report the intensity of the pain sensation evoked by the stimulus on a 0-100 mm Visual Analog Scale (VAS) with 0 meaning “no pain” and 100 meaning “worst possible pain”. Brushing was performed for a total of five times per tested region and a mean pain intensity score was calculated.

VDT was assessed using a 64-Hz Rydel-Seiffer graded tuning fork. At each application, the fork was set to vibrate and placed on the tested area with the marking facing away from participants, who were instructed to report when they no longer felt the vibration. The number on the calibrated weight that was nearest to the intersection of the triangles at the time of participants’ self-report was recorded. This test was repeated three times on each site and results averaged to establish the VDT.

The WUR was evaluated in a predetermined 1cm² region using a Neuropen® (Owen Mumford). Following two singles than ten repeated applications, participants had to report their pain intensity on a 0-100 mm visual analog scale. WUR was performed twice on regions of interest. A ratio was calculated using the formula: (VAS pain elicited by ten stimuli / VAS pain elicited by two stimuli).

4.7 Statistical analysis

Analyses were conducted using SPSS 24.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0; IBM Corp, Armonk, NY). Descriptive analyses [i.e., means with standard deviations (SD) for continuous variables or frequencies with percentages for nominal and categorical variables] were performed for all variables under study. No distinctions were made as per the type of chronic pain reported (PTHA versus central pain) as these subgroups were found to perform very similarly on QST (Defrin et al., 2010; Ofek & Defrin, 2007).

In participant reporting chronic pain, the presentation of these pains (location, intensity and degree of interference) as assessed with the BPI-sf were documented according to participants age (18-59 years old vs 60-85 years old). More specifically, results regarding pain location are reported on a schema with the absolute number of participant and the percentage reporting pains in each body region. As for intensity and degree of interference, mean \pm standard deviations of each variable are reported.

The distribution of QST raw data was visually verified by confirming that the asymmetry (Skewness) and the tailedness (Kurtosis) were between 2 et -2 (Gravetter & Wallnau, 2013). The only variable that was abnormally distributed was the z-score of MDT. It was logarithmically transformed (Log10) to normalize the data before statistical analysis following Rolke, Baron, et al. (2006) recommendations. QST raw data and the log version of MDT were transformed into z-score using the formula: [(participant's absolute value – mean reference data) / standard deviation of reference data], allowing correction for sex, normal aging and testing site (Rolke, Baron, et al., 2006). Z-scores were not

computed for ALL, as the brushing procedure did not elicit any pain in our sample of TBI participants. Considering there are no reference values published for healthy individuals over 75 years old, absolute values of TBI participants aged between 60-75 were compared with those aged ≥ 85 using t-tests. As no statistical differences were found between 60-75 and 76-85 years old TBI participants, published QST reference values for 60-75 healthy individuals were used for the entire set of elderly participants. Using a 95% confidence level, positive z-scores exceeding 1.96 were interpreted as a sign of pathologic/aberrant hyperaesthesia or hyperalgesia. In opposite, negative z-scores exceeding -1.96 were interpreted as a sign of pathologic/aberrant hypoesthesia or hypoalgesia. Mean z-scores for each tested modality were compared using a two-way ANOVA and an ANOVA-related measure of effect size was calculated (η^2). In both young and elderly subgroups, ANOVAs were performed to assess mean differences in QST raw data between the painful and non-painful body regions in TBI-P, and between the dominant and non-dominant forearm in TBI-NP. Significant results were then corrected for multiple testing using the Benjamini-Hochberg procedure with a false discovery rate of 20%. For both z-scores and raw data, main effects were interpreted only if the associated interactions were not significant.

As for comorbidities, since depression and anxiety symptoms were assessed using age-adapted questionnaires, the number of participants presenting a clinical or major level of symptoms on each scale was compared according to the pain status and the age group using Chi square tests and logistic regression. On the other hand, the level of pain catastrophizing as assessed with the PCS was compared between participants with and without pain and young (18-59 years old) and elderly (60-85 years old) using a two-way ANOVA.

5.0 Results

5.1 Sample characteristics

A total of N=542 patients were screened for eligibility (Figure I). Of them, 378 were excluded, for intra-hospital death (n=201), a history of substance abuse (n=50) and/or a history of cognitive disorders related or not to the TBI (n=46), leaving n=164 potential participants. Of these, n=90 were successfully reached and n=59 agreed to participate. Reasons for refusal to participate or further exclusion included living too far (n=17), lack of time (n=9), confusion (n=3), and substance abuse (n=2). Our final sample consisted of n=31 TBI-P participants (21 young, 10 elderly) and n=28 TBI-NP participants (16 young, 12 elderly) (Table I). In all subgroups, participants were mainly men (n=37, 63% all groups combined). The main cause of TBI was motor vehicle accident in young participants and falls in the elderly (n=23 vs. n=14). Young participants were usually seen much earlier in their recovery process than elderly participants (21±13 versus 32±15 months since TBI). Although young and elderly participants were found similar in terms of PTA duration and bodily injuries, young participants sustained more severe TBI compared to elderly participants. Still, older individuals were more prone than younger ones to subdural hemorrhages.

5.2 Pain characteristics

A substantial proportion of participants (n=18, 58%) reported more than one pain sites and these pains were mainly unilateral (76%). Whereas headaches (n=4, 19%) were most frequent in young TBI survivors, cervicalgia (n=6, 60%) were most common in the elderly (Figure 2). Pain in the lower limbs (n=15, 48%) and the upper limbs (n=13, 42%) was also highly prevalent in both age groups. TBI-P participants reported a general level of pain in the last 24 h of 5±2 on a scale of 10 with a maximum of 6±3 and a minimum of 1±2. However, only 6 participants reported a prescribe analgesic for their pain. Pain interfered mostly with the accomplishment of daily activities (4±3), mood (4±3), and sleep (5±3).

Young and elderly TBI-P participants did not differ in terms of number of painful sites reported and pain intensity experienced in the last 24h. Figure 1 and Table II display information gathered in young and elderly TBI-P participants with the BPI-sf.

5.3 Quantitative Sensory Testing

5.3.1 Pain main effect: TBI-P participants significantly differed from TBI-NP participants in HPT, VDT and PPT. More specifically, TBI-P participants showed lower z-scores on HPT ($F=5.34, p=0.025$) and VDT ($F=7.26, p=0.009$) compared to TBI-NP participants but remained within confidence intervals for these two tests suggesting non-pathological heat and vibration hyposensitivity (see Figure 1). On the other hand, TBI-NP participants showed higher PPT z-scores compared to TBI-P participants with more severe alterations in young TBI-NP participants ($F=15.73, p<0.001$), showing an increase in pressure pain sensitivity in that subgroup (Figure 3).

5.3.2 Main effect of age: Compared to young TBI participants, elderly participants showed lower z-scores than young participants (Table II) for PPT ($F=11.70, p=0.001$) suggesting cold hypoesthesia and pressure pain hypoalgesia (although scores for PPT remained within confidence intervals) (Figure 3).

5.3.3 Interaction between pain and age: A pain and age interaction effect was observed for CDT and WDT (Table II). Whereas elderly TBI-NP showed lower mean CDT z-scores compared to elderly TBI-P participants and young participants ($F=5.57, p=0.022$), young TBI-P showed higher WDT z-scores compared to young TBI-NP participants and elderly participants ($F=4.35, p=0.042$). These results suggest the presence of cold hypoesthesia in elderly TBI-NP participants and warmth hyperesthesia in young TBI-P participants (Figure 3).

Table III present average z-score values for all sensory tests except for ALL. There was no missing value for any of the tests. QST results for the CPT, MDT and WUR were similar across subgroups of participants.

5.3.4 Contralateral differences: Performing interindividual comparison of QST raw data between tested body regions in all subgroups, TBI-P participants were found to present larger differences between their painful and unpainful body region in WDT than TBI-NP (Figure 4), with elderly participants presenting an increase in warmth sensations at the painful area compared to the contralateral area, and young participants presenting a decrease in warmth sensations at the painful area compared to the contralateral area ($F=4.35, p=0.042$). The presence of pain was also associated with significant differences between painful and unpainful body region in MDT, with participant reporting pain showing a decreased sensitivity in the painful body region when compared to its contralateral area ($F=5.992, p=0.022$). Independent of the presence of pain, elderly TBI participants presented larger right-left differences in MDT than young participants ($F=13.85, p=0.001$).

5.4 Comorbidities

As for comorbidities, TBI-P participants displayed more severe levels of depressive mood independent of the age group ($X^2=3.99, p=0.046$). No significant differences in participants' level of anxiety and pain catastrophizing were found based on pain and age.

6.0 Discussion

Our results suggest that young and elderly TBI patients have both common and unique QST properties. Independent of the presence of pain, increasing age in our TBI participants was associated with global decreases in thermal sensitivity and mechanical pain sensations, which is consistent with prior study conclusions in healthy individuals (Heft, Cooper, O'Brien, Hemp, & O'Brien, 1996; Heft & Robinson, 2010). Although TBI with chronic pain exhibited significant decreases in thermal and vibratory sensations compared to pain-free TBI, alterations in heat sensitivity were significantly more severe in the elderly subgroup and pain was associated with a significant decrease in touch sensitivity in the painful area. These alterations were not always associated to chronic pain as significant cold hypoesthesia was

documented in the dominant forearm of pain-free elderly TBI participants' compared to the contralateral side. These alterations were also not always generalized as an increased sensitivity to warmth sensations was only observed the affected area of young TBI participants with pain, suggesting a potential age-specific cardinal sign of chronic pain in younger TBI survivors. In both young and elderly TBI survivors, chronic pain was associated with higher levels of depressive mood supporting prior studies highlighting mutual neural mechanisms (Sheng, Liu, Wang, Cui, & Zhang, 2017).

To the best of our knowledge, this study is the first attempt to unveil the complex interaction between chronic pain and age after moderate-to-severe TBI. Indeed, only one QST study has included TBI patients older than 60 years of age (representing ~10% of the final sample), providing no clear input on the pain profile of elderly survivors (Ofek & Defrin, 2007). Therefore, pain characteristics comparisons can only be made with studies performed in younger TBI survivors or elderly healthy subjects. Based on available findings, headache is the main type of chronic pain reported in adults of working age following mild-to-severe TBI (Nampiaparampil, 2008). The prevalence of headache however tends to decline with aging in general population (Bravo, 2015). Supporting previous findings, headaches were most commonly reported by young TBI survivors in our study sample. Conversely, neck pain was mainly reported by elderly TBI survivors. Even if the contribution of neck injuries in chronic pain following moderate-to-severe TBI has never been explored, it is known that traumatic cervical injuries often lead to chronic pain (Guez, Hildingsson, Nilsson, & Toolanen, 2002). Moreover, increasing age is associated with a higher risk of neck injuries (mainly from different concomitant condition such as osteoporosis and cervical spinal stenosis due to spondylosis) (Jabbour, Fehlings, Vaccaro, & Harrop, 2008b) which might explain their higher prevalence in elderly individuals.

Sensory testing revealed that the presence of chronic pain led to a significant reduction in heat pain and vibration sensitivity in both young and elderly TBI survivors. Given that thermal hypoesthesia and

reduced vibration sense is reported to occur with advancing age, one would expect similar changes to occur in elderly TBI survivors. Indeed, changes within the ageing peripheral nervous system include degeneration of the anterior horn cell, neuromuscular junction, muscle and dorsal root ganglia along with a reduction in the density of myelinated fibers in the spinal roots, which are important to convey tactile sensation of heat pain and vibration (Wickremaratchi & Llewelyn, 2006a). However, it is important to mention that elderly participants had mainly sustained a local head injury due to a fall, as younger participants mostly underwent a motor vehicle accident implying more peripheral injuries. Since the VDT test was systematically performed on the joint / bone prominence closest to the pain area, these lesions could have damaged the joint under test resulting in a loss of vibration sensation, as seen in various joint disorders (Courtney, Kavchak, Lowry, & O'Hearn, 2010b). Moreover, significant loss in touch sensibility was found only in the painful area of chronic pain participant, suggesting local lesions to small fibers (Devigili et al., 2008). Interestingly, a more pronounced reduction in cold sensation was also found in elderly TBI patients without pain compared to young and elderly TBI with pain. This suggests that thermal hypoesthesia alone may not be a sufficient condition for the development of chronic pain after TBI, as suggested in previous study conducted on younger TBI survivors (Ofek & Defrin, 2007).

Aside from a reduction in heat pain and vibration sensitivity, elderly TBI patients with pain also showed decreases sensitivity to mechanical pain sensation. This was not observed in younger TBI participants. Mechanical hypoesthesia has been observed in a range of inflammatory chronic pain conditions such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis (Hendiani et al., 2003). In support of this, superoxide radical release has been shown to occur in brain microvasculature almost immediately following brain injury in a fluid percussion animal model of TBI (Kontos & Povlishock, 1986). An inflammatory response to TBI has also been documented within hours to days of injury and can last for many months (Roth et al., 2014). Secondary injuries related to inflammation following TBI can be

complex and the downstream effects of TBI may contribute to the development of peripheral nerve injury (Bains & Hall, 2012). While we had no information on the extent of inflammation and nerve damage associated with the TBI in this study, it is known that aging exacerbates the neuroinflammatory response in animal models (Morganti et al., 2016). Even if elderly TBI participants were typically tested later in their recovery process than younger TBI participants, ones must keep in mind the mechanical hypoesthesia observed in these individuals may simply be due to incomplete mechanical sensation regeneration in the affected area and not be related to the presence of chronic pain.

Hypoesthesia stimuli often co-exists with hyperalgesia in various inflammatory chronic pain conditions (Hendiani et al., 2003; Shakoor, Agrawal, & Block, 2008). In non-painful conditions, co-occurrence of hypoesthesia and hyperalgesia have been linked to peripheral neuropathy (Dyck, Dyck, Larson, O'Brien, & Velosa, 2000). In the present study, young and elderly TBI participants without pain showed decreased sensibility to mechanical pain sensation. Likewise, young TBI patients with or without pain showed either signs of thermal hyperesthesia and of mechanical hyperalgesia. While these sensory deficits (hypoesthesia) and increased pain sensitivity (hyperalgesia) are believed to be mediated by distinct neurophysiological mechanisms (Geber et al., 2008), both are triggered by nociceptive input and considered to be centrally mediated, either at spinal and/or supraspinal levels. Clinically, this may result in functional changes. Accordingly, both young and elderly TBI patients in the study reported that pain interfered with the realisation of daily general activities, work, and walking ability. Interestingly, no other signs of exaggerated pain sensations were observed in our sample of TBI patients. These results contrast with those observed in the previous study on the topic where high rates of allodynia (both static and dynamic) and exaggerated wind-up were observed in TBI patients with pain compared to those without pain (Ofek & Defrin, 2007). Potentially contributing to these findings is the fact that TBI participants in our study were civilians not affected by combat-related post-traumatic stress disorders, a potential

contributor of exaggerated pain responses after TBI (Defrin, Lahav, & Solomon, 2017; Defrin, Schreiber, & Ginzburg, 2015). Still, higher levels of depressive mood were observed in TBI participants with chronic pain than those without pain in our study. Depression and chronic pain are known to closely correlate in occurrence and mutually promote their own severity progress (Sheng, Liu, Wang, Cui, & Zhang, 2017). Recent studies have also found that pain and depression share a considerable overlap in neuroplasticity and neurobiological mechanisms (Meerwijk, Ford, & Weiss, 2013). While it is unclear how depressive mood has interfered with our study results, we know it did not impede us to find multiple sensory differences between TBI survivors based on their age and pain status.

Several limitations should be considered in the interpretation of the present findings. First, our sample was relatively small. Still, post hoc power analysis performed on the sensory test that was closest to reach significance ($p=.102$) showed that a significant group difference with $\beta=.80$ and $\alpha=.05$ would have been achieved with the addition of 86 participants (i.e., 43 per pain group) (PASS 11 Sample size software). However, not only did significant results were found, but they all reached a large effect size, suggesting the sample used in this study was of reasonable size. Likewise, patients were tested at different times during TBI recovery. We attempted to lessen the effects of this limitation by waiting to test patients until at least 10 months after injury, when one would expect most of nerve injuries to have resolved.

In summary, chronic pain and age were found to interact on the sensory profiles of moderate-to-severe TBI survivors, leading to common and specific characteristics for young and older individuals. Since sensory testing has been pointed out as a potential tool in personalizing chronic pain management, these findings are not only essential to a better understanding of chronic pain presentation, but also a potential contribution to improving medical care. Depressive mood may also contribute to the development and maintenance of chronic pain after moderate-to-severe TBI making depression an important target for the integrative pain management in these individuals independent of age.

7.0 Acknowledgements

The authors would like to thank Marlène Lapointe and Anny-Jacques Bernier (medical archivists) for supporting data collection. A special thanks to Dr Jean-François Giguère (neurosurgeon) for confirmation of TBI diagnoses and revision of participants' brain CT scan.

8.0 References

- Alexander, M. P. (2003). The Evidence for Brain Injury in Whiplash Injuries. *Pain Research and Management*, 8(1). doi: 10.1155/2003/360495
- Alway, Y., Gould, K. R., McKay, A., Johnston, L., & Ponsford, J. (2016). The Evolution of Post-Traumatic Stress Disorder following Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury. *The Journal of Neurotrauma*, 33(9), 825-831. doi: 10.1089/neu.2015.3992
- Bains, M., & Hall, E. D. (2012). Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822(5), 675-684. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.10.017
- Bardhoshi, G., Duncan, K., & Erford, B. T. (2016). Psychometric Meta-Analysis of the English Version of the Beck Anxiety Inventory. *Journal of Counseling & Development*, 94(3), 356-373. doi: 10.1002/jcad.12090
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(6), 893-897.
- Bouferguene, S., Lapierre, A., Houzé, B., Rainville, P., & Arbour, C. (in-press). Chronic central pain among community-dwelling survivors of moderate-to-severe traumatic brain injury: a quantitative sensory testing study. *Biological Research for Nursing*.
- Bravo, T. P. (2015). Headaches of the Elderly. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(6), 30. doi: 10.1007/s11910-015-0552-2

- Cleeland, C. S., & Ryan, K. M. (1994). Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals Academy of Medicine Singapore*, 23(2), 129-138.
- Courtney, C. A., Kavchak, A. E., Lowry, C. D., & O'Hearn, M. A. (2010). Interpreting joint pain: quantitative sensory testing in musculoskeletal management. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 40(12), 818-825. doi: 10.2519/jospt.2010.3314
- Defrin, R., Gruener, H., Schreiber, S., & Pick, C. G. (2010). Quantitative somatosensory testing of subjects with chronic post-traumatic headache: implications on its mechanisms. *European Journal of Pain*, 14(9), 924-931. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.03.004
- Defrin, R., Lahav, Y., & Solomon, Z. (2017). Dysfunctional Pain Modulation in Torture Survivors: The Mediating Effect of PTSD. *The Journal of Pain*, 18(1), 1-10. doi: 10.1016/j.jpain.2016.09.005
- Defrin, R., Schreiber, S., & Ginzburg, K. (2015). Paradoxical Pain Perception in Posttraumatic Stress Disorder: The Unique Role of Anxiety and Dissociation. *The Journal of Pain*, 16(10), 961-970. doi: 10.1016/j.jpain.2015.06.010
- Devigili, G., Tugnoli, V., Penza, P., Camozzi, F., Lombardi, R., Melli, G., . . . Lauria, G. (2008). The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain : a journal of neurology*, 131(Pt 7), 1912-1925. doi: 10.1093/brain/awn093
- Dikmen, S., Machamer, J., Fann, J. R., & Temkin, N. R. (2010). Rates of symptom reporting following traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(3), 401-411. doi: 10.1017/s1355617710000196
- Dyck, P. J., Dyck, P. J., Larson, T. S., O'Brien, P. C., & Velosa, J. A. (2000). Patterns of quantitative sensation testing of hypoesthesia and hyperalgesia are predictive of diabetic polyneuropathy: a study of three cohorts. Nerve growth factor study group. *Diabetes Care*, 23(4), 510-517.

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Gardner, R. C., Dams-O'Connor, K., Morrissey, M. R., & Manley, G. T. (2018). Geriatric Traumatic Brain Injury: Epidemiology, Outcomes, Knowledge Gaps, and Future Directions. *Journal of Neurotrauma*. doi: 10.1089/neu.2017.5371
- Geber, C., Magerl, W., Fondel, R., Fechir, M., Rolke, R., Vogt, T., . . . Birklein, F. (2008). Numbness in clinical and experimental pain--a cross-sectional study exploring the mechanisms of reduced tactile function. *Pain*, 139(1), 73-81. doi: 10.1016/j.pain.2008.03.006
- Geisser, M. E., Roth, R. S., & Robinson, M. E. (1997). Assessing depression among persons with chronic pain using the Center for Epidemiological Studies–Depression Scale and the Beck Depression Inventory: A comparative analysis. *The Clinical Journal of Pain*, 13(2), 163-170. doi: 10.1097/00002508-199706000-00011
- Gravetter, F. J., & Wallnau, L. B. (2013). *Essentials of Statistics for the Behavioral Sciences* (T. Matray Ed.). Belmont, CA, Wadsworth: Cengage Learning.
- Guez, M., Hildingsson, C., Nilsson, M., & Toolanen, G. (2002). The prevalence of neck pain. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 73(4), 455-459. doi: 10.1080/00016470216329
- Hawley, C., Sakr, M., Scapinello, S., Salvo, J., & Wrenn, P. (2017). Traumatic brain injuries in older adults--6 years of data for one UK trauma centre: retrospective analysis of prospectively collected data. *Emergency Medicine Journal*, 34(8), 509-516. doi: 10.1136/emered-2016-206506
- Heft, M. W., Cooper, B. Y., O'Brien, K. K., Hemp, E., & O'Brien, R. (1996). Aging effects on the perception of noxious and non-noxious thermal stimuli applied to the face. *Aging (Milano)*, 8(1), 35-41.

- Heft, M. W., & Robinson, M. E. (2010). Age differences in orofacial sensory thresholds. *Journal of dental research*, 89(10), 1102-1105. doi: 10.1177/0022034510375287
- Hendiani, J. A., Westlund, K. N., Lawand, N., Goel, N., Lisse, J., & McNearney, T. (2003). Mechanical sensation and pain thresholds in patients with chronic arthropathies. *The Journal of Pain*, 4(4), 203-211.
- Irvine, K. A., & Clark, J. D. (2018). Chronic Pain After Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Pain Mechanisms. *Pain Medicine*, 19(7), 1315-1333. doi: 10.1093/pm/pnx153
- Jabbour, P., Fehlings, M., Vaccaro, A. R., & Harrop, J. S. (2008). Traumatic spine injuries in the geriatric population. *Neurosurgical Focus*, 25(5), E16. doi: 10.3171/foc.2008.25.11.E16
- Julian, L. J. (2011). Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis care & research*, 63 Suppl 11(0 11), S467-S472. doi: 10.1002/acr.20561
- Kontos, H. A., & Povlishock, J. T. (1986). Oxygen radicals in brain injury. *Central nervous system trauma*, 3(4), 257-263. doi: 10.1089/cns.1986.3.257
- Lautenbacher, S., Peters, J. H., Heesen, M., Scheel, J., & Kunz, M. (2017). Age changes in pain perception: A systematic-review and meta-analysis of age effects on pain and tolerance thresholds. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 75, 104-113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.039>
- McIntyre, A., Mehta, S., Aubut, J., Dijkers, M., & Teasell, R. W. (2013). Mortality among older adults after a traumatic brain injury: A meta-analysis. *Brain Inj*, 27(1), 31-40. doi: 10.3109/02699052.2012.700086

- Medicine, A. f. t. A. o. A. (1998). Description et gravité des lésions traumatiques selon les classifications AIS 1998 et IIS 1994 (traduit par Chiron, M., Guillemot, H., Ndiaye, A., Thélot, B., 2003). In A. f. t. A. o. A. Medicine (Ed.). Institut de veille sanitaire (InVS).
- Menon, D. K., Schwab, K., Wright, D. W., & Maas, A. I. (2010). Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 91(11), 1637-1640. doi: 10.1016/j.apmr.2010.05.017
- Merskey, H., Addison, R., Beric, A., Blumberg, H., Bogduk, N., Boivie, J., . . . Watson, C. (1994). *Classification of chronic pain* (H. Merskey, Bogduk N. Ed. 2 ed.). Seattle: IASP PRESS
- Morganti, J. M., Riparip, L.-K., Chou, A., Liu, S., Gupta, N., & Rosi, S. (2016). Age exacerbates the CCR2/5-mediated neuroinflammatory response to traumatic brain injury. *Journal of neuroinflammation*, 13(1), 80-80. doi: 10.1186/s12974-016-0547-1
- Nampiaparampil, D. E. (2008). Prevalence of chronic pain after traumatic brain injury: a systematic review. *Journal of the American Medical Association*, 300(6), 711-719. doi: 10.1001/jama.300.6.711
- O'Neil, M. E., Carlson, K., Storzbach, D., Brenner, L., Freeman, M., Quinones, A., . . . Kansagara, D. (2013). VA Evidence-based Synthesis Program Reports *Complications of Mild Traumatic Brain Injury in Veterans and Military Personnel: A Systematic Review*. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US).
- Ofek, H., & Defrin, R. (2007). The characteristics of chronic central pain after traumatic brain injury. *Pain*, 131(3), 330-340. doi: 10.1016/j.pain.2007.06.015
- Peeters, W., van den Brande, R., Polinder, S., Brazinova, A., Steyerberg, E. W., Lingsma, H. F., & Maas, A. I. (2015). Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 157(10), 1683-1696. doi: 10.1007/s00701-015-2512-7

- Popescu, C., Angheliescu, A., Daia, C., & Onose, G. (2015). Actual data on epidemiological evolution and prevention endeavours regarding traumatic brain injury. *Journal of medicine and life*, 8(3), 272-277.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A., . . . Wasserka, B. (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3), 231-243. doi: 10.1016/j.pain.2006.01.041
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F., & Treede, R. D. (2006). Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain*, 10(1), 77-88. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.02.003
- Santiago, L. A., Oh, B. C., Dash, P. K., Holcomb, J. B., & Wade, C. E. (2012). A clinical comparison of penetrating and blunt traumatic brain injuries. *Brain Injury*, 26(2), 107-125. doi: 10.3109/02699052.2011.635363
- Shakoor, N., Agrawal, A., & Block, J. A. (2008). Reduced lower extremity vibratory perception in osteoarthritis of the knee. *Arthritis & Rheumatology*, 59(1), 117-121. doi: 10.1002/art.23241
- Silver, J. M., McAllister, T. W., & Yudofsky, S. C. (2011). *Textbook of Traumatic Brain Injury*: American Psychiatric Pub.
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, 7(4), 524-532. doi: 10.1037/1040-3590.7.4.524
- Wancata, J., Alexandrowicz, R., Marquart, B., Weiss, M., & Friedrich, F. (2006). The criterion validity of the Geriatric Depression Scale: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(6), 398-410. doi: doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00888.x

Wickremaratchi, M. M., & Llewelyn, J. G. (2006). Effects of ageing on touch. *Postgraduate Medical Journal*, 82(967), 301-304. doi: 10.1136/pgmj.2005.039651

Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37-49.

9.0 Figures

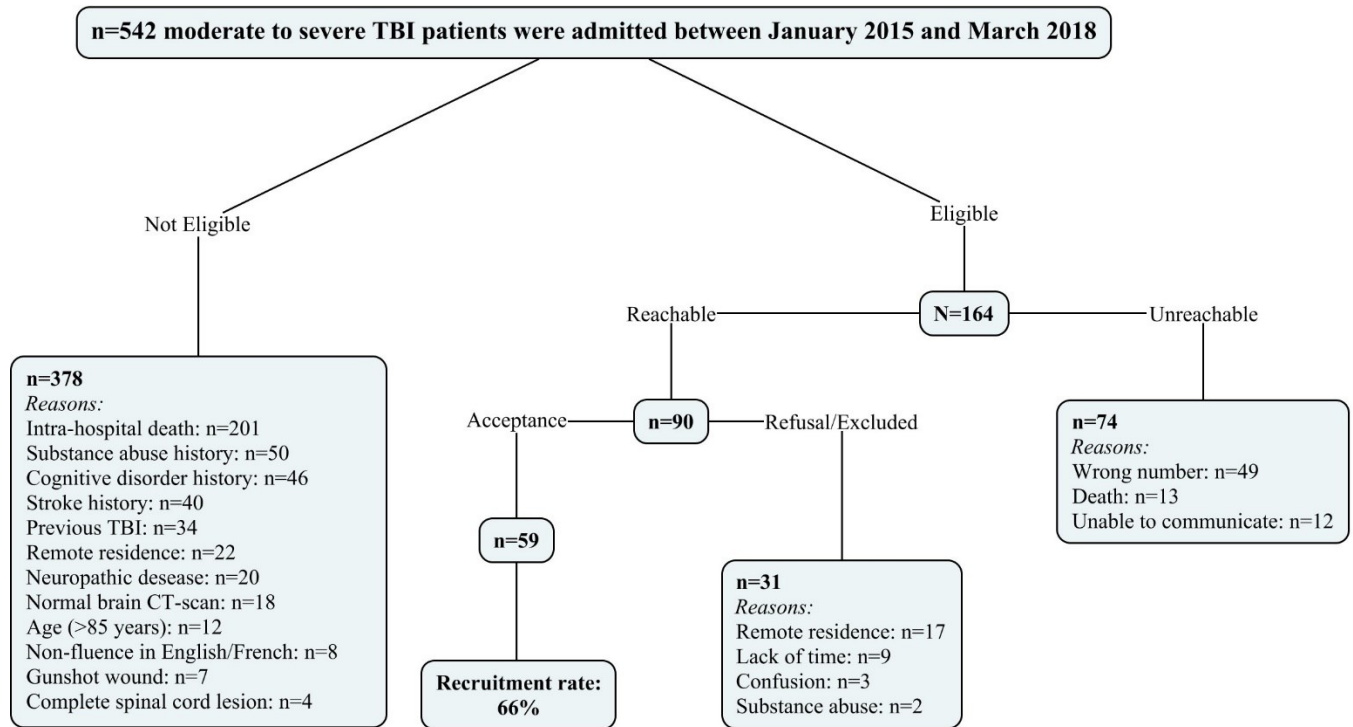


Figure 1. Flowchart of study recruitment procedure.

Note: Participants can exhibit more than one cause of exclusion

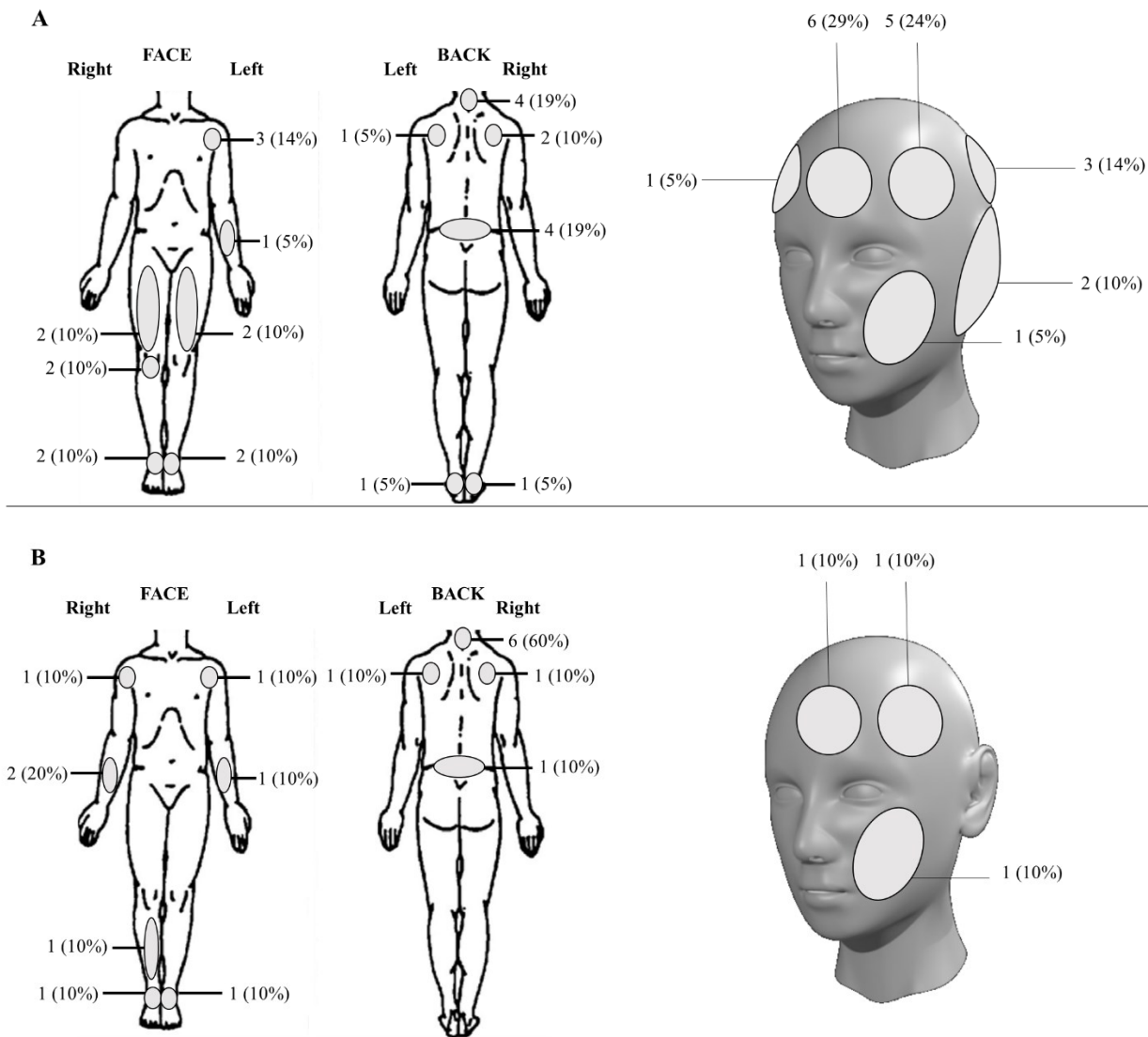


Figure 2. Pain location as per Brief Pain Inventory-short form ($n=31$). A: Shows chronic pain distribution in young participants (<60 years old, $n=21$). B: Shows chronic pain distribution in elderly individuals (≥ 60 years old, $n=10$).

Note: Participants can exhibit more than one pain location. QST was performed on the painful site eliciting most daily discomfort as per the Brief Pain Inventory - short form (BPI-sf)

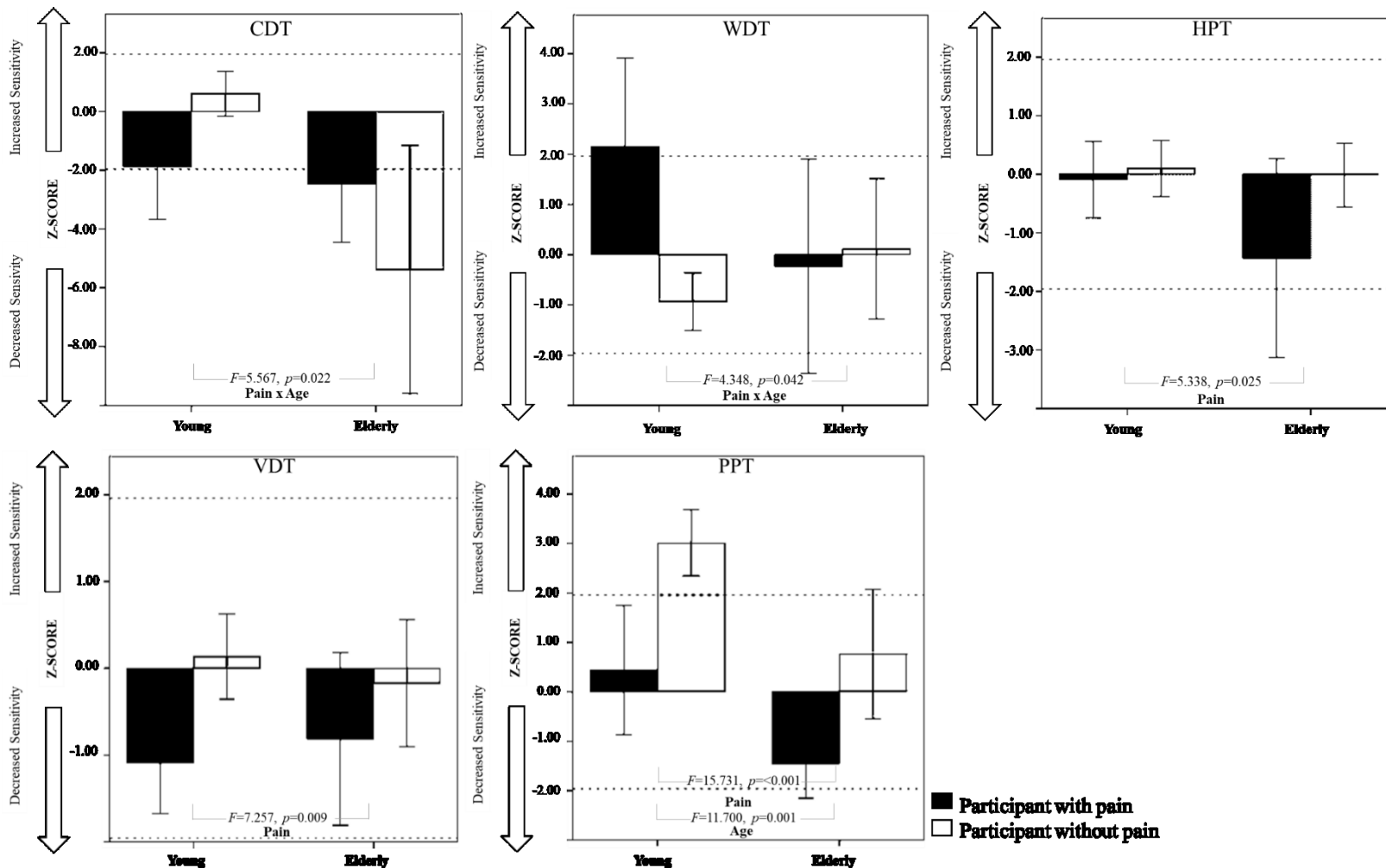


Figure 3. Mean z-score of QST modalities presenting a significant difference according to pain and age group of survivors of traumatic brain injury. Z-score were obtained using the following formula [(participant value – DFNS reference value)/standard-error]. Dotted lines represent the upper (1.96) and lower (-1.96) limits of the 95% confidence interval calculated based on DFNS reference values. All values above the upper limit correspond to an increased sensitivity (hyperalgesia/esthesia) while values underneath lower limit correspond to a decreased sensitivity (hypoalgesia/esthesia). Results are presented as mean \pm standard error of the mean. CDT: cold detection thresholds, WDT: warm detection threshold, HPT: heat pain threshold, VDT: vibration detection threshold, PPT: pressure pain threshold. *P* values were corrected using Benjamini-Hochberg procedure with a false discovery rate of 20%.

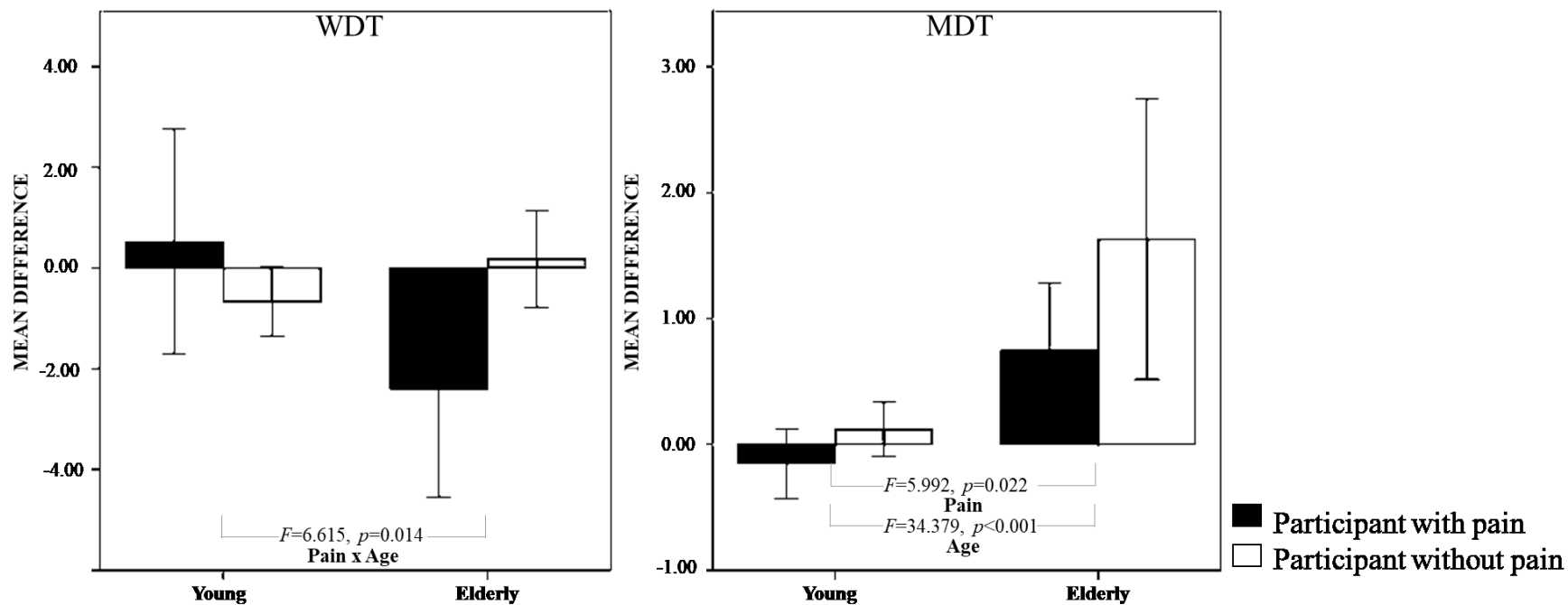


Figure 4. Mean interindividual differences between tested body regions in Warm and Mechanical Detection Thresholds in patient with and without pain as per age. In participants suffering from pain, the mean difference is between the painful area and a contralateral site. In participant without pain, the mean difference is between the dominant forearm and the non-dominant one. Results are presented as mean difference \pm standard error of the mean. WDT: Warm detection threshold; MDT: Mechanical detection threshold. *P* values were corrected using Benjamini-Hochberg procedure with a false discovery rate of 20%.

10.0 Tables

Table I. Sociodemographic and clinical characteristics of TBI participants as per chronic pain status and age

Variables n (%) or Mean ± SD	Sample (N=59)			
	Pain		No pain	
	Young (n=21)	Elderly (n=10)	Young (n=16)	Elderly (n=12)
Demographic				
Age at TBI (years)	37±9	71±9	33±12	70±8
Min-Max	22-57	61-85	17-58	60-84
Male (%male)	14 (67)	8 (80)	10 (63)	5 (42)
Time elapsed since TBI (months)	24±16	31±16	17±6	32±15
Causes of injury				
Fall	4 (19)	4 (40)	5 (31)	10 (83)
MVA	11 (62)	4 (40)	10 (63)	1 (8)
Assault	2 (10)	1 (10)	1 (6)	1 (8)
Other	2 (10)	1 (10)	0	0
Right handed	17 (81)	8 (80)	13 (81)	11 (92)
Clinical				
TBI Severity				
Moderate	10 (48)	7 (70)	7 (44)	9 (75)
Severe	11 (52)	3 (30)	9 (56)	3 (25)
Initial GCS score (3-15)	9±4	12±3	8±4	11±4
Duration of PTA (days)	8±8	7±9	9±6	9±5
CT scan findings n (%)				
SAH	14 (67)	7 (70)	12 (75)	7 (58)
SDH	9 (43)	6 (60)	8 (50)	11 (92)
Edema	5 (24)	2 (20)	5 (31)	2 (17)
Shift	3 (14)	2 (20)	3 (19)	4 (33)
ISS (0-75)	18±7	19±8	18±7	18±7
TBI management				
Craniotomy	4 (19)	2 (20)	3 (19)	1 (8)
ICP monitoring	6 (29)	1 (10)	2 (13)	0
Comorbidities				
Clinical or Major Level of Depression	7 (33)	3 (30)	0 (0)	3 (25)
Clinical Level of Anxiety	8 (38)	6 (60)	5 (31)	8 (67)
Pain Catastrophizing Scale score	16±12	13±15	12±12	6±9

MVA: Motor Vehicle Accident; GSC: Glasgow Coma Scale; PTA: Post-Traumatic Amnesia; ISS: Injury Severity Score; SAH: subarachnoid hemorrhage; SDH: subdural hemorrhage; IPH: Intraparenchymal hemorrhage; ICP: Intracranial Pressure

* Show significant results.

Table II. ANOVA testing for the impact of pain status and age on QST

Tests	Pain main effect			Age main effect			Pain x Age interaction		
	η^2	<i>p</i> value	Corrected <i>p</i> value	η^2	<i>p</i> value	Corrected <i>p</i> value	η^2	<i>p</i> value	Corrected <i>p</i> value
CDT	0.001	0.853	-	0.117	0.010*	0.05	0.093	0.022*	0.025
WDT	0.048	0.102	-	0.012	0.420	-	0.073	0.042*	0.05
CPT	0.013	0.406	-	0.000	0.875	-	0.001	0.780	-
HPT	0.088	0.025*	0.075	0.038	0.146	-	0.015	0.358	-
MDT	0.007	0.544	-	0.000	0.913	-	0.005	0.602	-
VDT	0.117	0.009*	0.025	0.000	0.965	-	0.013	0.407	-
PPT	0.222	>0.001*	0.025	0.175	0.001*	0.025	0.002	0.768	-
WUR	0.001	0.893	-	0.005	0.693	-	0.001	0.893	-

η^2 : Partial eta-square; CDT: cold detection threshold, WDT: warm detection threshold, CPT: cold pain threshold, HPT: heat pain threshold, MDT: mechanical detection threshold, VDT: vibration detection threshold, PPT: pressure pain threshold

* Show significant results.

Note: Comparisons were performed using a two-way ANOVA. Partial eta-squared (η^2) are interpreted as follow: small effect= [0.01-0.009]; medium effect= [0.09-0.25]; large effect [0.25-1.00]. Results for ALL were not include since not participant presented since no cases was found in the sample. *P* values were corrected using Benjamini-Hochberg procedure with a false discovery rate of 20%.

11.0 Supplementary material

Table SM-I. Profile comparison between recruited patients and those excluded based on living distance

Variables N (%) or Mean \pm SD	Recruited TBI (n=59)	Excluded TBI (n=22)	Group difference	
			χ^2 or <i>t</i> test	<i>p</i> value
Demographic				
Age at TBI (years)	48 \pm 20	44 \pm 16	1.086	0.283
Min-Max	17-85	22-68		
Male: Female (%male)	37 : 22 (63)	13 : 9 (59)	0.089	0.766
Clinical				
TBI severity				
Moderate	33 (56)	11 (50)	0.227	0.634
Severe	26 (44)	11(50)		
Initial GCS score (3-15)	10 \pm 4	9 \pm 4	0.668	0.508
Duration of PTA (days)	8 \pm 7	11 \pm 8	1.187	0.243
TBI management				
Craniotomy	10 (19)	4 (18)	0.002	0.962
ICP monitoring	9 (15)	3 (14)	0.033	0.855

TBI: traumatic brain injury; GCS: Glasgow Coma Scale; PTA: Post-traumatic Amnesia, ICP: Intracranial Pressure

CHAPITRE 4. DISCUSSION GÉNÉRALE

À ce jour, les études ayant porté sur le profil sensoriel des patients avec TCC mettent en lumière la présence d'hypoalgésie et d'hypoesthésie thermique dans les mois suivant le traumatisme, avec une intensité plus marquée chez ceux ayant développé un syndrome de douleur chronique (Bouferguene et al., in-press; Defrin et al., 2010; Ofek & Defrin, 2007). La présence d'hypoalgésie mécanique, ainsi qu'une tendance accentuée dans certaines études à l'allodynie et à la sommation temporelle ont aussi été documentées chez cette clientèle vulnérable (Bouferguene et al., in-press; Defrin et al., 2010; Ofek & Defrin, 2007). Bien que l'incidence de TCC et de douleur chronique augmente avec l'âge, les personnes âgées ont été systématiquement exclues des études sur l'évaluation quantitative sensorielle fournissant peu d'information sur l'influence de l'âge sur les altérations sensorielles après le TCC. Le but de ce travail était donc d'examiner de quelle manière l'âge et la douleur chronique affectaient le profil sensoriel des survivants de TCC modéré à sévère. Pour ce faire, 59 adultes âgés entre 18 et 85 ans ont été recrutés dans les quatre ans suivant l'occurrence d'un TCC modéré à sévère et soumis à une évaluation quantitative sensorielle. Pour des fins d'analyses, les participants ont été séparés en deux groupes d'âge distinct : n=37 jeunes (18-59 ans) et n=22 âgés (60-85 ans). En se basant sur les études antérieures sur le TCC et le vieillissement, il était attendu que les altérations sensorielles des survivants de TCC modéré à sévère soient accentuées par l'âge (Bouferguene et al., in-press; Defrin et al., 2010; Lautenbacher et al., 2017; Ofek & Defrin, 2007). Il était aussi attendu que l'âge ait un effet potentialisateur sur le profil sensoriel des patients TCC souffrant de douleur chronique. Enfin, considérant la forte prévalence de troubles anxieux et dépressifs après le TCC de même que dans les populations cliniques aux prises avec un syndrome de douleur chronique (Osborn et al., 2017; Seel et al., 2010; Wasilewski et al., 2010), il était anticipé que ces troubles soient plus présents chez les TCC avec douleur chronique que ceux sans douleur.

1.0 Quelle est la présentation de la douleur chronique (en termes de localisation, d'intensité et de degré d'interférence dans la vie) chez des individus jeunes (<60 ans) et âgés (≥60 ans) ayant survécu à un TCC modéré à sévère ?

Au total, 53% des survivants de TCC présentaient de la douleur chronique, avec des prévalences similaires selon l'âge. Dans les deux groupes d'âge, cette prévalence surpasse celle établie dans une revue de 2008 qui avait démontré que la prévalence de douleur chronique suite à un TCC modéré à sévère était de 32% en moyenne (Nampiarampil, 2008). Des écrits plus récents ont cependant mis en doute cette prévalence en avançant que l'évaluation de douleur chronique dans les premiers mois de récupération du TCC sévère est complexifiée en raison de l'état de consciences altérés prolongés de nombreux patients et des difficultés cognitives et verbales de cette clientèle, ce que semble confirmer nos résultats (Dobscha et al., 2009; Irvine & Clark, 2018a).

En ce qui a trait à la localisation des symptômes douloureux en fonction de l'âge des participants, la plupart des douleurs étaient localisées au niveau de la tête chez les participants TCC jeunes (73%), alors que la nuque était le principal site de douleur rapporté par les participants TCC âgés (60%). Tandis que les maux de tête sont la principale forme de douleur rapportée dans les études sur l'adulte TCC (Dobscha et al., 2009; Irvine & Clark, 2018a; Nampiarampil, 2008), ce type de douleur décline typiquement avec l'âge dans la population générale (Bravo, 2015), y compris pour les migraines et les maux de tête de tension qui sont très fréquents chez les TCC (Irvine & Clark, 2018a; Stovner et al., 2007). Quant aux mécanismes sous-jacents à ce déclin, certains auteurs suggèrent que la diminution du taux de migraine dans la population âgée soit liée à une dégénérescence cérébrovasculaire inhérente au vieillissement (Freitag, 2013). En effet, la capacité de dilatation des vaisseaux aurait tendance à diminuer avec l'âge (principalement en raison d'athérosclérose cérébrale) et a été associée à une diminution notable de la

fréquence de migraines et de leur sévérité chez des patients âgés (Meyer et al., 1998). Inversement, le vieillissement rend plus à risque de lésions cervicales à cause de pathologies osseuses et articulaires telles que l'ostéoporose, la sténose cervicale et la spondylose cervicale, mais aussi à des désordres de nature musculaire ou neurologique (Jabbour, Fehlings, Vaccaro, & Harrop, 2008a). Le rôle des blessures cervicales (traumatiques ou non) dans le développement de douleurs chroniques est également bien connu (Chien & Sterling, 2010; Chua, van Suijlekom, Vissers, Arendt-Nielsen, & Wilder-Smith, 2011; Sterling, Jull, Vicenzino, & Kenardy, 2003) et le TCC ne semble pas y faire exception. Conformément à cette hypothèse, les participants âgés avec douleur chronique présentaient un taux plus élevé de blessures cervicales que les plus jeunes. Les autres régions douloureuses rapportées (dos, épaules, membres inférieurs et supérieurs) présentent dans l'ensemble des taux relativement similaires, telle que précédemment rapporté dans la littérature (Irvine & Clark, 2018a; Nampiaparampil, 2008). Tout comme les études qui se sont attardées à la douleur centrale suite au TCC léger à sévère, la douleur des participants TCC dans la présente étude était principalement unilatérale, indépendamment du groupe d'âge (Bouferguene et al., in-press; Ofek & Defrin, 2007).

En termes d'intensité de la douleur, les participants TCC présentaient des douleurs d'intensité modérée à sévère (5/10), telle que rapportée dans une revue de littérature récente qui s'est attardée à l'intensité générale des douleurs chroniques suivant un TCC léger à sévère (Irvine & Clark, 2018a). Ce résultat ne surprend guère sachant que seulement six des participants présentant de la douleur, quel qu'en soit l'âge, avaient reçu une prescription pour une médication analgésique. Ce petit nombre met en lumière la prise en charge visiblement sous-optimale de ces syndromes douloureux, phénomène fréquemment retrouvé chez les survivants de traumatismes (Albrecht et al., 2013; A. Ko et al., 2016; Quattromani et al., 2015). Pour ce qui est de l'interférence de la douleur dans le quotidien, il est intéressant de noter que la douleur affectait principalement le sommeil des participants, tel que relevé par une précédente étude par

notre groupe de recherche (Bouferguene et al., in-press). Les troubles du sommeil sont fréquemment rapportés par les survivants de TCC (avec ou sans douleur) et représentent la séquelle la plus couramment rapportée. Des liens entre les troubles du sommeil et la douleur chronique ont déjà été rapportés, comme l'a démontré une large étude populationnelle menée en 2014 réunissant 2635 participants (Karaman et al., 2014). Cette étude a mis de l'avant qu'environ 41% des participants présentant des douleurs chroniques de toutes sortes rapportaient aussi souffrir de troubles du sommeil, par rapport à 22% dans le groupe sans douleur. D'un point de vue neurobiologique, l'insomnie a été corrélée à des mécanismes de sensibilisation centrale qui sont souvent impliqués dans le développement de douleur chronique (Nijs et al., 2018). Cette sensibilisation dépendrait notamment de mécanismes neuroinflammatoires (Nijs et al., 2018). En ce sens, il est bien connu que le TCC entraîne une réponse inflammatoire dans les heures et les jours suivants le trauma pouvant même perdurer sur plusieurs mois (Glushakova, Johnson, & Hayes, 2014; Ramlackhansingh et al., 2011; Xiong, Mahmood, & Chopp, 2018). Bien que la présente étude n'apporte pas d'information sur la sévérité de la réponse inflammatoire des participants lors du trauma, la sensibilisation centrale a déjà été rapportée comme contributeur potentiel au développement de maux de tête chroniques suite à un TCC léger à sévère (Defrin et al., 2010). Enfin, la douleur chronique interférait aussi avec les activités quotidiennes et l'humeur des participants. En support à ces résultats, les études précédentes sur la question avaient rapporté des taux d'interférence avec le quotidien variant de 55-88% chez des TCC légers à sévère (Alfano, Asmundson, Larsen, & Allerdings, 2000; Hoffman et al., 2007) et l'humeur dépressive s'est aussi révélée corrélée à la présence de douleur chronique dans le présent échantillon.

2.0 De quelle manière l'âge et la douleur chronique affectent-ils le profil sensoriel des individus ayant survécu à un TCC modéré à sévère ?

2.1 Effet de la douleur chronique sur le profil sensoriel

Les participants souffrant de douleur chronique suite au TCC modéré à sévère présentaient principalement une hypoalgésie à la chaleur, une hypoesthésie à la vibration comparativement à ceux sans douleur et une diminution de leur sensibilité au toucher dans leur région douloureuse lorsque comparée à une région non douloureuse. À l'inverse, une hyperalgésie à la pression a été constatée chez les participants ne rapportant pas de douleur chronique. Il importe de souligner que, bien que ces résultats demeurent à l'intérieur de l'intervalle de confiance et ne soient donc pas d'ordre pathologique, ils demeurent intéressants puisqu'ils distinguent significativement les patients présentant des douleurs et ceux n'en présentant pas.

En ce qui a trait à la baisse de sensibilité à la chaleur douloureuse (i.e. hypoalgésie thermique) qui a été constatée chez les participants souffrant de douleurs chroniques, il importe de spécifier que ce résultat concorde avec deux études précédentes menées chez des patients plus jeunes ayant survécus à un TCC d'intensité légère à sévère (Defrin et al., 2010; Ofek & Defrin, 2007). Dans ces études, l'hypoalgésie à la chaleur observée avait été associée à de la douleur centrale puisqu'elle était non seulement localisée au site douloureux des participants, mais aussi à d'autres membres non-douloureux. Les douleurs centrales seraient initiées par une lésion primaire au système nerveux centrale et leur mécanisme dépendrait principalement de dommages aux systèmes centraux de gestion de la température et de la douleur (Merskey et al., 1994). Dans un contexte de TCC modéré à sévère, ces dommages pourraient aisément être induits par la myriade de lésions cérébrales retrouvées chez cette clientèle (i.e. œdème cérébral, hémorragie sous arachnoïdienne et/ou sous durale, ou désordre axonale diffus). De telles lésions sont

d'ailleurs retrouvées dans de nombreuses autres pathologies ayant été associées à des signes d'hypoesthésie thermique, telles que les accidents cérébrovasculaires et les lésions de la moelle épinière (Defrin et al., 2010).

Outre la baisse de sensibilité à la chaleur douloureuse, la sensation de vibration était aussi réduite (i.e. hypoesthésie mécanique) chez les participants avec douleur. Sur le plan physiologique, les sensations de vibration sont véhiculées par les fibres de type A β (large diamètre) (Purves et al., 2001b). Ces fibres sont généralement associées au transport d'influx non-nociceptifs et constituent un élément clef de la théorie du portillon telle qu'avancée par Melzack and Wall (1965). Selon cette théorie, la douleur pourrait être inhibée par l'activation de fibres associées au transport de sensations indolores telles que la vibration. Ainsi, l'activation de ces fibres (dont les fibres A β) pourrait mener à la fermeture des «portillons» du message nociceptif et inhiber l'influx nociceptif (Nanitsos, Vartuli, Forte, Dennison, & Peck, 2009). Ce «portillon» neural serait localisé au niveau de la moelle épinière ou du tronc cérébral et serait donc capable d'inhiber le passage de potentiels d'action nociceptifs vers les centres d'intégration supérieure (Javier Ropero Peláez & Taniguchi, 2016; Nanitsos et al., 2009). Ainsi, cette perte de sensibilité à la vibration pourrait représenter un contributeur important dans le développement de douleur chronique chez les patients survivants à un TCC modéré à sévère puisqu'elle illustrerait la perte d'un mécanisme inhibiteur de la douleur.

En plus de l'hypoalgésie à la chaleur et de l'hypoesthésie à la vibration, les participants avec douleur présentaient une baisse de sensibilité dans leur région douloureuse lorsque comparée à un site controlatéral. En ce sens, il importe de spécifier qu'une autre étude portant sur les TCC légers à sévères souffrant de douleur chronique centrale avait démontré une diminution de la sensibilité au toucher particulièrement marquée chez les participants avec douleur, mais sans distinction particulière avec les

régions controlatérales (Ofek & Defrin, 2007). Cependant, notons que dans cette étude, la région douloureuse testée devait ne pas avoir subi de blessures au moment du TCC, ce qui n'est pas le cas dans le présent mémoire. Cette nuance supporte l'idée que ces différences controlatérales seraient peut-être dues à des neuropathies périphériques des fibres minces localisées au lieu de la douleur associée à un trauma ou à un processus inflammatoire (Devigili et al., 2008; Marchettini, Lacerenza, Mauri, & Marangoni, 2006). En outre, des désordres neuropathiques comme dans le cas des neuropathies post-herpétiques sont connus pour présenter des signes d'hypoesthésie tactile localisés associés à des dysfonctions des fibres de type A- β , A δ et C situées au niveau de la région douloureuse et absente des zones de contrôle (Reda, Greene, Rice, Rowbotham, & Petersen, 2013; Truini et al., 2015).

De plus, des signes d'hyperalgésie à la pression ont été constatés chez les participants ne rapportant pas de douleur chronique en comparaison avec ceux en rapportant. Ces résultats concordent avec une précédente étude menée par notre équipe de recherche sur des survivants de TCC modérés/sévères souffrant de douleurs centrales (Bouferguene et al., in-press). Dans ce précédent travail, le temps au moment de la réalisation des tests avait été avancé comme contributeur potentiel à ce résultat puisque les participants sans douleur chronique avaient été vus en moyenne 14 mois plus tôt suivant leur trauma. Il est donc possible que cette hypersensibilité soit simplement due à une récupération inachevée des nerfs périphériques, un processus lent et souvent incomplet chez les survivants de trauma majeur (Grinsell & Keating, 2014). Cette hypoalgésie mécanique contraste cependant avec les travaux d'une équipe de recherche ayant découvert des signes d'hyperalgésie à la pression chez des survivants de TCC souffrant de maux de tête chroniques (Defrin et al., 2010). De plus, des signes d'allodynie et de sommation de la douleur ont non seulement été trouvés dans ces travaux, mais aussi dans une étude portant sur la douleur centrale, résultats absents du présent travail (Defrin et al., 2010; Ofek & Defrin, 2007). Cependant, les patients inclus dans les deux études en question présentaient fréquemment des TCC légers (20% des

participants de l'étude sur la douleur centrale et 46% des participants de l'étude sur les maux de tête) et plusieurs avaient survécus à des traumas pénétrant par balle (10% des participants de l'étude sur la douleur centrale et 21% des participants de l'étude sur les céphalées). L'hyperexcitabilité suivant un TCC léger induit par un trauma pénétrant a déjà été établie dans des modèles précliniques, expliquant possiblement cette divergence de résultats (Carron, Alwis, & Rajan, 2016; Ding, Wang, Lo, & Stanley, 2011). Parallèlement, l'étude portant sur les maux de tête chronique rapporte des symptômes de PTSD plus sévères chez les participants souffrants de douleur chronique (Defrin et al., 2010), phénomène souvent associé à une hausse de la sensibilité à la douleur (hyperalgésie et allodynie) dans des modèles animaux (Bardin, Malfetes, Newman-Tancredi, & Depoortère, 2009). Comme il a déjà été fait mention, le PTSD est souvent limité voir absent des survivants de TCC modéré à sévère, contribuant à expliquer ces divergences de résultats.

2.2 Effet de l'âge sur le profil sensoriel

Tout comme chez la personne en bonne santé en générale, l'âge chez les participants TCC s'est révélé associé à des effets significatifs sur le profil sensoriel. En effet, les participants TCC âgés présentaient une diminution de la sensibilité à la pression douloureuse comparativement aux participants jeunes. L'âge avancé était aussi associé à des différences de sensibilité plus prononcées entre les membres ipsi/controlatéraux testés.

De plus, les patients âgés présentaient une baisse de sensibilité à la pression non pathologique (à l'intérieur de l'intervalle de confiance) en comparaison aux patients plus jeunes. Cette tendance est aussi rapportée par une large gamme d'étude sur le vieillissement normal (Bek, Uygur, Bayar, & Armutlu, 2002; Cole, Farrell, Gibson, & Egan, 2010; Heft & Robinson, 2010; Marini et al., 2012; Pickering, Jourdan, Eschalier, & Dubray, 2002). Une dégénérescence de la peau et/ou des muscles associées au vieillissement

a notamment été avancée comme explication potentielle à ce phénomène (Petrini, Matthiesen, & Arendt-Nielsen, 2015). Cependant, cette hypoalgésie à la pression a aussi été associée à une perte potentielle des mécanismes d'inhibition endogène chez les patients âgés (Cole et al., 2010; Edwards et al., 2003; Larivière et al., 2007; Washington, Gibson, & Helme, 2000). Le fait que cette diminution soit particulièrement marquée chez les TCC avec douleurs soutient d'autant plus cette hypothèse puisque la seule étude sur le sujet a démontré une diminution des mécanismes endogènes de gestion de la douleur chez des patients présentant un TCC léger et des maux de tête chroniques (Defrin, Riabinin, Feingold, Schreiber, & Pick, 2015). Les méthodes à l'emploi dans le présent travail ne permettent malheureusement pas de confirmer ou d'infirmer l'une ou l'autre de ces théories. Cependant, une étude sur la contre-stimulation hétérotopique nociceptive (test sensible aux mécanismes d'inhibition endogène centraux et périphériques associés à la douleur) dans une population souffrant d'arthrose du genou a démontré que l'âge affectait les seuils de pressions sans que des anomalies au niveau de la réponse à la contre-stimulation ne soient détectées (Petersen et al., 2017). Ces résultats soutiennent l'hypothèse que les signes d'hypoalgésie détectés seraient plus probablement d'origine périphérique (Petersen et al., 2017). Parallèlement, des lésions d'ordre neuroinflammatoires pourraient aussi être en cause (Morganti et al., 2016). En effet, l'hypoalgésie mécanique est rapportée dans plusieurs syndromes de douleur chronique d'origine inflammatoire tels que l'arthrose et l'arthrite rhumatoïde (Hendiani et al., 2003). Supportant cette idée, une réponse inflammatoire au TCC a été rapportée dans les heures et les jours suivants le trauma, pouvant même perdurer sur plusieurs mois (Glushakova et al., 2014; Ramlackhansingh et al., 2011; Xiong et al., 2018). Des lésions secondaires à l'inflammation post-TCC peuvent notamment contribuer au développement de lésions des nerfs périphériques (Bains & Hall, 2012), particulièrement dans un contexte de vieillissement puisque la réponse inflammatoire serait exacerbée par celui-ci dans les modèles animaux (Morganti et al., 2016).

Enfin, de précédentes études ont déjà soutenues la théorie selon laquelle la douleur chronique suivant le TCC pourrait être associée à de l'inflammation (Mayer, Huber, & Peskind, 2013).

De plus, mentionnons que des différences significatives chez les participants plus âgés en termes de sensibilité mécanique ont été trouvées entre les sites douloureux et leur régions controlatérales chez ceux souffrant de douleur chronique, mais aussi entre l'avant-bras dominant et non dominant des participants ne rapportant pas de telles douleurs. Puisque ces différences de sensibilité sont retrouvées exclusivement chez les patients plus âgés, indépendamment de leur statut douloureux, il est possible de supposer qu'il s'agit encore là d'anomalies dues aux changements physiologiques inhérents à l'âge qui affectent des structures responsables du transport de sensation d'ordre tactile (Wickremaratchi & Llewelyn, 2006b).

2.3 Interaction de la douleur chronique et de l'âge sur le profil sensoriel

La douleur chronique présentait aussi des effets spécifiques selon l'âge des participants principalement associés à des stimuli d'ordre thermique. En effet, bien que les participants âgés et jeunes souffrant de douleur chronique présentaient de l'hypoesthésie au froid, ceux âgés sans douleur présentaient une tendance beaucoup plus marquée à cette hypoesthésie. D'un autre côté, les jeunes participants présentant des douleurs chroniques avaient une tendance à l'hyperesthésie à la chaleur. À l'inverse, les participants âgés présentant de la douleur chronique avaient une perte de sensibilité à la chaleur dans le membre douloureux en comparaison avec une région controlatérale. Enfin, mentionnons que bien qu'aucune différence relative à l'âge n'ait été notée dans le cas de l'hypoalgésie à la chaleur et de l'hypoesthésie à la vibration qui avaient été trouvées chez les participants rapportant des douleurs chroniques de tous âges, des tendances visibles ont été constatées.

Chez les participants présentant des douleurs chroniques, des signes d'hypoesthésie thermique au froid ont été constatés avec des seuils plus prononcés chez les participants âgés, comparativement aux

participants TCC jeunes. Ce n'est pas la première fois que l'hypoesthésie thermique (et plus spécifiquement au froid) est mentionnée comme séquelle du trauma crânien, qu'elle qu'en soit la sévérité (Defrin et al., 2010; Ofek & Defrin, 2007). Elle a d'ailleurs été associée à des signes de douleur centrale chez les patients souffrant de douleur chronique post-TCC (Ofek & Defrin, 2007). Il a notamment été avancé que des lésions directement au niveau ou au-dessus du niveau thalamique seraient associées à ce phénomène puisque les participants à ces études présentaient de l'hypoesthésie non seulement au site douloureux, mais aussi dans plusieurs autres régions du corps controlatéral au site de la lésion cérébrale (Ofek & Defrin, 2007). Le TCC mis à part, des signes d'hypoesthésie thermique ont aussi été relevés chez des patients souffrant de douleur centrale suite à des blessures de la moelle épinière, des accidents cérébrovasculaires et dans des cas de scléroses multiples (Boivie, 1999; Defrin, Ohry, Blumen, & Urca, 2001; Fuglsang-Frederiksen, Bach, Johannesen, Finnerup, & Jensen, 2003; Greenspan, Ohara, Sarlani, & Lenz, 2004; Osterberg, Boivie, & Thuomas, 2005). Soulignons cependant que nos résultats suggèrent que cette baisse de sensibilité ne semble pas suffisante pour mener au développement de douleur chronique. Les études qui se sont penchées non seulement sur la douleur centrale, mais aussi les maux de tête post-TCC étaient aussi arrivées à la même constatation (Defrin et al., 2010; Ofek & Defrin, 2007). Dans le présent travail, bien que l'hypoesthésie thermique ait principalement été retrouvée chez les participants souffrants de douleurs chroniques, des signes d'autant plus marqués ont été retrouvés chez les patients sans douleur âgés de plus de 60 ans. La présence d'hypoesthésie thermique chez des patients sans douleur a déjà été constatée dans de nombreuses autres pathologies, dont les douleurs chroniques post-opératoires (Aasvang & Kehlet, 2005; Gottrup, Andersen, Arendt-Nielsen, & Jensen, 2000; Wildgaard et al., 2012). Il est aussi important de mentionner que la présence de douleur chez les patients âgés de plus de 60 ans menait à des différences de sensibilité entre la région douloureuse lorsque comparée à un site controlatéral, phénomène encore une fois retrouvé dans les cas de douleur centrale post-TCC légers à sévères

(Bouferguene et al., in-press; Ofek & Defrin, 2007), mais aussi dans d'autres neuropathies douloureuses (Ducreux, Attal, Parker, & Bouhassira, 2006). Ces différences avaient encore une fois été associées à des signes de douleur d'origine centrale.

Chez les jeunes participants souffrant de douleur chronique, des signes d'hyperesthésie thermique à la chaleur ont été constatés. Soulignons qu'une sensibilité accrue à la chaleur avait aussi été constatée dans le cadre d'une précédente étude de notre équipe portant sur la douleur centrale suite au TCC chez des survivants de 18-65 ans (Bouferguene et al., in-press). L'hyperesthésie peut être causée par différents types de lésions à divers niveaux du système nerveux. Par exemple, il est bien connu que des lésions des fibres de type C et A δ mènent typiquement à des signes d'hyperesthésie thermique sans induire d'hyperalgésie thermique pour autant (Verdugo & Ochoa, 1992). Des études portant sur la douleur expérimentale ont notamment démontré que l'activation des fibres de type C par des injections locales de capsaïcine induisait de l'hyperalgésie et de l'hyperesthésie tactile (Magerl & Treede, 2004; Treede & Cole, 1993). Ce phénomène a été attribué à une forme de déviation de l'influx d'une voie non-nociceptive à nociceptive au niveau de la corne dorsale. Il est donc possible de spéculer que des changements de plasticité des voies sensorielles, notamment au niveau spinal, pourraient expliquer les résultats trouvés. La raison pour laquelle de tels changements ont été exclusivement retrouvés chez les patients plus jeunes est cependant plus difficile à expliquer. D'un côté, il est à noter que les patients plus jeunes ont été vus en moyenne plus tôt que les patients âgés. Les phénomènes de neuroplasticité activés dans les premières heures du trauma dans le but de réparer le parenchyme cérébral peuvent se poursuivre sur plusieurs mois suivant le trauma (Nudo, 2013). Un processus de guérison incomplet pourrait donc justifier ce résultat. D'un autre côté, le contexte polytraumatique est propice aux traumatismes cervicaux de type « coup du lapin », plus communément désignée par *Whiplash* (blessures causées par une puissante force d'accélération/décélération transférant son énergie à la nuque et provoquant des lésions osseuses et des

tissus mous) qui ont d'ailleurs été associées à des signes similaires d'hyperesthésie (Chien & Sterling, 2010; Sterling et al., 2003). Des tels résultats ont aussi été rapportés chez des patients présentant des lésions cervicales accompagnées d'une combinaison de douleurs zygapophysaires cervicales et de maux de têtes cervicogéniques (Chua et al., 2011).

Enfin, une baisse de sensibilité à la chaleur douloureuse plus prononcée chez les patients plus âgés en comparaison aux plus jeunes et une diminution de la sensibilité à la vibration plus prononcée chez les plus jeunes en comparaison aux plus âgés a été constaté. Bien que ces différences n'aient pas atteint le seuil de signifiante, ils méritent néanmoins d'être discutés. En effet, en ce qui a regard à l'hypoalgésie à la chaleur, il s'agit d'un phénomène largement retrouvé chez la population vieillissante saine, expliquant que cette tendance soit particulièrement marquée chez les participants plus âgés (Lautenbacher et al., 2017). Cette hypoalgésie serait notamment associée à différentes lésions relatives à l'âge aux structures responsables du transport de la douleur thermique (dégénération de la corne cellulaire antérieure/ganglions de la racine dorsale, perte de la densité de fibre myélinisé des racines spinales, etc.) (Wickremaratchi & Llewelyn, 2006b). En ce qui a trait à l'hypoesthésie à la vibration, il est nécessaire de souligner que la population âgée saine en présente fréquemment (Gescheider, Edwards, Lackner, Bolanowski, & Verrillo, 1996; Lautenbacher et al., 2005; Verrillo, Bolanowski, & Gescheider, 2002). En ce sens, il aurait été attendu qu'une relation directe soit trouvée entre l'âge et l'amplitude de cette hypoesthésie, alors qu'une tendance inverse a été trouvée puisque c'est les participants plus jeunes qui présentaient une hypoesthésie plus marquée. Cependant, d'un point de vue méthodologique, le test de détection de la vibration était systématiquement réalisé sur une proéminence osseuse ou une articulation à proximité de la région douloureuse. Puisque la majorité des jeunes participants avaient subi un accident de la route, la plupart d'entre eux présentaient des blessures polytraumatiques aux corps, contrairement aux participants âgés qui ont vécu pour la plupart une chute induisant des lésions principalement localisées à la tête. Ces

polytraumatismes pourraient avoir provoqué des lésions osseuses et articulaires induisant une perte de sensibilité à la vibration, telle que vu dans diverses autres désordres articulaires (Courtney, Kavchak, Lowry, & O'Hearn, 2010a). Parallèlement, une telle perte de sensibilité à la vibration a été observée chez des patients souffrant de douleur chronique suite à une blessure traumatique de la nuque de type *Whiplash* (Chien & Sterling, 2010). Bien que les participants plus âgés présentaient plus fréquemment des blessures cervicales, le *Whiplash* constitue de par son mécanisme un phénomène à part typiquement associé aux accidents de la route (Siegmund, Winkelstein, Ivancic, Svensson, & Vasavada, 2009). Ces derniers étaient d'ailleurs bien plus fréquents chez les participants jeunes que ceux plus âgés dans le présent échantillon.

Les résultats obtenus en ce qui a trait au profil sensoriel en fonction de l'âge et du statut douloureux montrent dans l'ensemble une combinaison de signes d'hyperesthésie/algésie et d'hypoesthésie/algésie tant thermiques que mécaniques. Il est important de souligner que bien qu'il soit admis que l'hypoesthésie et l'hyperalgésie sont médiés par des mécanismes distincts, toutes deux sont contrôlées par des voies centrales, soit au niveau spinal et/ou supraspinal (Geber et al., 2008). De plus, leur présence combinée dans des syndromes douloureux a déjà été rapportée (Backonja, 2007; Baron et al., 2017; Hendiani et al., 2003), notamment dans le cas de maux de tête chroniques post-TCC (Defrin et al., 2010). Enfin, ces résultats pointent de manière générale vers une forme de neuropathie mixte présentant une combinaison de lésions périphériques et centrales, comme on en retrouve dans certains cas de douleur chronique du bas du dos et de douleur cancéreuse, ainsi que chez les patients souffrant du syndrome de douleur régional complexe (Binder & Baron, 2016).

3.0 À titre exploratoire, les comorbidités psychologiques courantes après un TCC modéré à sévère telles que la dépression, l'anxiété et la dramatisation sont-elles associées similairement à la présence de douleur chronique (présente ou non) chez les individus jeunes (18-59 ans) et plus âgés (≥60 ans)?

Parmi les comorbidités à l'étude, seule l'humeur dépressive s'est révélée associée à la présence de douleur chronique. Comme il a déjà été fait mention, la dépression et les douleurs chroniques sont corrélées entre elles et ont tendance à potentialiser leur sévérité mutuelle (Sheng et al., 2017). En effet, des études cliniques ont révélé que jusqu'à 85% des patients souffrant de douleur chronique souffrent aussi de dépression sévère (Sheng et al., 2017). Le pronostic de patients souffrant de douleur chronique et de dépression induite par celle-ci est d'ailleurs plus sombre que ceux ne souffrant pas de dépression. En ce sens, il a été démontré que la douleur et la dépression partagent une certaine neuroplasticité et des mécanismes neurobiologiques communs (Meerwijk, Ford, & Weiss, 2013). Plus précisément, les voies sensorielles impliquées dans le transport des sensations douloureuses feraient appel aux mêmes régions du cerveau que celles responsables de la gestion de l'humeur (Meerwijk et al., 2013). Parmi ces structures, on retrouve notamment le cortex insulaire, le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur, le thalamus, l'hippocampe et l'amygdale qui forment ensemble les fondations structurales et histologiques à la base même de la coexistence entre la douleur et la dépression. Des études sur le cortex préfrontal ont d'ailleurs conclu que la dépression était associée à une réduction du nombre de synapses de ce cortex (Chan et al., 2016; Gold, Machado-Vieira, & Pavlatou, 2015; MacQueen, Yucel, Taylor, Macdonald, & Joffe, 2008) et que celui-ci était impliqué dans le développement de douleur via le noyau accumbens (Baliki et al., 2012). Il a donc été avancé que la dépression et la douleur chronique pourraient impliquer des changements en termes de neuroplasticité similaires (Sheng et al., 2017). De plus, des changements de plasticité neuronale menant à des perturbations fonctionnelles peuvent survenir dans les voies

somesthésiques, tant au niveau central que périphérique, et sont connus pour leur implication dans l'occurrence, le développement et la maintenance de la douleur chronique (Sheng et al., 2017).

4.0 Variables cliniques à considérer dans l'interprétation des résultats

De nombreuses variables cliniques variaient de manière importante en fonction de l'âge des participants, soit le temps écoulé depuis le TCC au moment des tests, la cause du TCC, les lésions cérébrales relevées au CT scan, le score de Glasgow initial ainsi que la sévérité du TCC. Bien qu'aucune distinction significative en ce qui a trait au statut douloureux n'ait été trouvée, certains de ces éléments pourraient avoir un impact tant sur la présentation clinique que le profil sensoriel des participants.

En effet, les participants âgés ont été vus en moyenne plus tard que les plus jeunes, sans distinction en regard du statut douloureux. Ce résultat n'est pas surprenant étant donné que la réadaptation chez les patients âgés est connue pour durer bien plus longtemps (Gardner et al., 2018; Karibe et al., 2017), rendant le recrutement de cette clientèle plus difficile dans les premiers mois suivants le TCC. Comme il a déjà été fait mention précédemment, le temps écoulé depuis le TCC au moment des tests peut affecter la qualité de certains résultats relatifs au profil douloureux, puisque la récupération des nerfs périphériques est souvent lente et incomplète chez les survivants de trauma majeurs (Grinsell & Keating, 2014).

De plus, les participants âgés de moins de 60 ans avaient survécu pour la plupart à un accident de la route (62%), alors que les plus âgés avaient en majorité subi une chute (64%). Ce résultat concorde avec des écrits précédents sur la question rapportant que 45% des adultes de moins de 65 ans présentant un TCC ont survécus à un accident de la route, alors que les plus âgés subissent dans 50% des cas une chute (M. E. Peters & Gardner, 2018). Ces différences peuvent elles aussi affecter le profil sensoriel des participants. En effet, le contexte polytraumatique est propice à de nombreuses lésions périphériques et

centrales qui peuvent affecter le profil sensoriel des participants, comme il a été mentionné précédemment (Chien & Sterling, 2010; Courtney et al., 2010a; Sterling et al., 2003).

En outre, les participants âgés présentaient en moyenne plus de cas d'hémorragie sous-durale que les participants plus jeunes. Cette tendance avait déjà été relevée dans la littérature et attribuée aux différences cérébrales physiologiques inhérentes à l'âge dont notamment l'atrophie du cerveau laissant plus de place dans la boîte crânienne pour les hémorragies intracrâniennes, l'adhérence de la dure-mère au crâne et l'athérosclérose cérébro-vasculaire (Karibe et al., 2017; Thompson, McCormick, & Kagan, 2006). Des différences en termes de type de lésions centrales pourraient se traduire par des mécanismes différents de douleur chronique d'origine centrale, type de douleur souvent rapportée chez les survivants de TCC et dont de nombreux signes ont été retrouvés dans le présent travail (Bouferguene et al., in-press; Defrin et al., 2010; Ofek & Defrin, 2007).

Enfin, en ce qui a trait au score de Glasgow initial et à la sévérité du TCC, les participants jeunes présentaient pour la plupart un Glasgow très bas avec un diagnostic de TCC sévère, alors que les participants âgés présentaient un Glasgow initial beaucoup plus élevé et un diagnostic de TCC modéré. La sévérité du TCC et le score de Glasgow initial sont intimement liés puisque ce dernier constitue l'un des éléments clés de l'évaluation de la sévérité du TCC (Silver et al., 2011). Or, le score de Glasgow n'a pas été conçu pour cette clientèle et n'a fait l'objet d'aucune validation pour celle-ci (Bloch, 2016; Gardner et al., 2018). Dans les dernières années, cette échelle a d'ailleurs été critiquée pour ne pas tenir compte des comorbidités, des conditions médicales, de la médication ainsi que des différents déficits inhérents à l'âge (Kehoe, Rennie, & Smith, 2015) pouvant influencer l'état neurologique de la personne âgée (Bloch, 2016; Gardner et al., 2018; Papa, Mendes, & Braga, 2012; Rothweiler, Temkin, & Dikmen, 1998). Bien que les revues qui se sont penchées sur la question n'ont pas mentionné de différence de prévalence de

douleur chronique relative à un degré de sévérité modéré ou sévère (Dobscha et al., 2009; Irvine & Clark, 2018a; Nampiarampil, 2008), si une relation existait au sein de notre échantillon, celle-ci a pu passer inaperçue en raison d'une assignation du degré de sévérité sous-optimale.

5.0 Limites

Cette étude présente certaines limites dont la taille de l'échantillon, l'absence de tests informant sur les mécanismes d'inhibition endogène, l'absence de sous-analyses en fonction du type de douleur, ainsi que le temps écoulé depuis le TCC au moment des tests.

La taille de l'échantillon à l'étude (n=59, 10-21 participants par groupe) peut constituer une limite à la retombée des résultats obtenus. Cependant, il importe de souligner qu'il s'agit du travail sur le profil sensoriel et le TCC modéré à sévère avec le plus large échantillon, puisque les trois seules autres études sur la question ne comportaient que 10 à 17 participants par groupe, pour une taille totale allant de 28 à 33 participants (Bouferguene et al., in-press; Defrin et al., 2010; Ofek & Defrin, 2007). En dépit de cette limite, des résultats significatifs présentant de large taille d'effet et en accord avec la littérature ont été trouvés et pourront constituer la base de prochains travaux sur la question.

Les processus d'inhibition endogène de la douleur tributaires des voies modulatrices descendantes spinales et cortico-spinales, mais aussi des centres supérieurs jouent un rôle crucial dans le traitement de l'influx nociceptif (Bouhassira, Le Bars, Bolgert, Laplane, & Willer, 1993; Moont, Crispel, Lev, Pud, & Yarnitsky, 2011; Piché, Arsenault, & Rainville, 2009; Piché et al., 2014). La qualité de ces processus inhibitoires peuvent être estimée en exposant un individu à des tests de contre-stimulation hétérotopique nociceptive (CSHN) (Sprenger et al., 2015). En clinique, le TCC et l'âge ont été associés à une diminution de l'amplitude de l'inhibition induite par la CSHN (Kuperman et al., 2018; Lautenbacher, 2012), mais avec une tendance plus marquée chez les survivants de TCC présentant des maux de tête, soulevant un

mécanisme potentiel pour l'origine de ces douleurs (Defrin, Riabinin, et al., 2015). L'absence de CSHN dans la présente étude ne permet toutefois pas de supporter ou non ces conclusions préliminaires.

Dans un autre ordre d'idées, les études qui se sont penchées jusqu'à présent sur les effets du TCC sur le profil sensoriel ont porté soit sur les maux de tête ou sur la douleur centrale sans jamais les combiner (Bouferguene et al., in-press; Defrin et al., 2010; Ofek & Defrin, 2007). Dans le cadre de la présente étude, nous n'avons pas tenu bon faire de distinction selon le type de syndrome douloureux puisque des profils sensoriels similaires ont été documentés chez les deux formes de douleur et que les maux de tête suivant le TCC pourraient présenter une composante centrale (Bouferguene et al., in-press; Defrin et al., 2010; Ofek & Defrin, 2007). Cette distinction aurait été d'autant plus difficile à faire que la majorité des participants rapportaient plus d'un site de douleur incluant fréquemment la tête.

Enfin, le temps écoulé au moment des tests représente une autre limite de ce travail, puisque des différences à cet effet ont été trouvées entre les sous-groupes de participants à l'étude (i.e. jeunes versus âgés) et que celles-ci ont possiblement eu des impacts sur les profils sensoriels répertoriés et sur les comorbidités à l'étude. Malgré tous, l'impact du temps sur le profil sensoriel nous semble limité puisque les résultats obtenus dans le présent travail concordent avec ceux des études précédemment menées sur le sujet qui ont recruté des participants de 5 mois à 58 ans post-trauma (Ofek & Defrin, 2007). En contrepartie, il est bien connue que la durée de la douleur chronique a des répercussions sur la dépression et son évolution (Holmes, Christelis, & Arnold, 2013). Toutefois, le caractère transversal de la présente étude nous empêche de quantifier l'impact de ce phénomène sur les résultats en lien avec le profil sensoriel.

6.0 Forces

En dépit des limites mentionnées, cette étude comprenait également plusieurs forces. Tout d'abord, cette étude de profil sensoriel a été réalisée auprès d'un échantillon relativement important de survivants de TCC (le plus large répertorié à ce jour selon nos estimations). Ceci est en soit un accomplissement puisqu'il est bien connu que le recrutement de survivants de TCC représente un défi (McCullagh & Feinstein, 2003). Contrairement à la majorité des études antérieures dont l'échantillon était essentiellement constitué de vétérans de guerre, nous sommes le premier groupe de recherche à s'intéresser spécifiquement aux civils atteints de TCC modéré à sévère, prodiguant des données spécifiques sur le profil sensoriel de ces individus. Cette population mérite un intérêt particulier puisqu'elle représente des coûts substantiels au Canada (environ 106,3 million de dollar en 2016 rien qu'en Ontario)(Fu, Jing, R McFaull, & Cusimano, 2016), ainsi qu'une clientèle dont la gestion des douleurs constitue un véritable défi pour les cliniciens (Ivanhoe & Hartman, 2004; K. B. Sherman, Goldberg, & Bell, 2006). Il importe de souligner aussi que la hausse accentuée dans les dernières années de TCC chez la personne âgée amène un besoin criant d'études cliniques sur cette population vulnérable (Gardner et al., 2018; M. E. Peters & Gardner, 2018). En ce sens, le présent travail offre non seulement une perspective unique sur les effets de l'âge sur le profil sensoriel, mais aussi une toute première caractérisation rigoureuse de ces profils chez des patients de 60 ans et plus.

7.0 Retombées

Au cours des dernières années, la hausse accentuée de TCC chez la personne âgée a mené à un besoin criant d'études cliniques sur cette population vulnérable (Gardner et al., 2018; M. E. Peters & Gardner, 2018). De toutes les séquelles permanentes liées au TCC, la douleur chronique demeure une des plus fréquentes chez ces individus. À notre connaissance, ce projet constitue une toute première

caractérisation rigoureuse des profils sensoriels de survivants de TCC modéré à sévère en âge avancé, soulevant des mécanismes globaux et spécifiques à l'âge associés à la persistance de douleur chez cette clientèle. Bien que des études supplémentaires soient nécessaires afin de confirmer nos observations, nous sommes confiants que les résultats mèneront éventuellement à des changements dans la prise en charge de la douleur des survivants de TCC. En effet, plusieurs soulignent que l'étude des profils sensoriels peut contribuer à améliorer l'arrimage traitement /patient (Arendt-Nielsen & Yarnitsky, 2009; Backonja et al., 2013; Cruz-Almeida & Fillingim, 2014; Groesen, Fischer, Olesen, & Drewes, 2013). En effet, les traitements utilisés contre la douleur induisent des améliorations significatives chez une minorité de patients (Moore, Derry, Eccleston, & Kalso, 2013), principalement en raison de la manière dont le diagnostic du type de douleur est établi puisqu'il oriente dans une large mesure la sélection du traitement approprié. En ce sens, les méthodes actuellement à l'emploi ne se basent que sur la description des symptômes par le patient, méthode quelque peu hasardeuse qui peut mener à de longs va et vient jusqu'à ce que le bon traitement soit identifié (Cruz-Almeida & Fillingim, 2014). Cet exercice est d'autant plus complexe pour des survivants de TCC modéré à sévère chez qui des séquelles d'ordre cognitive et fonctionnel rendent l'expression de leur douleur difficile (Dobscha et al., 2009; Irvine & Clark, 2018a; Nampiaparampil, 2008). Cependant, les études sur le profil sensoriel sont largement reconnues pour améliorer la compréhension des mécanismes sous-jacents au développement et/ou à la maintenance de douleur chronique, éléments essentiels dans l'identification du type de douleur que présente un patient (Arendt-Nielsen & Yarnitsky, 2009; Backonja et al., 2013; Cruz-Almeida & Fillingim, 2014; Groesen et al., 2013). Dans une perspective de médecine personnalisée, les résultats obtenus pourront donc éventuellement mener à l'amélioration des méthodes de gestion des symptômes douloureux des survivants de TCC modéré à sévère. En ce sens, nos résultats relatifs à la co-occurrence de douleur et de dépression sont particulièrement porteurs pour la clinique, puisqu'ils mettent en lumière la possibilité d'améliorer la

prise en charge de ces douleurs par l'ajout de thérapie visant la dépression. Cette démonstration a d'ailleurs déjà été réalisée auprès de patients souffrants de douleurs chroniques d'origines diverses avec des résultats des plus encourageants (Teh, Zaslavsky, Reynolds, & Cleary, 2010). Enfin, ce mémoire constitue la référence la plus complète sur l'expérience de douleur chronique et ses impacts sur le quotidien chez la personne âgée ayant survécu à un TCC modéré à sévère. Ces notions fondamentales pourraient servir à mettre à jour les curriculums académiques dans les programmes de formation en traumatologie, afin de conscientiser les cliniciens en formation (dans les programmes de médecine, soins infirmiers, physiothérapie et pharmacie notamment) à la problématique de la douleur après un TCC.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce mémoire constitue un premier pas vers une meilleure compréhension des liens et interactions entre la douleur chronique et l'âge suivant un TCC modéré à sévère. En se basant sur les études antérieures sur le TCC et le vieillissement, il était attendu que les altérations sensorielles des survivants de TCC modéré à sévère soit accentuées par l'âge et que celui-ci ait un effet potentialisateur sur le profil sensoriel des patients TCC souffrant de douleur chronique. À l'inverse, les altérations sensorielles qui ont été trouvées étaient soit communes ou spécifiques tant au statut douloureux, à l'âge, qu'aux interactions entre les deux. En ce sens, certaines altérations sensorielles semblent être spécifiquement associées au fait de souffrir de douleur chronique (hyperalgésie à la chaleur, hypoesthésie à la vibration, baisse de sensibilité au toucher de la région douloureuse en comparaison à un site controlatéral) ou de ne pas en présenter (hyperalgésie à la pression), au fait d'être jeune et d'avoir des douleurs (hyperesthésie à la chaleur) ou âgé avec des douleurs (hausse de sensibilité au chaud dans la région douloureuse en comparaison à un site controlatéral). Indépendamment de la présence de douleur, le TCC à lui seul semble mener à une hypoesthésie au froid (particulièrement marquée chez ceux âgés ne présentant pas de douleur). De manière générale, ces profils sensoriels semblent associés à une forme de neuropathie mixte présentant une combinaison de lésions tant au niveau central que des nerfs périphériques. Bien que complexes, les profils obtenus ouvrent de nouvelles perspectives quant aux contributeurs potentiels au développement et à la maintenance de douleur chronique telles que les réactions neuroinflammatoires et les lésions cervicales traumatiques (notamment de type Whiplash). L'utilisation de ces profils sensoriels pourrait amener ultimement à une amélioration des traitements et de la prise en charge des syndromes douloureux.

Considérant la forte prévalence de troubles dépressifs, anxieux et de dramatisation de la douleur après le TCC de même que dans les populations cliniques aux prises avec un syndrome de douleur

chronique, il était anticipé que ces troubles soient plus présents chez les TCC avec douleur chronique que ceux sans douleur. Une association entre la dépression et la douleur chronique, quelle que soit l'âge, a effectivement été trouvée et pourrait constituer une nouvelle piste thérapeutique au traitement des douleurs chroniques. Parallèlement, de nombreuses variables cliniques liés à l'âge des participants pourraient jouer un rôle dans son association à la douleur chronique. En effet, le temps écoulé depuis le TCC, le type de blessure cérébrale et la sévérité du TCC se sont révélés différents d'un groupe d'âge à l'autre et pourraient affecter le statut douloureux et/ou les mécanismes et la présentation spécifiques à celui-ci.

Cependant, les résultats obtenus offrent une perspective limitée sur les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur. Dans de prochains travaux, une exploration plus avancée de ceux-ci pourrait non seulement améliorer la compréhension des résultats trouvés dans le présent mémoire, mais aussi offrir des informations de premier plan sur les altérations neuropathiques associées au développement et/ou à la maintenance de douleurs chroniques. L'âge encore une fois, serait un contributeur de premier ordre à explorer dans ces travaux sur la douleur chronique suite au TCC modéré à sévère.

BIBLIOGRAPHIE

- Aasvang, E., & Kehlet, H. (2005). Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *British Journal of Anaesthesia*, 95(1), 69-76. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aei019>
- Albrecht, E., Taffe, P., Yersin, B., Schoettker, P., Decosterd, I., & Hugli, O. (2013). Undertreatment of acute pain (oligoanalgesia) and medical practice variation in prehospital analgesia of adult trauma patients: a 10 yr retrospective study. *British Journal of Anaesthesia*, 110(1), 96-106. doi: 10.1093/bja/aes355
- Alexander, M. P. (2003). The Evidence for Brain Injury in Whiplash Injuries. *Pain Research and Management*, 8(1). doi: 10.1155/2003/360495
- Alfano, D., Asmundson, G., Larsen, D., & Allerdings, M. (2000). Mild traumatic brain injury and chronic pain: preliminary findings. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(8), 831-832. doi: 10.1093/arclin/15.8.831a
- Alloui, A., Zimmermann, K., Mamet, J., Duprat, F., Noel, J., Chemin, J., . . . Lazdunski, M. (2006). TREK-1, a K⁺ channel involved in polymodal pain perception. *Journal of the European Molecular Biology Organization*, 25(11), 2368-2376. doi: 10.1038/sj.emboj.7601116
- Almeida, T. F., Roizenblatt, S., & Tufik, S. (2004). Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research*, 1000(1), 40-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.10.073>
- Alway, Y., Gould, K. R., McKay, A., Johnston, L., & Ponsford, J. (2016). The Evolution of Post-Traumatic Stress Disorder following Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury. *The Journal of Neurotrauma*, 33(9), 825-831. doi: 10.1089/neu.2015.3992
- Amenta, F., Zaccheo, D., & Collier, W. L. (1991). Neurotransmitters, neuroreceptors and aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, 61(3), 249-273.

- Anderson, K. O., Green, C. R., & Payne, R. (2009). Racial and ethnic disparities in pain: causes and consequences of unequal care. *The Journal of Pain, 10*(12), 1187-1204. doi: 10.1016/j.jpain.2009.10.002
- Arendt-Nielsen, L., Brennum, J., Sindrup, S., & Bak, P. (1994). Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, 68*(3), 266-273. doi: 10.1007/BF00376776
- Arendt-Nielsen, L., & Chen, A. C. (2003). Lasers and other thermal stimulators for activation of skin nociceptors in humans. *Clinical Neurophysiology, 33*(6), 259-268. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2003.10.005>
- Arendt-Nielsen, L., & Yarnitsky, D. (2009). Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *The Journal of Pain, 10*(6), 556-572. doi: 10.1016/j.jpain.2009.02.002
- Aslund, C., Starrin, B., & Nilsson, K. W. (2010). Social capital in relation to depression, musculoskeletal pain, and psychosomatic symptoms: a cross-sectional study of a large population-based cohort of Swedish adolescents. *BMC Public Health, 10*, 715. doi: 10.1186/1471-2458-10-715
- Backonja, M. M. (2007). Hypoesthesia, Assessment. In R. F. Schmidt & W. D. Willis (Eds.), *Encyclopedia of Pain* (pp. 941-943). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Backonja, M. M., Attal, N., Baron, R., Bouhassira, D., Drangholt, M., Dyck, P. J., . . . Ziegler, D. (2013). Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain, 154*(9), 1807-1819. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.047
- Bains, M., & Hall, E. D. (2012). Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury. *Biochimica et Biophysica Acta, 1822*(5), 675-684. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.10.017

- Baliki, M. N., Petre, B., Torbey, S., Herrmann, K. M., Huang, L., Schnitzer, T. J., . . . Apkarian, A. V. (2012). Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nature neuroscience*, *15*(8), 1117-1119. doi: 10.1038/nn.3153
- Bardhoshi, G., Duncan, K., & Erford, B. T. (2016). Psychometric Meta-Analysis of the English Version of the Beck Anxiety Inventory. *Journal of Counseling & Development*, *94*(3), 356-373. doi: 10.1002/jcad.12090
- Bardin, L., Malfetes, N., Newman-Tancredi, A., & Depoortère, R. (2009). Chronic restraint stress induces mechanical and cold allodynia, and enhances inflammatory pain in rat: Relevance to human stress-associated painful pathologies. *Behavioural Brain Research*, *205*(2), 360-366. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.07.005>
- Baron, R., Maier, C., Attal, N., Binder, A., Bouhassira, D., Cruccu, G., . . . Treede, R.-D. (2017). Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*, *158*(2), 261-272. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000753
- Barthas, F., Sellmeijer, J., Hugel, S., Waltisperger, E., Barrot, M., & Yalcin, I. (2015). The anterior cingulate cortex is a critical hub for pain-induced depression. *Biological Psychiatry*, *77*(3), 236-245. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.08.004
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*, *139*(2), 267-284. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.028
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *56*(6), 893-897.
- Beggs, S., Trang, T., & Salter, M. W. (2012). P2X4R+ microglia drive neuropathic pain. *Nature Neuroscience*, *15*(8), 1068-1073. doi: 10.1038/nn.3155

- Bek, N., Uygur, F., Bayar, B., & Armutlu, K. (2002). Analysis of age and gender related differences in pressure pain threshold and pressure pain tolerance levels. *The Pain Clinic, 14*(4), 309-314. doi: 10.1163/15685690260494843
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 57*(1), 289-300.
- Binder, A., & Baron, R. (2016). The Pharmacological Therapy of Chronic Neuropathic Pain. *Deutsches Arzteblatt international, 113*(37), 616-625. doi: 10.3238/arztebl.2016.0616
- Bloch, F. (2016). Is the Glasgow Coma Scale appropriate for the evaluation of elderly patients in long-term care units? *Journal of Evaluation in Clinical Practice, 22*(3), 455-456. doi: 10.1111/jep.12489
- Boivie, J. (1999). Central Pain. In M. R. Wall PD (Ed.), *Textbook of pain* (pp. 871-901). UK: Churchill Livingstone Elsevier.
- Boto, G. R., Gómez, P. A., De La Cruz, J., & Lobato, R. D. (2006). Severe head injury and the risk of early death. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 77*(9), 1054-1059. doi: 10.1136/jnnp.2005.087056
- Bouferguene, S., Lapierre, A., Houzé, B., Rainville, P., & Arbour, C. (in-press). Chronic central pain among community-dwelling survivors of moderate-to-severe traumatic brain injury: a quantitative sensory testing study. *Biological Research for Nursing*.
- Bouhassira, D., Le Bars, D., Bolgert, F., Laplane, D., & Willer, J. C. (1993). Diffuse noxious inhibitory controls in humans: a neurophysiological investigation of a patient with a form of Brown-Sequard syndrome. *Annals of Neurology, 34*(4), 536-543. doi: 10.1002/ana.410340406

- Bravo, T. P. (2015). Headaches of the Elderly. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(6), 30. doi: 10.1007/s11910-015-0552-2
- Bryant, R. (2011). Post-traumatic stress disorder vs traumatic brain injury. *Dialogues in clinical neuroscience*, 13(3), 251-262.
- Canaipa, R., Treister, R., Lang, M., Moreira, J. M., & Castro-Caldas, A. (2016). Feeling Hurt: Pain Sensitivity is Correlated With and Modulated by Social Distress. *The Clinical Journal of Pain*, 32(1), 14-19. doi: 10.1097/ajp.0000000000000220
- Carron, S. F., Alwis, D. S., & Rajan, R. (2016). Traumatic Brain Injury and Neuronal Functionality Changes in Sensory Cortex. *Frontiers in systems neuroscience*, 10, 47-47. doi: 10.3389/fnsys.2016.00047
- Chan, S. W., Harmer, C. J., Norbury, R., O'Sullivan, U., Goodwin, G. M., & Portella, M. J. (2016). Hippocampal volume in vulnerability and resilience to depression. *Journal of Affective Disorders* 189, 199-202. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.021
- Chapman, W. P., & Jones, C. M. (1944). Variations in cutaneous and visceral pain sensitivity in normal subjects. *Journal of Clinical Investigation*, 23(1), 81-91. doi: 10.1172/jci101475
- Chaput, G., Lajoie, S. P., Naismith, L. M., & Lavigne, G. (2016). Pain Catastrophizing Correlates with Early Mild Traumatic Brain Injury Outcome. *Pain Research and Management*, 2016. doi: 10.1155/2016/2825856
- Chen, Y.-W., HajGhanbari, B., Road, J. D., Coxson, H. O., Camp, P. G., & Reid, W. D. (2018). Reliability and validity of the Brief Pain Inventory in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Pain*, 22(10), 1718-1726. doi: doi:10.1002/ejp.1258

- Chien, A., & Sterling, M. (2010). Sensory hypoaesthesia is a feature of chronic whiplash but not chronic idiopathic neck pain. *Manual Therapy, 15*(1), 48-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.math.2009.05.012>
- Chua, N. H. L., van Suijlekom, H. A., Vissers, K. C., Arendt-Nielsen, L., & Wilder-Smith, O. H. (2011). Differences in sensory processing between chronic cervical zygapophysial joint pain patients with and without cervicogenic headache. *Cephalalgia, 31*(8), 953-963. doi: 10.1177/0333102411408358
- Clark, W. C., & Mehl, L. (1971). Thermal pain: a sensory decision theory analysis of the effect of age and sex on d', various response criteria, and 50 per cent pain threshold. *Journal of Abnormal Psychology, 78*(2), 202-212. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/h0031800>
- Cleeland, C. S., & Ryan, K. M. (1994). Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals Academy of Medicine Singapore, 23*(2), 129-138.
- CNFS. (2019). Données populationnelles. *Traumatisme cranio-cérébral*. Consortium national de formation en santé (CNFS) – volet Université d'Ottawa. Retrieved 2019, 2019, from <https://cnfs.ca/pathologies/traumatisme-cranio-cerebral>
- Coghill, R. C., McHaffie, J. G., & Yen, Y. F. (2003). Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 100*(14), 8538-8542. doi: 10.1073/pnas.1430684100
- Cole, L. J., Farrell, M. J., Gibson, S. J., & Egan, G. F. (2010). Age-related differences in pain sensitivity and regional brain activity evoked by noxious pressure. *Neurobiology of Aging, 31*(3), 494-503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.012>
- Coulombe, M. A., Lawrence, K. S., Moulin, D. E., Morley-Forster, P., Shokouhi, M., Nielson, W. R., & Davis, K. D. (2017). Lower Functional Connectivity of the Periaqueductal Gray Is Related to

Negative Affect and Clinical Manifestations of Fibromyalgia. *Frontiers in Neuroanatomy*, 11, 47.

doi: 10.3389/fnana.2017.00047

Courtney, C. A., Kavchak, A. E., Lowry, C. D., & O'Hearn, M. A. (2010a). Interpreting joint pain: quantitative sensory testing in musculoskeletal management. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*, 40(12), 818-825. doi: 10.2519/jospt.2010.3314

Courtney, C. A., Kavchak, A. E., Lowry, C. D., & O'Hearn, M. A. (2010b). Interpreting joint pain: quantitative sensory testing in musculoskeletal management. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 40(12), 818-825. doi: 10.2519/jospt.2010.3314

Cruz-Almeida, Y., & Fillingim, R. B. (2014). Can quantitative sensory testing move us closer to mechanism-based pain management? *Pain Medicine*, 15(1), 61-72. doi: 10.1111/pme.12230

Cruz-Almeida, Y., Sibille, K. T., Goodin, B. R., Petrov, M. E., Bartley, E. J., Riley, J. L., 3rd, . . . Fillingim, R. B. (2014). Racial and ethnic differences in older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 66(7), 1800-1810. doi: 10.1002/art.38620

da Silva, L., Lin, S., Teixeira, M., de Siqueira, J., Jacob Filho, W., & de Siqueira, S. (2014). Sensorial differences according to sex and ages. *Oral Diseases*, 20(3), e103-e110. doi: 10.1111/odi.12145

Daut, R. L., Cleeland, C. S., & Flanery, R. C. (1983). Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*, 17(2), 197-210. doi: 10.1016/0304-3959(83)90143-4

Dawson, D. R., Schwartz, M. L., Winocur, G., & Stuss, D. T. (2007). Return to productivity following traumatic brain injury: cognitive, psychological, physical, spiritual, and environmental correlates. *Disability and Rehabilitation* 29(4), 301-313. doi: 10.1080/09638280600756687

- de Groat, W. C., & Yoshimura, N. (2009). Afferent nerve regulation of bladder function in health and disease. *Handbook of experimental pharmacology*(194), 91-138. doi: 10.1007/978-3-540-79090-7_4
- Defrin, R., Gruener, H., Schreiber, S., & Pick, C. G. (2010). Quantitative somatosensory testing of subjects with chronic post-traumatic headache: implications on its mechanisms. *European Journal of Pain*, *14*(9), 924-931. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.03.004
- Defrin, R., Lahav, Y., & Solomon, Z. (2017). Dysfunctional Pain Modulation in Torture Survivors: The Mediating Effect of PTSD. *The Journal of Pain*, *18*(1), 1-10. doi: 10.1016/j.jpain.2016.09.005
- Defrin, R., Ohry, A., Blumen, N., & Urca, G. (2001). Characterization of chronic pain and somatosensory function in spinal cord injury subjects. *Pain*, *89*(2-3), 253-263. doi: 10.1016/S0304-3959(00)00369-9
- Defrin, R., Riabinin, M., Feingold, Y., Schreiber, S., & Pick, C. G. (2015). Deficient pain modulatory systems in patients with mild traumatic brain and chronic post-traumatic headache: implications for its mechanism. *Journal of Neurotrauma*, *32*(1), 28-37. doi: 10.1089/neu.2014.3359
- Defrin, R., Schreiber, S., & Ginzburg, K. (2015). Paradoxical Pain Perception in Posttraumatic Stress Disorder: The Unique Role of Anxiety and Dissociation. *The Journal of Pain*, *16*(10), 961-970. doi: 10.1016/j.jpain.2015.06.010
- Devigili, G., Tugnoli, V., Penza, P., Camozzi, F., Lombardi, R., Melli, G., . . . Lauria, G. (2008). The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain : a journal of neurology*, *131*(Pt 7), 1912-1925. doi: 10.1093/brain/awn093
- Dewan, M. C., Rattani, A., Gupta, S., Baticulon, R. E., Hung, Y. C., Punchak, M., . . . Park, K. B. (2018). Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, *130*(43), 1-18. doi: 10.3171/2017.10.Jns17352

- Dikmen, S., Machamer, J., Fann, J. R., & Temkin, N. R. (2010). Rates of symptom reporting following traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(3), 401-411. doi: 10.1017/s1355617710000196
- Ding, M. C., Wang, Q., Lo, E. H., & Stanley, G. B. (2011). Cortical excitation and inhibition following focal traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience*, *31*(40), 14085-14094. doi: 10.1523/jneurosci.3572-11.2011
- Djoughri, L., & Lawson, S. N. (2004). A β -fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals. *Brain Research Reviews*, *46*(2), 131-145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.07.015>
- Dobscha, S. K., Clark, M. E., Morasco, B. J., Freeman, M., Campbell, R., & Helfand, M. (2009). Systematic review of the literature on pain in patients with polytrauma including traumatic brain injury. *Pain Medicine*, *10*(7), 1200-1217. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00721.x
- Dubin, A. E., & Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *The Journal of clinical investigation*, *120*(11), 3760-3772. doi: 10.1172/JCI42843
- Dubner, R., & Bennett, G. J. (1983). Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. *Annual Review of Neuroscience*, *6*, 381-418. doi: 10.1146/annurev.ne.06.030183.002121
- Ducreux, D., Attal, N., Parker, F., & Bouhassira, D. (2006). Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain*, *129*(4), 963-976. doi: 10.1093/brain/awl016
- Dyck, P. J., Dyck, P. J., Larson, T. S., O'Brien, P. C., & Velosa, J. A. (2000). Patterns of quantitative sensation testing of hypoesthesia and hyperalgesia are predictive of diabetic polyneuropathy: a study of three cohorts. Nerve growth factor study group. *Diabetes Care*, *23*(4), 510-517.

- Edwards, R. R., & Fillingim, R. B. (2001). Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. *The Journal of Pain*, 2(6), 307-317. doi: 10.1054/jpai.2001.25525
- Edwards, R. R., Fillingim, R. B., & Ness, T. J. (2003). Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain*, 101(1-2), 155-165. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00324-X
- Farrell, M., & Gibson, S. (2007). Age Interacts with Stimulus Frequency in the Temporal Summation of Pain. *Pain Medicine*, 8(6), 514-520. doi: 10.1111/j.1526-4637.2007.00282.x
- Fields, H. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(7), 565-575. doi: 10.1038/nrn1431
- Fillingim, R. B. (2005). Individual differences in pain responses. *Current Rheumatology Reports*, 7(5), 342-347.
- Fillingim, R. B. (2017). Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *PAIN*, 158 Suppl 1(Suppl 1), S11-S18. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000775
- Fillingim, R. B., King, C. D., Ribeiro-Dasilva, M. C., Rahim-Williams, B., & Riley, J. L., 3rd. (2009). Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *The Journal of Pain*, 10(5), 447-485. doi: 10.1016/j.jpain.2008.12.001
- Flanagan, S. R., Hibbard, M. R., Riordan, B., & Gordon, W. A. (2006). Traumatic brain injury in the elderly: diagnostic and treatment challenges. *Clinics in Geriatric Medicine*, 22(2), 449-468. doi: 10.1016/j.cger.2005.12.011
- Fleminger, S., & Ponsford, J. (2005). Long term outcome after traumatic brain injury. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 331(7530), 1419-1420. doi: 10.1136/bmj.331.7530.1419

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Freitag, F. G. (2013). Why Do Migraines Often Decrease As We Age? *Current Pain and Headache Reports*, 17(10), 366. doi: 10.1007/s11916-013-0366-3
- Fu, T., Jing, R., R McFaull, S., & Cusimano, M. (2016). Health & Economic Burden of Traumatic Brain Injury in the Emergency Department. *The Canadian journal of neurological sciences*, 43(1), 238-247. doi: 10.1017/cjn.2015.320
- Fuglsang-Frederiksen, A., Bach, F. W., Johannesen, I. L., Finnerup, N. B., & Jensen, T. S. (2003). Sensory function in spinal cord injury patients with and without central pain. *Brain*, 126(1), 57-70. doi: 10.1093/brain/awg007
- Fujisawa, K. (1988). Study of axonal dystrophy. III. Posterior funiculus and posterior column of ageing and old rats. *Acta Neuropathologica*, 76(2), 115-127.
- Gagné, M., Robitaille, Y., Légaré, G., Goulet, C., Tremblay, B., & St-Laurent, D. (2012). *Évolution des hospitalisations attribuables aux traumatismes crâniocérébraux d'origine non intentionnelle au Québec*.
- Gardner, R. C., Dams-O'Connor, K., Morrissey, M. R., & Manley, G. T. (2018). Geriatric Traumatic Brain Injury: Epidemiology, Outcomes, Knowledge Gaps, and Future Directions. *J Neurotrauma*. doi: 10.1089/neu.2017.5371
- Gatchel, R. J., Peng, Y. B., Peters, M. L., Fuchs, P. N., & Turk, D. C. (2007). The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychological Bulletin*, 133(4), 581-624. doi: 10.1037/0033-2909.133.4.581

- Geber, C., Magerl, W., Fondel, R., Fechir, M., Rolke, R., Vogt, T., . . . Birklein, F. (2008). Numbness in clinical and experimental pain--a cross-sectional study exploring the mechanisms of reduced tactile function. *Pain, 139*(1), 73-81. doi: 10.1016/j.pain.2008.03.006
- Geisser, M. E., Roth, R. S., & Robinson, M. E. (1997). Assessing depression among persons with chronic pain using the Center for Epidemiological Studies–Depression Scale and the Beck Depression Inventory: A comparative analysis. *The Clinical Journal of Pain, 13*(2), 163-170. doi: 10.1097/00002508-199706000-00011
- Gescheider, G. A., Edwards, R. R., Lackner, E. A., Bolanowski, S. J., & Verrillo, R. T. (1996). The Effects of Aging on Information-Processing Channels in the Sense of Touch: III. Differential Sensitivity to Changes in Stimulus Intensity. *Somatosensory & Motor Research, 13*(1), 73-80. doi: 10.3109/08990229609028914
- Glushakova, O. Y., Johnson, D., & Hayes, R. L. (2014). Delayed increases in microvascular pathology after experimental traumatic brain injury are associated with prolonged inflammation, blood-brain barrier disruption, and progressive white matter damage. *Journal of Neurotrauma, 31*(13), 1180-1193. doi: 10.1089/neu.2013.3080
- Gold, P. W., Machado-Vieira, R., & Pavlatou, M. G. (2015). Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to the neurobiology of stress. *Neural Plasticity, 2015*. doi: 10.1155/2015/581976
- Gottrup, H., Andersen, J., Arendt-Nielsen, L., & Jensen, T. S. (2000). Psychophysical examination in patients with post-mastectomy pain. *Pain, 87*(3), 275-284. doi: 10.1016/S0304-3959(00)00291-8
- Grachev, I. D., Fredrickson, B. E., & Apkarian, A. V. (2000). Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *PAIN, 89*(1), 7-18.

- Grafstein, E., Bullard, M. J., Warren, D., & Unger, B. (2008). Révision de la liste de raisons de consultation du Système canadien d'information de gestion des départements d'urgence (SIGDU), version 1.1. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, *10*(02), 162-173. doi: 10.1017/S148180350000988X
- Grashorn, W., Sprenger, C., Forkmann, K., Wrobel, N., & Bingel, U. (2013). Age-dependent decline of endogenous pain control: exploring the effect of expectation and depression. *PLoS One*, *8*(9), e75629. doi: 10.1371/journal.pone.0075629
- Gravetter, F. J., & Wallnau, L. B. (2013). *Essentials of Statistics for the Behavioral Sciences* (T. Matray Ed.). Belmont, CA, Wadsworth: Cengage Learning.
- Green, A., Felmingham, K., Baguley, I. J., Slewa-Younan, S., & Simpson, S. (2001). The clinical utility of the Beck Depression Inventory after traumatic brain injury. *Brain Injury*, *15*(12), 1021-1028. doi: 10.1080/02699050110074187
- Greenspan, J. D., Ohara, S., Sarlani, E., & Lenz, F. A. (2004). Allodynia in patients with post-stroke central pain (CPSP) studied by statistical quantitative sensory testing within individuals. *Pain*, *109*(3), 357-366. doi: 10.1016/j.pain.2004.02.002
- Grinsell, D., & Keating, C. P. (2014). Peripheral Nerve Reconstruction after Injury: A Review of Clinical and Experimental Therapies. *BioMed Research International*, *2014*, 13. doi: 10.1155/2014/698256
- Grosen, K., Fischer, I. W., Olesen, A. E., & Drewes, A. M. (2013). Can quantitative sensory testing predict responses to analgesic treatment? *European Journal of Pain*, *17*(9), 1267-1280. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00330.x
- Grothusen, J. R., Alexander, G., Erwin, K., & Schwartzman, R. (2014). Thermal pain in complex regional pain syndrome type I. *Pain Physician*, *17*(1), 71-79.

- Guez, M., Hildingsson, C., Nilsson, M., & Toolanen, G. (2002). The prevalence of neck pain. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 73(4), 455-459. doi: 10.1080/00016470216329
- Guilbaud, G., & Besson, J. M. . (1997). Physiologie du circuit de la douleur. In M. C. L. Brasseur, G. Guilbaud (Ed.), *Douleurs* (pp. 7-22). Paris: Maloine.
- Guyton, & Hall. (2006). Motor Functions of the Spinal Cord; the Cord Reflexes *Textbook of Medical Physiology* (12 ed.). Philadelphia: Saunders/Elsevier.
- Harkins, S. W., Davis, M. D., Bush, F. M., & Kasberger, J. (1996). Suppression of first pain and slow temporal summation of second pain in relation to age. *The Journal of Gerontology. Serie A, Biological Science and Medical Science*, 51(5), M260-265. doi: 10.1093/gerona/51a.5.m260
- Hawley, C., Sakr, M., Scapinello, S., Salvo, J., & Wrenn, P. (2017). Traumatic brain injuries in older adults-6 years of data for one UK trauma centre: retrospective analysis of prospectively collected data. *Emergency Medicine Journal*, 34(8), 509-516. doi: 10.1136/emmermed-2016-206506
- Heft, M. W., Cooper, B. Y., O'Brien, K. K., Hemp, E., & O'Brien, R. (1996). Aging effects on the perception of noxious and non-noxious thermal stimuli applied to the face. *Aging (Milano)*, 8(1), 35-41.
- Heft, M. W., & Robinson, M. E. (2010). Age Differences in Orofacial Sensory Thresholds. *Journal of Dental Research*, 89(10), 1102-1105. doi: 10.1177/0022034510375287
- Helme, R. D., Meliala, A., & Gibson, S. J. (2004). Methodologic factors which contribute to variations in experimental pain threshold reported for older people. *Neuroscience Letters*, 361(1), 144-146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.12.014>
- Helzer, J. E., Robins, L. N., & McEvoy, L. (1987). Post-Traumatic Stress Disorder in the General Population. *New England Journal of Medicine*, 317(26), 1630-1634. doi: 10.1056/nejm198712243172604

- Hendiani, J. A., Westlund, K. N., Lawand, N., Goel, N., Lisse, J., & McNearney, T. (2003). Mechanical sensation and pain thresholds in patients with chronic arthropathies. *The Journal of Pain*, 4(4), 203-211.
- Hirase, T., Kataoka, H., Inokuchi, S., Nakano, J., Sakamoto, J., & Okita, M. (2017). Factors associated with chronic musculoskeletal pain in Japanese community-dwelling older adults: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, 96(23), e7069. doi: 10.1097/md.00000000000007069
- Hoffman, J. M., Pagulayan, K. F., Zawaideh, N., Dikmen, S., Temkin, N., & Bell, K. R. (2007). Understanding pain after traumatic brain injury: impact on community participation. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 86(12), 962-969. doi: 10.1097/PHM.0b013e31815b5ee5
- Hollingshead, N. A., Ashburn-Nardo, L., Stewart, J. C., & Hirsh, A. T. (2016). The Pain Experience of Hispanic Americans: A Critical Literature Review and Conceptual Model. *The Journal of Pain*, 17(5), 513-528. doi: 10.1016/j.jpain.2015.10.022
- Holmes, A., Christelis, N., & Arnold, C. (2013). Depression and chronic pain. *Med J Aust*, 199(6 Suppl), S17-20.
- Humphreys, I., Wood, R. L., Phillips, C. J., & Macey, S. (2013). The costs of traumatic brain injury: a literature review. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*, 5, 281-287. doi: 10.2147/ceor.s44625
- INESSS-ONF. (2019). *CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE REHABILITATION OF ADULTS WITH MODERATE TO SEVERE TB*. Ontario: Fondation Ontarienne de Neurotraumatologie.
- Irvine, K. A., & Clark, J. D. (2018a). Chronic Pain After Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Pain Mechanisms. *Pain Medicine*, 19(7), 1315-1333. doi: 10.1093/pm/pnx153

- Irvine, K. A., & Clark, J. D. (2018b). Chronic Pain After Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Pain Mechanisms. *Pain Med*, 19(7), 1315-1333. doi: 10.1093/pm/pnx153
- Ivanhoe, C. B., & Hartman, E. T. (2004). Clinical caveats on medical assessment and treatment of pain after TBI. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 19(1), 29-39. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00001199-200401000-00004>
- Jabbour, P., Fehlings, M., Vaccaro, A. R., & Harrop, J. S. (2008a). Traumatic spine injuries in the geriatric population. 25(5), E16. doi: 10.3171/foc.2008.25.11.E16
- Jabbour, P., Fehlings, M., Vaccaro, A. R., & Harrop, J. S. (2008b). Traumatic spine injuries in the geriatric population. *Neurosurgical Focus*, 25(5), E16. doi: 10.3171/foc.2008.25.11.E16
- Javier Ropero Peláez, F., & Taniguchi, S. (2016). The Gate Theory of Pain Revisited: Modeling Different Pain Conditions with a Parsimonious Neurocomputational Model. *Neural Plasticity*, 2016, 4131395-4131395. doi: 10.1155/2016/4131395
- Jensen, T. S., & Finnerup, N. B. (2014). Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *The Lancet Neurology*, 13(9), 924-935. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70102-4
- Jorge, R. E., Robinson, R. G., Moser, D., Tateno, A., Crespo-Facorro, B., & Arndt, S. (2004). Major Depression Following Traumatic Brain Injury. *Archives of General Psychiatry*, 61(1), 42-50. doi: 10.1001/archpsyc.61.1.42
- Julian, L. J. (2011). Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis care & research*, 63 Suppl 11(0 11), S467-S472. doi: 10.1002/acr.20561

- Karaman, S., Karaman, T., Dogru, S., Onder, Y., Citil, R., Bulut, Y. E., . . . Suren, M. (2014). Prevalence of sleep disturbance in chronic pain. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *18*(17), 2475-2481.
- Karayannis, N. V., Baumann, I., Sturgeon, J. A., Melloh, M., & Mackey, S. C. (2018). The Impact of Social Isolation on Pain Interference: A Longitudinal Study. *Annals of Behavioral Medicine*, *53*(1), 65-74. doi: 10.1093/abm/kay017
- Karibe, H., Hayashi, T., Narisawa, A., Kameyama, M., Nakagawa, A., & Tominaga, T. (2017). Clinical Characteristics and Outcome in Elderly Patients with Traumatic Brain Injury: For Establishment of Management Strategy. *Neurologia medico-chirurgica*, *57*(8), 418-425. doi: 10.2176/nmc.st.2017-0058
- Kehoe, A., Rennie, S., & Smith, J. E. (2015). Glasgow Coma Scale is unreliable for the prediction of severe head injury in elderly trauma patients. *Emergency Medicine Journal*, *32*(8), 613-615. doi: 10.1136/emmermed-2013-203488
- Kenshalo, D. R., Sr. (1986). Somesthetic sensitivity in young and elderly humans. *The Journals of Gerontology*, *41*(6), 732-742. doi: <https://doi.org/10.1093/geronj/41.6.732>
- Kernie, S. G., Erwin, T. M., & Parada, L. F. (2001). Brain remodeling due to neuronal and astrocytic proliferation after controlled cortical injury in mice. *Journal of Neuroscience Research*, *66*(3), 317-326. doi: 10.1002/jnr.10013
- Kim, Y. H., Back, S. K., Davies, A. J., Jeong, H., Jo, H. J., Chung, G., . . . Oh, S. B. (2012). TRPV1 in GABAergic interneurons mediates neuropathic mechanical allodynia and disinhibition of the nociceptive circuitry in the spinal cord. *Neuron*, *74*(4), 640-647. doi: 10.1016/j.neuron.2012.02.039

- Kirkpatrick, D. R., McEntire, D. M., Hamsch, Z. J., Kerfeld, M. J., Smith, T. A., Reisbig, M. D., . . . Agrawal, D. K. (2015). Therapeutic Basis of Clinical Pain Modulation. *Clinical and translational science*, 8(6), 848-856. doi: 10.1111/cts.12282
- Ko, A., Harada, M. Y., Smith, E. J., Scheipe, M., Alban, R. F., Melo, N., . . . Ley, E. J. (2016). Pain Assessment and Control in the Injured Elderly. *The American Surgeon*, 82(10), 867-871.
- Ko, M. L., King, M. A., Gordon, T. L., & Crisp, T. (1997). The effects of aging on spinal neurochemistry in the rat. *Brain Research Bulletin*, 42(2), 95-98. doi: [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(96\)00216-X](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(96)00216-X)
- Koltzenburg, M., Stucky, C. L., & Lewin, G. R. (1997). Receptive properties of mouse sensory neurons innervating hairy skin. *Journal of Neurophysiology*, 78(4), 1841-1850. doi: 10.1152/jn.1997.78.4.1841
- Kontos, H. A., & Povlishock, J. T. (1986). Oxygen radicals in brain injury. *Central nervous system trauma*, 3(4), 257-263. doi: 10.1089/cns.1986.3.257
- Kuperman, P., Granovsky, Y., Granot, M., Bahouth, H., Fadel, S., Hyams, G., . . . Yarnitsky, D. (2018). Psychophysic-psychological dichotomy in very early acute mTBI pain: A prospective study. *Neurology*, 91(10), e931-e938. doi: 10.1212/wnl.00000000000006120
- Kvaal, K., Ulstein, I., Nordhus, I. H., & Engedal, K. (2005). The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI): the state scale in detecting mental disorders in geriatric patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(7), 629-634. doi: 10.1002/gps.1330
- Kwan, K. Y., Allchorne, A. J., Vollrath, M. A., Christensen, A. P., Zhang, D. S., Woolf, C. J., & Corey, D. P. (2006). TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction. *Neuron*, 50(2), 277-289. doi: 10.1016/j.neuron.2006.03.042

- Langlois, J. A., Rutland-Brown, W., & Wald, M. M. (2006). The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation, 21*(5), 375-378. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00001199-200609000-00001>
- Lapirot, O., Chebbi, R., Monconduit, L., Artola, A., Dallel, R., & Luccarini, P. (2009). NK1 receptor-expressing spinoparabrachial neurons trigger diffuse noxious inhibitory controls through lateral parabrachial activation in the male rat. *PAIN, 142*(3), 245-254. doi: 10.1016/j.pain.2009.01.015
- Larivière, M., Goffaux, P., Marchand, S., & Julien, N. (2007). Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *The Clinical Journal of Pain, 23*(6), 506-510. doi: 10.1097/AJP.0b013e31806a23e8
- Lars Arendt-Nielsen, Ralf Baron, Allan Basbaum, Michael Bond, Harald Breivik, Daniel Clauw, . . . Woda, A. (2011). Part III: Pain Terms: A Current List with Definitions and Notes on Usage In Harold Merskey & N. Bogduk (Eds.), *Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised)* (pp. 207-215). Seattle, WA: IASP PRESS.
- Laura, P., Susan Tomczak, M., & Lars, A.-N. (2015). The Effect of Age and Gender on Pressure Pain Thresholds and Suprathreshold Stimuli. *Perception, 44*(5), 587-596. doi: 10.1068/p7847
- Lautenbacher, S. (2012). Experimental approaches in the study of pain in the elderly. *Pain Medicine, 13*(Suppl 2), S44-50. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01326.x
- Lautenbacher, S., Kunz, M., Strate, P., Nielsen, J., & Arendt-Nielsen, L. (2005). Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain, 115*(3), 410-418. doi: 10.1016/j.pain.2005.03.025
- Lautenbacher, S., Peters, J. H., Heesen, M., Scheel, J., & Kunz, M. (2017). Age changes in pain perception: A systematic-review and meta-analysis of age effects on pain and tolerance thresholds.

Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 75, 104-113. doi:

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.039>

Lautenbacher, S., & Strian, F. (1991). Similarities in age differences in heat pain perception and thermal sensitivity. *Functional Neurology*, 6(2), 129-135.

Le Bars, D., Dickenson, A. H., & Besson, J.-M. (1979). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 6(3), 283-304. doi:

[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(79\)90049-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(79)90049-6)

Le Bars, D., Villanueva, L., Bouhassira, D., & Willer, J. C. (1992). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Patologicheskaia Fiziologii i Eksperimental'naia Terapiia*(4), 55-65.

Le TCC, c'est quoi? (2017). *Regroupement des Associations de Personnes Traumatisées Craniocérébrales du Québec*. from <http://www.raptccq.com/raptccq/le-tcc-cest-quoi.html>

Leung, L. (2012). Pain catastrophizing: an updated review. *Indian journal of psychological medicine*, 34(3), 204-217. doi: 10.4103/0253-7176.106012

Liberati, G., Klöcker, A., Safronova, M. M., Ferrão Santos, S., Ribeiro Vaz, J.-G., Raftopoulos, C., & Mouraux, A. (2016). Nociceptive Local Field Potentials Recorded from the Human Insula Are Not Specific for Nociception. *PLOS Biology*, 14(1), e1002345. doi: 10.1371/journal.pbio.1002345

Lin, Y. H., Hsieh, S. C., Chao, C. C., Chang, Y. C., & Hsieh, S. T. (2005). Influence of aging on thermal and vibratory thresholds of quantitative sensory testing. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 10(3), 269-281. doi: 10.1111/j.1085-9489.2005.10305.x

Liou, J. T., Lui, P. W., Lo, Y. L., Liou, L., Wang, S. S., Yuan, H. B., . . . Lee, T. Y. (1999). Normative data of quantitative thermal and vibratory thresholds in normal subjects in Taiwan: gender and age effect. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 62(7), 431-437.

- Litz, B. T., Litz, B. T., & Gray, M. J. (2002). Emotional Numbing in Posttraumatic Stress Disorder: Current and Future Research Directions. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 36(2), 198-204. doi: 10.1046/j.1440-1614.2002.01002.x
- Loretz, L. (2005). *Primary Care Tools for Clinicians: A Compendium of Forms, Questionnaires, and Rating Scales for Everyday Practice*. Michigan: Elsevier Mosby.
- Lue, Y. J., Wang, H. H., Cheng, K. I., Chen, C. H., & Lu, Y. M. (2018). Thermal pain tolerance and pain rating in normal subjects: Gender and age effects. *European Journal of Pain*, 22(6), 1035-1042. doi: 10.1002/ejp.1188
- MacQueen, G. M., Yucel, K., Taylor, V. H., Macdonald, K., & Joffe, R. (2008). Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 64(10), 880-883. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.06.027
- Magerl, W., Krumova, E. K., Baron, R., Tölle, T., Treede, R.-D., & Maier, C. (2010). Reference data for quantitative sensory testing (QST): Refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*, 151(3), 598-605. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.026>
- Magerl, W., Krumova, E. K., Baron, R., Tolle, T., Treede, R. D., & Maier, C. (2010). Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*, 151(3), 598-605. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.026
- Magerl, W., & Treede, R. D. (2004). Secondary tactile hypoesthesia: a novel type of pain-induced somatosensory plasticity in human subjects. *Neuroscience Letters*, 361(1-3), 136-139. doi: 10.1016/j.neulet.2003.12.001
- Makris, U. E., Abrams, R. C., Gurland, B., & Reid, M. C. (2014). Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *Jama*, 312(8), 825-836. doi: 10.1001/jama.2014.9405

- Marchand, S. (2008). The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 34(2), 285-309. doi: 10.1016/j.rdc.2008.04.003
- Marchettini, P., Lacerenza, M., Mauri, E., & Marangoni, C. (2006). Painful peripheral neuropathies. *Current neuropharmacology*, 4(3), 175-181.
- Marini, I., Bortolotti, F., Bartolucci, M. L., Inelmen, E. M., Gatto, M. R., & Bonetti, G. A. (2012). Aging effect on pressure pain thresholds of head and neck muscles. *Aging clinical and experimental research*, 24(3), 239-244. doi: 10.3275/8021
- Mayer, C. L., Huber, B. R., & Peskind, E. (2013). Traumatic brain injury, neuroinflammation, and post-traumatic headaches. *Headache*, 53(9), 1523-1530. doi: 10.1111/head.12173
- McCullagh, S., & Feinstein, A. (2003). Outcome after mild traumatic brain injury: an examination of recruitment bias. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(1), 39-43. doi: 10.1136/jnnp.74.1.39
- McEntire, D. M., Kirkpatrick, D. R., Dueck, N. P., Kerfeld, M. J., Smith, T. A., Nelson, T. J., . . . Agrawal, D. K. (2016). Pain transduction: a pharmacologic perspective. *Expert review of clinical pharmacology*, 9(8), 1069-1080. doi: 10.1080/17512433.2016.1183481
- McIntyre, A., Mehta, S., Aubut, J., Dijkers, M., & Teasell, R. W. (2013). Mortality among older adults after a traumatic brain injury: A meta-analysis. *Brain Inj*, 27(1), 31-40. doi: 10.3109/02699052.2012.700086
- Medicine, A. f. t. A. o. A. (1998). Description et gravité des lésions traumatiques selon les classifications AIS 1998 et IIS 1994 (traduit par Chiron, M., Guillemot, H., Ndiaye, A., Thélot, B., 2003). In A. f. t. A. o. A. Medicine (Ed.). Institut de veille sanitaire (InVS).

- Meerwijk, E. L., Ford, J. M., & Weiss, S. J. (2013). Brain regions associated with psychological pain: implications for a neural network and its relationship to physical pain. *Brain Imaging and Behavior*, 7(1), 1-14. doi: 10.1007/s11682-012-9179-y
- Melzack, R. (2005). Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: presented at the third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. *Pain Practice*, 5(2), 85-94. doi: 10.1111/j.1533-2500.2005.05203.x
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150(3699), 971-979. doi: 10.1126/science.150.3699.971
- Mendoza, T., Mayne, T., Rublee, D., & Cleeland, C. (2006). Reliability and validity of a modified Brief Pain Inventory short form in patients with osteoarthritis. *European Journal of Neurology*, 10(4), 353-353. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.002
- Menon, D. K., Schwab, K., Wright, D. W., & Maas, A. I. (2010). Position statement: definition of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 91(11), 1637-1640. doi: 10.1016/j.apmr.2010.05.017
- Merskey, H., Addison, R., Beric, A., Blumberg, H., Bogduk, N., Boivie, J., . . . Watson, C. (1994). *Classification of chronic pain* (H. Merskey, Bogduk N. Ed. 2 ed.). Seattle: IASP PRESS
- Meyer, J. S., Terayama, Y., Konno, S., Margishvili, G. M., Akiyama, H., Rauch, R. A., . . . Wills, P. M. (1998). Age-related cerebrovascular disease alters the symptomatic course of migraine. *Cephalalgia*, 18(4), 202-208. doi: 10.1046/j.1468-2982.1998.1804202.x
- Millan, M. J. (1999). The induction of pain: an integrative review. *Progress in Neurobiology*, 57(1), 1-164. doi: [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00048-3](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00048-3)
- Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, 66(6), 355-474. doi: [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(02\)00009-6](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00009-6)

- Mogil, J. S. (2012). Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nature Reviews. Neurosciences*, *13*(12), 859-866. doi: 10.1038/nrn3360
- Moont, R., Crispel, Y., Lev, R., Pud, D., & Yarnitsky, D. (2011). Temporal changes in cortical activation during conditioned pain modulation (CPM), a LORETA study. *Pain*, *152*(7), 1469-1477. doi: 10.1016/j.pain.2011.01.036
- Moore, A., Derry, S., Eccleston, C., & Kalso, E. (2013). Expect analgesic failure; pursue analgesic success. *Bmj*, *346*, f2690. doi: 10.1136/bmj.f2690
- Morganti, J. M., Riparip, L.-K., Chou, A., Liu, S., Gupta, N., & Rosi, S. (2016). Age exacerbates the CCR2/5-mediated neuroinflammatory response to traumatic brain injury. *Journal of neuroinflammation*, *13*(1), 80-80. doi: 10.1186/s12974-016-0547-1
- Mylius, V., Kunz, M., Hennighausen, E., Lautenbacher, S., & Schepelmann, K. (2008). Effects of ageing on spinal motor and autonomic pain responses. *Neuroscience Letters*, *446*(2-3), 129-132. doi: 10.1016/j.neulet.2008.09.048
- Nakase-Richardson, R., Stevens, L. F., Tang, X., Lamberty, G. J., Sherer, M., Walker, W. C., . . . Garofano, J. S. (2017). Comparison of the VA and NIDILRR TBI Model System Cohorts. *The Journal of Head Trauma and Rehabilitation*, *32*(4), 221-233. doi: 10.1097/htr.0000000000000334
- Nampiaparampil, D. E. (2008). Prevalence of chronic pain after traumatic brain injury: a systematic review. *Journal of the American Medical Association*, *300*(6), 711-719. doi: 10.1001/jama.300.6.711
- Nanitsos, E., Vartuli, R., Forte, A., Dennison, P. J., & Peck, C. C. (2009). The effect of vibration on pain during local anaesthesia injections. *Australian Dental Journal*, *54*(2), 94-100. doi: 10.1111/j.1834-7819.2009.01100.x

- Nielsen, C. S., Staud, R., & Price, D. D. (2009). Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences. *The Journal of Pain, 10*(3), 231-237. doi: 10.1016/j.jpain.2008.09.010
- Nijs, J., Mairesse, O., Neu, D., Leysen, L., Danneels, L., Cagnie, B., . . . Goubert, D. (2018). Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. *Physical Therapy, 98*(5), 325-335. doi: 10.1093/ptj/pzy020
- Noël, J., Zimmermann, K., Busserolles, J., Deval, E., Alloui, A., Diochot, S., . . . Lazdunski, M. (2009). The mechano-activated K⁺ channels TRAAK and TREK-1 control both warm and cold perception. *Journal of the European Molecular Biology Organization, 28*(9), 1308-1318. doi: doi:10.1038/emboj.2009.57
- Nudo, R. J. (2013). Recovery after brain injury: mechanisms and principles. *Frontiers in human neuroscience, 7*, 887-887. doi: 10.3389/fnhum.2013.00887
- O'Neil, M. E., Carlson, K., Storzbach, D., Brenner, L., Freeman, M., Quinones, A., . . . Kansagara, D. (2013). VA Evidence-based Synthesis Program Reports *Complications of Mild Traumatic Brain Injury in Veterans and Military Personnel: A Systematic Review*. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US).
- Ofek, H., & Defrin, R. (2007). The characteristics of chronic central pain after traumatic brain injury. *Pain, 131*(3), 330-340. doi: 10.1016/j.pain.2007.06.015
- Oktay, C., Eken, C., Ozbek, K., Ankun, G., Eray, O., & Avci, A. B. (2008). Pain perception of patients predisposed to anxiety and depressive disorders in emergency department. *Pain Management Nursing, 9*(4), 150-153, 153.e151-153. doi: 10.1016/j.pmn.2008.06.002
- Osborn, A. J., Mathias, J. L., & Fairweather-Schmidt, A. K. (2014). Depression following adult, non-penetrating traumatic brain injury: A meta-analysis examining methodological variables and

- sample characteristics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 1-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.07.007>
- Osborn, A. J., Mathias, J. L., Fairweather-Schmidt, A. K., & Anstey, K. J. (2017). Anxiety and comorbid depression following traumatic brain injury in a community-based sample of young, middle-aged and older adults. *Journal of Affective Disorders*, 213, 214-221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.045>
- Osterberg, A., Boivie, J., & Thuomas, K. A. (2005). Central pain in multiple sclerosis--prevalence and clinical characteristics. *European Journal of Pain*, 9(5), 531-542. doi: 10.1016/j.ejpain.2004.11.005
- Palve, S. S., & Palve, S. B. (2018). Impact of Aging on Nerve Conduction Velocities and Late Responses in Healthy Individuals. *Journal of neurosciences in rural practice*, 9(1), 112-116. doi: 10.4103/jnrp.jnrp_323_17
- Papa, L., Mendes, M. E., & Braga, C. F. (2012). Mild Traumatic Brain Injury among the Geriatric Population. *Current Translational Geriatrics and Gerontology Reports*, 1(3), 135-142. doi: 10.1007/s13670-012-0019-0
- Pasero, C., & McCaffery, M. . (2010). *Pain Assessment and Pharmacologic Management* (Mosby Elsevier ed.). St-Louis: Mosby.
- Peeters, W., van den Brande, R., Polinder, S., Brazinova, A., Steyerberg, E. W., Lingsma, H. F., & Maas, A. I. (2015). Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 157(10), 1683-1696. doi: 10.1007/s00701-015-2512-7
- Pestana Santos, A., Silva Ribeiro, J., & Amílcar Teixeira, J. (2015). Cognitive and Emotional Modulation of Pain. *European Psychiatry*, 30(Suppl 1), 1514. doi: [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(15\)31169-X](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(15)31169-X)

- Peters, A. (2002). The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: a review. *Journal of Neurocytology*, 31(8-9), 581-593.
- Peters, M. E., & Gardner, R. C. (2018). Traumatic brain injury in older adults: do we need a different approach? *Concussion (London, England)*, 3(3), CNC56-CNC56. doi: 10.2217/cnc-2018-0001
- Petersen, K. K., Arendt-Nielsen, L., Finocchietti, S., Hirata, R. P., Simonsen, O., Laursen, M. B., & Graven-Nielsen, T. (2017). Age Interactions on Pain Sensitization in Patients With Severe Knee Osteoarthritis and Controls. *The Clinical Journal of Pain*, 33(12), 1081-1087. doi: 10.1097/ajp.0000000000000495
- Petrini, L., Matthiesen, S. T., & Arendt-Nielsen, L. (2015). The Effect of Age and Gender on Pressure Pain Thresholds and Suprathreshold Stimuli. *Perception*, 44(5), 587-596. doi: 10.1068/p7847
- Petrus, M., Peier, A. M., Bandell, M., Hwang, S. W., Huynh, T., Olney, N., . . . Patapoutian, A. (2007). A role of TRPA1 in mechanical hyperalgesia is revealed by pharmacological inhibition. *Molecular Pain*, 3, 40-40. doi: 10.1186/1744-8069-3-40
- Piché, M., Arsenault, M., & Rainville, P. (2009). Cerebral and Cerebrospinal Processes Underlying Counterirritation Analgesia. *The Journal of Neuroscience*, 29(45), 14236-14246. doi: 10.1523/jneurosci.2341-09.2009
- Piché, M., Watanabe, N., Sakata, M., Oda, K., Toyohara, J., Ishii, K., . . . Hotta, H. (2014). Basal μ -opioid receptor availability in the amygdala predicts the inhibition of pain-related brain activity during heterotopic noxious counter-stimulation. *Neuroscience Research*, 81-82, 78-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neures.2014.02.006>
- Pickering, G., Jourdan, D., Eschalier, A., & Dubray, C. (2002). Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception. *Gerontology*, 48(2), 112-118. doi: 10.1159/000048937

- Popescu, C., Anghelescu, A., Daia, C., & Onose, G. (2015). Actual data on epidemiological evolution and prevention endeavours regarding traumatic brain injury. *Journal of medicine and life*, 8(3), 272-277.
- Price, D. D., Hu, J. W., Dubner, R., & Gracely, R. H. (1977). Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain*, 3(1), 57-68. doi: 10.1016/0304-3959(77)90035-5
- Purcell, N., Zamora, K., Gibson, C., Tighe, J., Chang, J., Grasso, J., & Seal, K. H. (2019). Patient Experiences With Integrated Pain Care: A Qualitative Evaluation of One VA's Biopsychosocial Approach to Chronic Pain Treatment and Opioid Safety. *Global Advances in Health and Medicine*, 8, 2164956119838845. doi: 10.1177/2164956119838845
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A.-S., McNamara, J. O., & Williams, S. M. (2001a). Hyperalgesia and Sensitization *Neuroscience*. 2nd edition. (Vol. 2). Sunderland MA: Sinauer Associates.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A.-S., McNamara, J. O., & Williams, S. M. (2001b). Mechanoreceptors Specialized to Receive Tactile Information. *Neuroscience* (2nd edition ed.). Sunderland (MA): Sinauer Associates.
- Quattromani, E., Normansell, D., Storkan, M., Gerdelman, G., Krits, S., Pennix, C., . . . Dalawari, P. (2015). Oligoanalgesia in blunt geriatric trauma. *Journal of Emergency Medicine*, 48(6), 653-659. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.12.043
- Racine, M., Tousignant-Laflamme, Y., Kloda, L. A., Dion, D., Dupuis, G., & Choiniere, M. (2012). A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *PAIN*, 153(3), 619-635. doi: 10.1016/j.pain.2011.11.026

- Rajah, M. N., & D'Esposito, M. (2005). Region-specific changes in prefrontal function with age: a review of PET and fMRI studies on working and episodic memory. *Brain*, *128*(9), 1964-1983. doi: 10.1093/brain/awh608
- Ramlackhansingh, A. F., Brooks, D. J., Greenwood, R. J., Bose, S. K., Turkheimer, F. E., Kinnunen, K. M., . . . Sharp, D. J. (2011). Inflammation after trauma: microglial activation and traumatic brain injury. *Annals of Neurology*, *70*(3), 374-383. doi: 10.1002/ana.22455
- Raz, N., Rodrigue, K. M., & Haacke, E. M. (2007). Brain aging and its modifiers: insights from in vivo neuromorphometry and susceptibility weighted imaging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1097*, 84-93. doi: 10.1196/annals.1379.018
- Reda, H., Greene, K., Rice, F. L., Rowbotham, M. C., & Petersen, K. L. (2013). Natural history of herpes zoster: late follow-up of 3.9 years (n=43) and 7.7 years (n=10). *PAIN*, *154*(10), 2227-2233. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.015
- Reddy, K. S. k., Naidu, M. U. R., Rani, P. U., & Rao, T. R. K. (2012). Human experimental pain models: A review of standardized methods in drug development. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, *17*(6), 587-595.
- Riley, J. L., Cruz-Almeida, Y., Glover, T. L., King, C. D., Goodin, B. R., Sibille, K. T., . . . Fillingim, R. B. (2014). Age and race effects on pain sensitivity and modulation among middle-aged and older adults. *The Journal of Pain* *15*(3), 272-282. doi: 10.1016/j.jpain.2013.10.015
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A., . . . Wasserka, B. (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, *123*(3), 231-243. doi: 10.1016/j.pain.2006.01.041

- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F., & Treede, R. D. (2006). Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain*, *10*(1), 77-88. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.02.003
- Rothweiler, B., Temkin, N. R., & Dikmen, S. S. (1998). Aging effect on psychosocial outcome in traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *79*(8), 881-887. doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(98\)90082-X](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(98)90082-X)
- Ruscheweyh, R., Nees, F., Marziniak, M., Evers, S., Flor, H., & Knecht, S. (2011). Pain catastrophizing and pain-related emotions: influence of age and type of pain. *Clinical Journal of Pain*, *27*(7), 578-586. doi: 10.1097/AJP.0b013e31820fde1b
- Santiago, L. A., Oh, B. C., Dash, P. K., Holcomb, J. B., & Wade, C. E. (2012). A clinical comparison of penetrating and blunt traumatic brain injuries. *Brain Inj*, *26*(2), 107-125. doi: 10.3109/02699052.2011.635363
- Schopflocher, D., Taenzer, P., & Jovey, R. (2011). The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain research & management*, *16*(6), 445-450. doi: 10.1155/2011/876306
- Seel, R. T., Macciocchi, S., & Kreutzer, J. S. (2010). Clinical considerations for the diagnosis of major depression after moderate to severe TBI. *Journal of Head and Trauma Rehabilitation*, *25*(2), 99-112. doi: 10.1097/HTR.0b013e3181ce3966
- Seminowicz, D. A., & Moayedi, M. (2017). The Dorsolateral Prefrontal Cortex in Acute and Chronic Pain. *The Journal of Pain*, *18*(9), 1027-1035. doi: 10.1016/j.jpain.2017.03.008
- Shakoor, N., Agrawal, A., & Block, J. A. (2008). Reduced lower extremity vibratory perception in osteoarthritis of the knee. *Arthritis & Rheumatology*, *59*(1), 117-121. doi: 10.1002/art.23241
- Sheng, J., Liu, S., Wang, Y., Cui, R., & Zhang, X. (2017). The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plasticity*, *2017*. doi: 10.1155/2017/9724371

- Sherman, E. D., & Robillard, E. (1960). Sensitivity to Pain in the Aged. *Canadian Medical Association Journal*, 83(18), 944-947.
- Sherman, K. B., Goldberg, M., & Bell, K. R. (2006). Traumatic brain injury and pain. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 17(2), 473-490. doi: 10.1016/j.pmr.2005.11.007
- Siegmund, G. P., Winkelstein, B. A., Ivancic, P. C., Svensson, M. Y., & Vasavada, A. (2009). The anatomy and biomechanics of acute and chronic whiplash injury. *Traffic Injury Prevention*, 10(2), 101-112. doi: 10.1080/15389580802593269
- Silver, J. M., McAllister, T. W., & Yudofsky, S. C. (2011). *Textbook of Traumatic Brain Injury: American Psychiatric Pub.*
- Sivrioglu, E. Y., Sivrioglu, K., Ertan, T., Ertan, F. S., Cankurtaran, E., Aki, O., . . . Kirli, S. (2009). Reliability and validity of the Geriatric Depression Scale in detection of poststroke minor depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(8), 999-1006. doi: 10.1080/13803390902776878
- Soberg, H. L., Roe, C., Anke, A., Arango-Lasprilla, J. C., Skandsen, T., Sveen, U., . . . Andelic, N. (2013). Health-related quality of life 12 months after severe traumatic brain injury: a prospective nationwide cohort study. *Journal of Psychiatric Research*, 45(8), 785-791. doi: 10.2340/16501977-1158
- Sprenger, C., May, A., Büchel, C., & Gozlan, L. (2015). Douleur contre douleur : le principe des contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive. *Douleur et Analgésie*, 28(4), 206-211. doi: 10.1007/s11724-015-0406-3
- Stark, A. K., Toft, M. H., Pakkenberg, H., Fabricius, K., Eriksen, N., Pelvig, D. P., . . . Pakkenberg, B. (2007). The effect of age and gender on the volume and size distribution of neocortical neurons. *Neuroscience*, 150(1), 121-130. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.06.062

- Stein, C., & Machelska, H. (2011). Modulation of Peripheral Sensory Neurons by the Immune System: Implications for Pain Therapy. *Pharmacological Reviews*, 63(4), 860-881. doi: 10.1124/pr.110.003145
- Sterling, M., Jull, G., Vicenzino, B., & Kenardy, J. (2003). Sensory hypersensitivity occurs soon after whiplash injury and is associated with poor recovery. *Pain*, 104(3), 509-517. doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00078-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00078-2)
- Stevens, J. C., & Choo, K. K. (1998). Temperature sensitivity of the body surface over the life span. *Somatosensory & Motor Research*, 15(1), 13-28. doi: 10.1080/08990229870925
- Stovner, L., Hagen, K., Jensen, R., Katsarava, Z., Lipton, R., Scher, A., . . . Zwart, J.-A. (2007). The Global Burden of Headache: A Documentation of Headache Prevalence and Disability Worldwide. *Cephalalgia*, 27(3), 193-210. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, 7(4), 524-532. doi: 10.1037/1040-3590.7.4.524
- Taguchi, T., Ota, H., Matsuda, T., Murase, S., & Mizumura, K. (2010). Cutaneous C-fiber nociceptor responses and nociceptive behaviors in aged Sprague-Dawley rats. *Pain*, 151(3), 771-782. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.011
- Tan, G., Jensen, M. P., Thornby, J. I., & Shanti, B. F. (2004). Validation of the Brief Pain Inventory for chronic nonmalignant pain. *The Journal of Pain*, 5(2), 133-137. doi: 10.1016/j.jpain.2003.12.005
- Taylor, C. A., Bell, J. M., Breiding, M. J., & Xu, L. (2017). Traumatic Brain Injury-Related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths - United States, 2007 and 2013. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*, 66(9), 1-16. doi: 10.15585/mmwr.ss6609a1

- Teh, C. F., Zaslavsky, A. M., Reynolds, C. F., 3rd, & Cleary, P. D. (2010). Effect of depression treatment on chronic pain outcomes. *Psychosomatic medicine*, 72(1), 61-67. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181c2a7a8
- Terpstra, A. (2015). *Anxiety in chronic moderate to severe traumatic brain injury: Measurement and relation to hippocampal volume loss*. University of Toronto, Toronto.
- Thompson, H. J., McCormick, W. C., & Kagan, S. H. (2006). Traumatic brain injury in older adults: epidemiology, outcomes, and future implications. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(10), 1590-1595. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00894.x
- Todd, A. J. (2010). Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(12), 823-836. doi: 10.1038/nrn2947
- Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55(3), 377-391. doi: 10.1016/j.neuron.2007.07.012
- Tracey, I., Ploghaus, A., Gati, J. S., Clare, S., Smith, S., Menon, R. S., & Matthews, P. M. (2002). Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *Journal of Neuroscience*, 22(7), 2748-2752. doi: 20026238
- Treede, R. D., & Cole, J. D. (1993). Dissociated secondary hyperalgesia in a subject with a large-fibre sensory neuropathy. *PAIN*, 53(2), 169-174.
- Treede, R. D., Meyer, R. A., & Campbell, J. N. (1998). Myelinated mechanically insensitive afferents from monkey hairy skin: heat-response properties. *Journal of Neurophysiology*, 80(3), 1082-1093. doi: 10.1152/jn.1998.80.3.1082
- Treede, R. D., Meyer, R. A., Raja, S. N., & Campbell, J. N. (1995). Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *The Journal of Physiology*, 483(Pt 3), 747-758. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp020619>

- Truchon, C. (2016). *Guide de pratique clinique pour la réadaptation des adultes ayant subi un traumatisme craniocérébral modéré-grave*. Processus de développement et recommandations cliniques: Renée Latulippe.
- Truini, A., Haanpaa, M., Provitera, V., Biasiotta, A., Stancanelli, A., Caporaso, G., . . . Nolano, M. (2015). Differential myelinated and unmyelinated sensory and autonomic skin nerve fiber involvement in patients with ophthalmic postherpetic neuralgia. *Frontiers in neuroanatomy*, *9*, 105-105. doi: 10.3389/fnana.2015.00105
- Tsuda, M., Masuda, T., Tozaki-Saitoh, H., & Inoue, K. (2013). Microglial regulation of neuropathic pain. *Journal of Pharmacological Sciences*, *121*(2), 89-94. doi: <https://doi.org/10.1254/jphs.12R14CP>
- Uddin, Z., & MacDermid, J. C. (2016). Quantitative Sensory Testing in Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Medicine*, *17*(9), 1694-1703. doi: 10.1093/pm/pnv105
- Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willloch, F., Rummeny, E., Conrad, B., . . . Tolle, T. R. (2004). Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain*, *109*(3), 399-408. doi: 10.1016/j.pain.2004.02.033
- Verdu, E., Ceballos, D., Vilches, J. J., & Navarro, X. (2000). Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *Journal of the Peripheral Nervous System*, *5*(4), 191-208. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2000.00026.x>
- Verdugo, R., & Ochoa, J. L. (1992). Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. *Brain*, *115* (3), 893-913. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/115.3.893>
- Verrillo, R. T., Bolanowski, S. J., & Gescheider, G. A. (2002). Effect of aging on the subjective magnitude of vibration. *Somatosensory & Motor Research*, *19*(3), 238-244. doi: 10.1080/0899022021000009161

- Vollert, J., Attal, N., Baron, R., Freynhagen, R., Haanpaa, M., Hansson, P., . . . Maier, C. (2016). Quantitative sensory testing using DFNS protocol in Europe: an evaluation of heterogeneity across multiple centers in patients with peripheral neuropathic pain and healthy subjects. *Pain, 157*(3), 750-758. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000433
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., . . . Memish, Z. A. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet, 380*(9859), 2163-2196. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61729-2
- Walker, W. C., Seel, R. T., Curtiss, G., & Warden, D. L. (2005). Headache after moderate and severe traumatic brain injury: a longitudinal analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 86*(9), 1793-1800. doi: 10.1016/j.apmr.2004.12.042
- Wancata, J., Alexandrowicz, R., Marquart, B., Weiss, M., & Friedrich, F. (2006). The criterion validity of the Geriatric Depression Scale: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 114*(6), 398-410. doi: doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00888.x
- Wang, D., Couture, R., & Hong, Y. (2014). Activated microglia in the spinal cord underlies diabetic neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology, 728*, 59-66. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.01.057
- Washington, L. L., Gibson, S. J., & Helme, R. D. (2000). Age-related differences in the endogenous analgesic response to repeated cold water immersion in human volunteers. *Pain, 89*(1), 89-96. doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00352-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00352-3)
- Wasilewski, D., Wojnar, M., & Chatizow, J. (2010). [Depression and pain: Polish epidemiologic study]. *Psychiatria polska, 44*(3), 435-445.

- Wickremaratchi, M. M., & Llewelyn, J. G. (2006a). Effects of ageing on touch. *Postgraduate Medical Journal*, 82(967), 301-304. doi: 10.1136/pgmj.2005.039651
- Wickremaratchi, M. M., & Llewelyn, J. G. (2006b). Effects of ageing on touch. *Postgraduate Medical Journal*, 82(967), 301-304. doi: 10.1136/pgmj.2005.039651
- Widerström-Noga, E., Govind, V., Adcock, J. P., Levin, B. E., & Maudsley, A. A. (2016). Subacute Pain after Traumatic Brain Injury Is Associated with Lower Insular N-Acetylaspartate Concentrations. *Journal of Neurotrauma*, 33(14), 1380-1389. doi: 10.1089/neu.2015.4098
- Wijenberg, M. L. M., Stapert, S. Z., Verbunt, J. A., Ponsford, J. L., & Van Heugten, C. M. (2017). Does the fear avoidance model explain persistent symptoms after traumatic brain injury? *Brain Injury*, 31(12), 1597-1604. doi: 10.1080/02699052.2017.1366551
- Wildgaard, K., Ringsted, T. K., Aasvang, E. K., Ravn, J., Werner, M. U., & Kehlet, H. (2012). Neurophysiological characterization of persistent postthoracotomy pain. *The Clinical Journal of Pain*, 28(2), 136-142. doi: 10.1097/AJP.0b013e3182261650
- Wood, J. N. (2010). Nerve growth factor and pain. *The New England Journal of Medicine*, 363(16), 1572-1573. doi: 10.1056/NEJMe1004416
- Woodrow, K. M., Friedman, G. D., Siegelau, A. B., & Collen, M. F. (1972). Pain tolerance: differences according to age, sex and race. *Psychosomatic Medicine*, 34(6), 548-556. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00006842-197211000-00007>
- Xiong, Y., Mahmood, A., & Chopp, M. (2018). Current understanding of neuroinflammation after traumatic brain injury and cell-based therapeutic opportunities. *Chinese journal of traumatology = Zhonghua chuang shang za zhi*, 21(3), 137-151. doi: 10.1016/j.cjtee.2018.02.003
- Yarnitsky, D., Granot, M., & Granovsky, Y. (2014). Pain modulation profile and pain therapy: between pro- and antinociception. *PAIN*, 155(4), 663-665. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.005

- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, *17*(1), 37-49.
- Younis, S., Maarbjerg, S., Reimer, M., Wolfram, F., Olesen, J., Baron, R., & Bendtsen, L. (2016). Quantitative sensory testing in classical trigeminal neuralgia-a blinded study in patients with and without concomitant persistent pain. *Pain*, *157*(7), 1407-1414. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000528
- Yue, J. K., Levin, H. S., Suen, C. G., Morrissey, M. R., Runyon, S. J., Winkler, E. A., . . . Manley, G. T. (2019). Age and sex-mediated differences in six-month outcomes after mild traumatic brain injury in young adults: a TRACK-TBI study. *Neurological Research*, 1-15. doi: 10.1080/01616412.2019.1602312
- Zaninotto, A. L., Vicentini, J. E., Fregni, F., Rodrigues, P. A., Botelho, C., de Lucia, M. C. S., & Paiva, W. S. (2016). Updates and Current Perspectives of Psychiatric Assessments after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Frontiers in psychiatry*, *7*, 95-95. doi: 10.3389/fpsyt.2016.00095
- Zis, P., Daskalaki, A., Bountouni, I., Sykioti, P., Varrassi, G., & Paladini, A. (2017). Depression and chronic pain in the elderly: links and management challenges. *Clinical interventions in aging*, *12*, 709-720. doi: 10.2147/CIA.S113576

ANNEXE A - Tableaux récapitulatifs

Tableau I. Documentation des seuils sensitifs et douloureux suite à un traumatisme craniocérébral léger et/ou modéré à sévère de 2007 à 2018

Référence	Échantillon (% hommes ; Moyenne ± Écart-type âge)	Tests réalisés	Principaux résultats
<i>Defrin et al. (2010)</i>	17 participants avec douleurs chroniques post-TCC (100 ; 42±12) 11 participants sans douleurs chronique post-TCC (100 ; 37±12) 17 participants sains (100; 38±8)	SC/SF DC/DF DT PD AS	Les participants souffrants de céphalées présentent par rapport aux autres groupes : -SC/SF plus bas (hypoesthésie) -DP plus élevé (hyperalgésie) Aucune différence trouvée entre les groupes sans douleur et participants sains
<i>Ofek and Defrin (2007)</i>	15 participants avec douleurs chroniques post-TCC (87 ; 28±10) 16 participants sans douleurs chroniques post-TCC (75 ; 24±6 ans) 15 participants sains (80 ; 26±6)	SC/SF DF/DC DT AS ST	Les participants ayant subi un TCC présentent par rapport aux patients sains : -SF/SC plus bas (hypoesthésie) Les participants avec douleur présentent en plus par rapport aux autres groupes -Un taux plus élevé d'AS -Présence de ST
<i>Defrin, Riabinin, et al. (2015)</i>	16 participants avec maux de tête post-TCC (81 ; 37±11) 12 participants sans maux de tête post-TCC (83 ; 34±9) 18 participants sains (78 ; 32±9)	DC PD CS	Les participants ayant subi un TCC avec maux de tête présentent par rapport aux individus sans céphalées et sains : -DC plus bas (hyperalgésie) -PD plus élevé (hypoalgésie) -CS plus bas (hyperalgésie)
<i>Kuperman et al. (2018)</i>	100 participants ayant subi un TCC (58 ; 36±13) 80 participants sains (50 ; 43±14)	CS	Les participants ayant subi un TCC présentent par rapport aux individus sains : -CS plus bas

TCC : traumatisme craniocérébral ; SC : seuil de détection de la chaleur ; SF : seuil de détection du froid ; DC : douleur à la chaleur ; DF : douleur au froid ; DT : seuil de détection du toucher ; PD : seuil de douleur à la pression ; AS : allodynie statique ; ST : sommation temporelle de la douleur mécanique.

Tableau II. Documentation des seuils sensitifs et douloureux cutané en fonction de l'âge de 1944 à 2018

Référence	Participants (% hommes ; Moyenne ± Écart-type âge)	Tests réalisés	Principaux résultats
<i>Chapman and Jones (1944)*</i>	200 participants répartis en trois groupes : 10-22 ans 23-44 ans 45-85 ans	DC	Les participants plus âgés présentent : -DC plus élevé (hypoalgésie)
<i>Clark and Mehl (1971)*</i>	16 jeunes hommes 16 jeunes femmes 16 hommes âgés	DC	Les participants âgés présentent : -DC plus élevé (hypoalgésie)
<i>Cole et al. (2010)</i>	15 jeunes participants (47 ; 26±3) 15 participants âgés (60 ; 79±4)	PD	Les participants âgés présentent : -PD plus élevé.
<i>Gescheider et al. (1996)*</i>	16 participants de 10-89 ans	DV	Les participants plus âgés présentent : -DV plus élevé (hypoesthésie)
<i>Heft et al. (1996)*</i>	179 participants réparties en quatre groupe : 20-29 ans 34-44 ans 65-74 ans ≥75 ans	SC/SF DC/DF	Les participants âgés présentent : -SC/SF plus élevé (hypoesthésie)
<i>Heft and Robinson (2010)*</i>	92 jeunes participants de < 45 ans 86 participants âgés de 65-89 ans	SC/SF DC/DF PD DT	Les participants âgés présentent : -SF/SC plus élevés (hypoesthésie) -DC/DF plus élevés (hypoalgésie) -DT plus élevé -PD plus élevé
<i>Helme et al. (2004)</i>	15 jeunes participants (47 ; 30±2) 15 participants âgés (47 ; 79±7)	DC	Les participants âgés présentent : -DC plus élevée (hypoalgésie) -Douleur électrique plus élevée
<i>Kenshalo (1986)*</i>	27 jeunes participants de 19-31 ans 21 participants âgés de 55-84 ans	SC/SF DC/DF DV DT	Les participants âgés présentent : -DC plus élevé (hypoalgésie) -DT plus élevé (hypoalgésie)
<i>Lautenbacher and Strian (1991)</i>	64 participants répartis en trois groupes : 17-29 (50 ; 24±4) 30-44 (50 ; 37±5) 45-63 (50 ; 51±5)	SC/SF DC	Les participants âgés présentent dans les membres distaux : -SC/SF plus élevé (hypoesthésie) -DC plus élevé (hypoalgésie)
<i>Lin, Hsieh, Chao, Chang, and Hsieh (2005)</i>	484 participants de 20-86 ans (36; 49±14)	SC/SF DV	Les participants âgés présentent : -SC/SF plus élevé (hypoesthésie) -DV plus élevé (hypoesthésie)
<i>Liou et al. (1999)*</i>	50 hommes 50 femmes	SC/SF DC/DF DV	Les femmes présentent : -SC/SF plus bas (hyperesthésie)
<i>Marini et al. (2012)*</i>	20 jeunes participants (50) 20 participants âgés (55)	PD	Les participants âgés présentent : -PD plus élevé.
<i>E. D. Sherman and Robillard (1960)*</i>	100 jeunes participants de 20-30 ans 100 participants âgés de 65-97 ans	DC/DF	Les participants âgés présentent : -DC/DF plus bas (hyperalgésie)
<i>da Silva et al. (2014)</i>	126 participants répartis en cinq groupes : 18-30 (46) 31-45 (69) 46-60 (59) 61-75 (43) ≥75 (50)	SC/SF DT DV PD	Les participants âgés présentent : -SC/SF plus élevé (hypoesthésie) -DV plus élevé (hypoesthésie) -PD plus élevé (hypoalgésie)
<i>Stevens and Choo (1998)</i>	60 participants répartis en trois groupes : 18-28 (40 ; 23±4) 40-58 (35 ; 50±7) 65-88 (45 ; 75±7)	SC/SF	Les participants âgés présentent dans les membres distaux : -SC/SF plus élevé (hypoesthésie)
<i>Verrillo et al. (2002)</i>	10 participants répartis en deux groupes : 17-31 63-73	DV	Les participants âgés présentent : -DV plus élevé (hypoesthésie)

TCC : traumatisme craniocérébral ; SC : seuil de détection de la chaleur ; SF : seuil de détection du froid ; DC : douleur à la chaleur ; DF : douleur au froid ; DT : seuil de détection du toucher ; PD : douleur à la pression ; DV : seuil de détection de la vibration.

*Description des participants incomplète ou absente

Tableau III. Documentation des études portant sur des seuils sensitifs et douloureux cutanés comprenant des tests de tolérance à la douleur en fonction de l'âge de 1972 à 2018

Référence	Participants (% hommes ; Moyenne ± Écart-type âge)	Tests réalisés	Principaux résultats
<i>Bek et al. (2002)</i>	40 jeunes participants (50 ; 26±5) 60 participants âgés (50 ; 73±7)	PD/TPD	Les participants âgés présentent : -PD plus élevé (hypoalgésie) -TPD plus bas Les femmes âgées présentent par rapport au hommes âgés : -PD plus bas (hyperalgésie) Les hommes âgés présentent par rapport au femmes âgées : -TPD plus élevé.
<i>Lue, Wang, Cheng, Chen, and Lu (2018)</i>	213 participants (47 ; 41±17)	SC/SF DC/DF TDC/TDF	-DC plus élevé chez les hommes (hypoalgésie) -TDC plus basse chez les femmes ; Aucune différence de seuil associée à l'âge.
<i>Pickering et al. (2002)*</i>	42 jeunes participants (50) 42 participants âgés (50)	DC PD TDC TPD	Les participants âgés présentent : -PD plus élevé (hypoalgésie)
<i>Laura, Susan Tomczak, and Lars (2015)</i>	20 jeunes participants (50 ; 25±4) 20 participants âgés (50 ; 74±7)	PD TPD	Les participants âgés présentent : -PD plus élevé (hypoalgésie) -TPD plus élevé (hypoalgésie)
<i>Petrini et al. (2015)</i>	20 jeunes participants (50 ; 25±4) 20 participants âgés (50 ; 74±7)	PD TPD	Les participants âgés présentent : -PD plus bas (hyperalgésie) -TPD plus bas (hyperalgésie)
<i>Woodrow, Friedman, Siegelau, and Collen (1972)*</i>	5319 jeunes participants de 20-29 ans 5203 participants âgés de 60-69 ans	PD/TPD	Les participants âgés présentent : -DP plus élevé (hypoalgésie) -TPD plus bas

TCC : traumatisme craniocérébral ; SC : seuil de détection de la chaleur ; SF : seuil de détection du froid ; DC : douleur à la chaleur ; DF : douleur au froid ; TDC : tolérance à la douleur au chaud ; TDF : tolérance à la douleur au froid ; DT : seuil de détection du toucher ; TD : tolérance à la douleur ; PD : douleur à la pression ; TPD : tolérance à la pression ; DV : seuil de détection de la vibration.

*Description des participants incomplète ou absente

Tableau IV. Documentation des études portant sur des seuils sensitifs et douloureux cutanés comprenant des tests de contre-stimulation hétérotopique nociceptive et/ou de sommation temporelle de la douleur en fonction de l'âge de 2000 à 2015

Référence	Participants (% hommes ; Moyenne ± Écart-type âge)	Tests réalisés	Principaux résultats
<i>Edwards and Fillingim (2001)*</i>	34 jeunes participants (22) 34 participants âgés (62)	DC/DF ST	Les participants âgés présentent : -ST plus élevé
<i>Edwards et al. (2003)</i>	45 jeunes participants (48 ; 22±2) 48 participants âgés (33 ; 63±5)	CS	Les participants âgés présentent - CS plus bas
<i>Farrell and Gibson (2007)</i>	15 jeunes participants (53 ; 25±45) 15 participants âgés (53; 70±4)	ST CS	Les participants âgés présentent : - ST plus élevée
<i>Grashorn, Sprenger, Forkmann, Wrobel, and Bingel (2013)</i>	Jeunes participants (10 ; 25±3) Participants d'âge moyen (8 ; 49±5) Participants âgés (70±5)	CS	Les participants âgés présentent : - CS plus bas
<i>Larivière et al. (2007)*</i>	20 jeunes participants (25±4) 20 participants d'âge moyen (47±5) 20 participants âgés (68±4)	DC CS	Les participants d'âge moyen présentent par rapport aux jeunes participants : -DC plus élevé (hypoalgésie) -CS plus bas Les participants âgés présentent par rapport à ceux d'âge moyen et jeunes : -DC plus élevé (hypoalgésie) -CS plus bas
<i>Lautenbacher et al. (2005)*</i>	20 jeunes participants (27) 20 participants âgés (72)	SC/SF DC/DF PD DV ST	Les participants âgés présentent : - SC/SF plus élevé (hypoesthésie) - DV plus élevé (hypoesthésie) -ST plus élevée
<i>Magerl, Krumova, Baron, Tolle, et al. (2010)</i>	180 participants repartis en 4 groupes : 20-30 ans 30-40 ans 40-50 ans 50-60 ans	SC/SF DC/DF CS DV DT PD AMD ST	-DC augmentée avec l'âge (hypoalgésie)
<i>Mylius, Kunz, Hennighausen, Lautenbacher, and Schepelmann (2008)*</i>	39 jeunes participants (24±3) 52 participants âgés (72±5)	CS	Aucune différence CS n'a été trouvée
<i>Riley et al. (2014)*</i>	89 jeunes participants de 45-76 ans 102 participants âgés de 57-76 ans	SC/SF DC/DF PD ST CS	Les participants âgés présentent : -SC plus élevé (hypoesthésie) -DC/DF plus élevés (hypoalgésie)
<i>Washington et al. (2000)</i>	15 jeunes participants (20 ; 23±1) 15 participants âgés (40 ; 78±2)	CS	Les participants âgés présentent : -CT plus bas

TCC : traumatisme craniocérébral ; SC : seuil de détection de la chaleur ; SF : seuil de détection du froid ; DC : douleur à la chaleur ; DF : douleur au froid ; DT : seuil de détection du toucher ; TD : tolérance à la douleur ; PD : douleur à la pression ; DV : seuil de détection de la vibration ; ST : sommation temporelle de la douleur ; ALL : allodynie mécanique dynamique ; CS : contre-stimulation nociceptive.

*Description des participants incomplète ou absente

ANNEXE B - Modèle biopsychosocial de la douleur

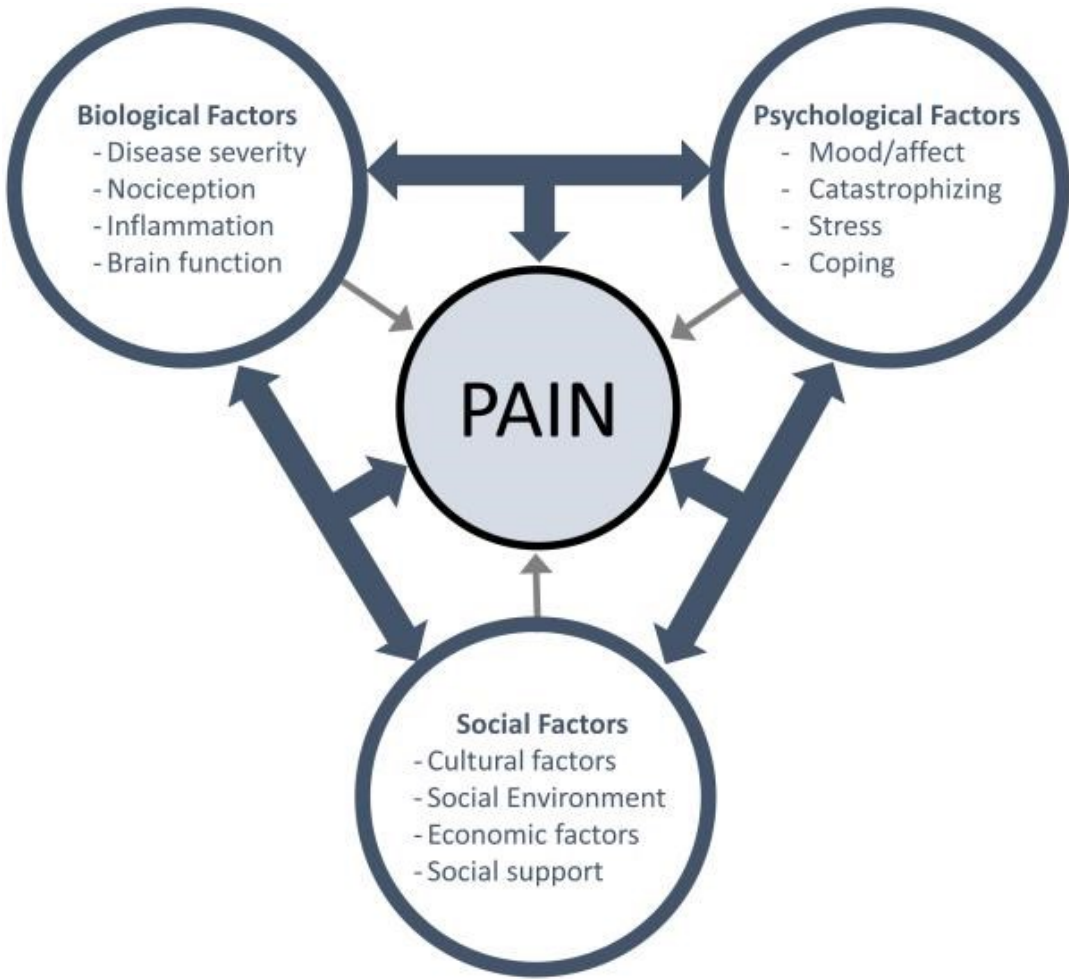


Figure 1. Modèle biopsychosocial de la douleur (Filligim, 2017).

ANNEXE C - Questionnaire de recrutement

Titre du projet : Perception sensorielle et vulnérabilité à la douleur chez les patients qui émergent du coma après un traumatisme craniocérébral :

Un projet pilote (phase 2)

Provenance du participant potentiel :

Patient TCC ayant déjà été impliqué dans la première phase de l'étude en aigu

Patient TCC hospitalisé aux "SI" il y a plus d'un an (à partir de mars 2016) et non vu en aigu

Identification

Numéro de dossier à Hôpital Sacré-Cœur (si dossier) :

(cell)

Sexe :

Taille : Poids : IMC : _____ (<40)

Langue maternelle : français

Comprenez-vous bien le français :

Dominance manuelle :

Questionnaire d'entrevue téléphonique

1. Avez-vous des problèmes médicaux (mineurs ou majeurs) ?

Si oui, lesquels ?

2. Souffrez-vous de l'un des problèmes neurologiques suivants : démence, maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewis, démence vasculaire, maladie de parkinson ?

3. Souffrez-vous d'épilepsie ?

4. Souffrez-vous du diabète ?

5. Avez-vous des problèmes auditifs ?

Si oui, précisez.

6. Avez-vous eu un diagnostic de dépression au cours des 2 dernières années ?

Si oui, ressentez-vous toujours des symptômes dépressifs ? Oui Non

Etes-vous médicamenté ? Oui Non

7. Avez-vous eu un diagnostic de schizophrénie, trouble bipolaire, trouble anxieux ou autre trouble psychiatrique ?

Si oui, êtes-vous médicamentés et suivi par un spécialiste ? Oui Non

8. Avez-vous déjà eu un accident cérébrovasculaire (AVC ou ICT) ou une encéphalopathie ?

Si oui, quand ? _____

Ressentez-vous toujours des symptômes ? Oui Non

9. Prenez-vous présentement des médicaments sous ordonnance ?

Si oui, lesquels, et pour quelles raisons (posologie) ?

10. Consommez-vous de l'alcool ?

Si oui, à quelle fréquence :

Quand avez-vous consommé de l'alcool pour la dernière fois ?

11. Quand avez-vous consommé pour la dernière fois :

Calmants (Ativan) :

Cannabis (Marijuane, Hasch) :

Narcotiques : (Opium et dérivés : héroïne, morphine, méthadone) :

Hallucinogènes (LSD, PCP, champignons) :

Ecstasy (MDMA) :

Cocaïne (stimulant) :

Amphétamines (« speed », Ritalin) :

12. Depuis votre TCC, souffrez-vous de certains problèmes persistants ?

13. Depuis votre TCC, souffrez-vous de douleurs persistantes ?

Si femme non-ménopausée:

14. Êtes-vous présentement enceinte ou y-a-t'il une possibilité que vous le soyez ?

Allaitez-vous présentement ? Si oui, est-ce de façon exclusive ?

15. Seriez-vous d'accord pour qu'on conserve votre numéro de téléphone pour d'autres projets éventuels ?

Participant potentiel retenu

Prendre rendez-vous :

Participant potentiel rejeté

Raison : _____

Commentaires

Disponibilités pour l'expérimentation :

ANNEXE D - Examen de Folstein sur l'état mental

EXAMEN DE FOLSTEIN SUR L'ÉTAT MENTAL



DT9088

Nom de l'établissement _____

A) Orientation		COTE MAXIMALE	COTE DU SUJET																														
Demander au sujet :																																	
1- Quel est	<table border="0"> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td>D</td> <td>L</td> <td>M</td> <td>Me</td> <td>J</td> <td>V</td> <td>S</td> </tr> <tr> <td>l'année</td> <td>le mois</td> <td>le jour</td> <td colspan="6">le jour de la semaine</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">La saison : printemps <input type="checkbox"/> été <input type="checkbox"/> automne <input type="checkbox"/> hiver <input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D	L	M	Me	J	V	S	l'année	le mois	le jour	le jour de la semaine							La saison : printemps <input type="checkbox"/> été <input type="checkbox"/> automne <input type="checkbox"/> hiver <input type="checkbox"/>										5	()
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D	L	M	Me	J	V	S																							
l'année	le mois	le jour	le jour de la semaine																														
La saison : printemps <input type="checkbox"/> été <input type="checkbox"/> automne <input type="checkbox"/> hiver <input type="checkbox"/>																																	
2- Où sommes-nous	<table border="0"> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Province</td> <td>Pays</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Ville, village</td> <td>Lieu (hôpital, cabinet, maison, etc.)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Étage</td> </tr> </table>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Province	Pays	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Ville, village	Lieu (hôpital, cabinet, maison, etc.)		Étage	5	()																				
<input type="text"/>	<input type="text"/>																																
Province	Pays																																
<input type="text"/>	<input type="text"/>																																
Ville, village	Lieu (hôpital, cabinet, maison, etc.)																																
	Étage																																
B) Enregistrement																																	
3- Mentionner un des groupes de 3 mots suivants; prendre une seconde pour prononcer chaque mot :																																	
		chemise, bleu, honnêteté ()	3	()																													
		ou																															
		chaussure, brun, modestie ()																															
		ou																															
		chandail, blanc, charité ()																															
Par la suite, demander au sujet de répéter les 3 mots choisis.																																	
Donner 1 point pour chaque bonne réponse au 1 ^{er} essai. Répéter l'exercice jusqu'à ce que le sujet retienne les 3 mots.																																	
Compter le nombre d'essais et le noter. Pour information seulement.																																	
Nombre d'essais : _____																																	
C) Attention et calcul (cocher l'un ou l'autre test)																																	
4- <input type="checkbox"/> Demander au sujet de faire la soustraction par intervalles de 7 à partir de 100 :																																	
100 - 7 = () 93 - 7 = () 86 - 7 = () 79 - 7 = () 72 - 7 = () 65.																																	
OU																																	
Donner 1 point pour chaque bonne réponse.																																	
<input type="checkbox"/> Demander au sujet d'épeler le mot « MONDE » à l'envers. (EDNOM) : _____																																	
(écrire les lettres)																																	
D) Rétention mnésique																																	
5- Demander au sujet de répéter les 3 mots déjà mentionnés :																																	
		chemise, bleu, honnêteté ()	3	()																													
		ou																															
		chaussure, brun, modestie ()																															
		ou																															
		chandail, blanc, charité ()																															
E) Langage																																	
6- Montrer au sujet un crayon () une montre () et lui demander de nommer l'objet.																																	
2 ()																																	
7- Demander au sujet de répéter la phrase suivante : « Pas de si ni de mais ».																																	
1 ()																																	
8- Demander au sujet d'obéir à un ordre en 3 temps : « Prenez ce papier de la main droite ou gauche, pliez-le en deux et redonnez-le moi ».																																	
3 ()																																	
N.B. : Demander au sujet droitier de prendre de la main gauche et vice versa. Prendre garde de tendre la main; éviter les indices non-verbaux.																																	

Traduction et adaptation française non validées du « Mini-Mental State » de Folstein, M.F., Folstein, S.E., Mc Hugh, P.R. : « Mini-Mental State : A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician ». J. Psychiatr Res, 12 : 189-198, 1975, à partir des travaux du centre de gériatrie Hôpital d'Youville Sherbrooke de Québec.

E) Langage (suite)

COTE
MAXIMALE COTE
DU SUJET

9- Demander au sujet de lire et de suivre l'instruction suivante :

« FERMEZ VOS YEUX »

1 ()

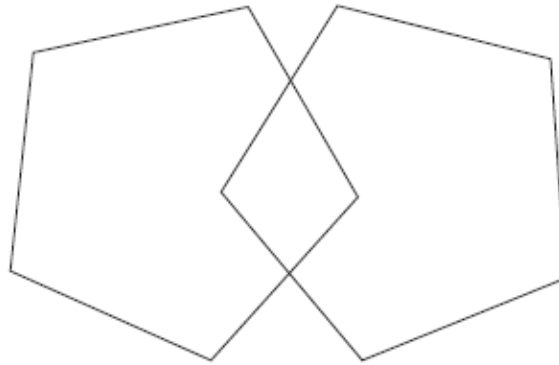
10- Demander au sujet d'écrire une phrase : _____

1 ()

(sujet, verbe, sans égard aux fautes)

F) Praxie de construction

11- Demander au sujet de copier le dessin suivant :



1 ()

COTE MAXIMALE : 30

COTE DU SUJET : _____

Interprétation des scores :

Un score de moins de 24 points à l'examen de Folstein sur l'état mental détermine une altération des fonctions cognitives. Ce test ne permet cependant pas de faire un diagnostic étiologique.

Nombre d'années de scolarité du sujet : _____ Évaluer le niveau de conscience du sujet : vigilant somnolent

En cas d'incapacité du sujet à être évalué, spécifier : _____

Indiquer les conditions ayant pu influencer l'évaluation _____

Date | _____
 Année Mois Jour

Signature

ANNEXE E - Questionnaire concis sur les douleurs (version abrégée)

NUMÉRO D'IDENTITÉ DE L'ÉTUDE 	NE PAS ÉCRIRE AU-DESSUS DE CETTE LIGNE	NUMÉRO DE L'HÔPITAL
Questionnaire concis sur les douleurs (Format réduit)		
Date : ____ / ____ / ____		Heure : _____
Nom : _____ <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> Nom Prénom Initiale </div>		
1. Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents). Avez-vous ressenti d'autres douleurs que ce type de douleurs « familières » aujourd'hui ?		
1. Oui 2. Non		
2. Indiquez sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « X » à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.		
3. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous ayez ressentie pendant les dernières 24 heures.		
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer		
4. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus faible que vous ayez ressentie pendant les dernières 24 heures.		
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer		
5. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en général.		
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer		
6. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en ce moment.		
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer		
Page 1 de 2		

NUMÉRO D'IDENTITÉ
DE L'ÉTUDE

NE PAS ÉCRIRE AU-DESSUS
DE CETTE LIGNE

NUMÉRO DE
L'HÔPITAL

Date : ____/____/____

Heure : _____

Nom : _____
Nom de famille Prénom Initiale

7. Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?

8. Pendant les dernières 24 heures, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté ? Pouvez-vous indiquer le pourcentage d'amélioration obtenue ?

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
Aucune Amélioration
amélioration complète

9. Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, pendant les dernières 24 heures, la douleur a gêné votre :

A. Activité générale

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ne gêne Gêne
pas complètement

B. Humeur

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ne gêne Gêne
pas complètement

C. Capacité à marcher

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ne gêne Gêne
pas complètement

D. Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ne gêne Gêne
pas complètement

E. Relation avec les autres

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ne gêne Gêne
pas complètement

F. Sommeil

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ne gêne Gêne
pas complètement

G. Goût de vivre

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ne gêne Gêne
pas complètement

Copyright 1991 Charles S. Cleeland, PhD
Pain Research Group
Tous droits réservés

ANNEXE F - Inventaire de Beck pour la dépression

INVENTAIRE DE BECK POUR LA DÉPRESSION

Nom : _____ Date : _____ Résultat : _____

Ceci est un questionnaire contenant plusieurs groupes de phrases. Pour chacun des groupes :

1. Lisez attentivement toutes les phrases.
2. Placez un «X» dans la parenthèse à côté de la phrase qui décrit le mieux comment vous vous sentez depuis une semaine et dans le moment présent.
3. Si plusieurs phrases vous conviennent, placez un «X» à chacune.

1.	0 () 1 () 2 ()	Je ne me sens pas triste. Je me sens morose ou triste. Je suis morose ou triste tout le temps et je ne peux pas me remettre d'aplomb.	11.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne suis pas plus irrité(e) maintenant que je le suis d'habitude. Je deviens contrarié(e) ou irrité(e) plus facilement maintenant qu'en temps ordinaire. Je me sens irrité(e) tout le temps. Je ne suis plus irrité(e) du tout par les choses qui m'irritent habituellement.
	2 () 3 ()	Je suis tellement triste ou malheureux(se) que cela me fait mal. Je suis tellement triste ou malheureux(se) que je ne peux plus le supporter.			
2.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne suis pas particulièrement pessimiste ou découragé(e) à propos du futur. Je me sens découragé(e) à propos du futur. Je sens que je n'ai rien à attendre du futur. Je sens que je n'arriverai jamais à surmonter mes difficultés. Je sens que le futur est sans espoir et que les choses ne peuvent pas s'améliorer.	12.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je n'ai pas perdu intérêt aux autres. Je suis moins intéressé(e) aux autres maintenant qu'auparavant. J'ai perdu la plupart de mon intérêt pour les autres et j'ai peu de sentiment pour eux. J'ai perdu tout mon intérêt pour les autres et je ne me soucie pas d'eux du tout.
3.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne sens pas que je suis un échec. Je sens que j'ai échoué plus que la moyenne des gens. Je sens que j'ai accompli très peu de choses qui aient de la valeur ou une signification quelconque. Quand je pense à ma vie passée, je ne peux voir rien d'autre qu'un grand nombre d'échecs. Je sens que je suis un échec complet en tant que personne (parent, mari, femme).	13.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je prends des décisions aussi bien que d'habitude. J'essaie de remettre à plus tard mes décisions. J'ai beaucoup de difficultés à prendre des décisions. Je ne suis pas capable de prendre des décisions du tout.
4.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne suis pas particulièrement mécontent(e). Je me sens «tanné(e)» la plupart du temps. Je ne prends pas plaisir aux choses comme auparavant. Je n'obtiens plus de satisfaction de quoi que ce soit. Je suis mécontent(e) de tout.	14.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je n'ai pas l'impression de paraître pire qu'auparavant. Je m'inquiète de paraître vieux(vieille) et sans attrait. Je sens qu'il y a des changements permanents dans mon apparence et que ces changements me font paraître sans attrait. Je me sens laid(e) et répugnant(e).
5.	0 () 1 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne me sens pas particulièrement coupable. Je me sens souvent mauvais(e) ou indigne. Je me sens plutôt coupable. Je me sens mauvais(e) et indigne presque tout le temps. Je sens que je suis très mauvais(e) ou très indigne.	15.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je peux travailler pratiquement aussi bien qu'avant. J'ai besoin de faire des efforts supplémentaires pour commencer à faire quelque chose. Je ne travaille pas aussi bien qu'avant. J'ai besoin de me pousser fort pour faire quoi que ce soit. Je ne peux faire aucun travail.
6.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je n'ai pas l'impression d'être puni(e). J'ai l'impression que quelque chose de malheureux peut m'arriver. Je sens que je suis ou serai puni(e). Je sens que je mérite d'être puni(e). Je veux être puni(e).	16.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je peux dormir aussi bien que d'habitude. Je me réveille plus fatigué(e) que d'habitude. Je me réveille 1-2 heures plus tôt que d'habitude et j'ai de la difficulté à me rendormir. Je me réveille tôt chaque jour et je ne peux dormir plus de cinq heures.
7.	0 () 1 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne me sens pas déçu(e) de moi-même. Je suis déçu(e) de moi-même. Je ne m'aime pas. Je suis dégoûté(e) de moi-même. Je me hais.	17.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude. Je me fatigue plus facilement qu'avant. Je me fatigue à faire quoi que ce soit. Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit.
8.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne sens pas que je suis pire que les autres. Je me critique pour mes faiblesses et mes erreurs. Je me blâme pour mes fautes. Je me blâme pour tout ce qui m'arrive de mal.	18.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Mon appétit est aussi bon que d'habitude. Mon appétit n'est plus aussi bon que d'habitude. Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant. Je n'ai plus d'appétit du tout.
9.	0 () 1 () 2 () 2 () 3 () 3 ()	Je n'ai aucune idée de me faire du mal. J'ai des idées de me faire du mal mais je ne les mettrais pas à exécution. Je sens que je serais mieux mort(e). Je sens que ma famille serait mieux si j'étais mort(e). J'ai des plans définis pour un acte suicidaire. Je me tuerais si je le pouvais.	19.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je n'ai pas perdu beaucoup de poids (si j'en ai vraiment perdu dernièrement). J'ai perdu plus de 5 livres. J'ai perdu plus de 10 livres. J'ai perdu plus de 15 livres.
10.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne pleure pas plus que d'habitude. Je pleure plus maintenant qu'auparavant. Je pleure tout le temps maintenant. Je ne peux plus m'arrêter. Auparavant, j'étais capable de pleurer mais maintenant je ne peux pas pleurer du tout, même si je le veux.	20.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je ne suis pas plus préoccupé(e) de ma santé que d'habitude. Je suis préoccupé(e) par des maux ou des douleurs, ou des problèmes de digestion ou de constipation. Je suis tellement préoccupé(e) par ce que je ressens ou comment je me sens qu'il est difficile pour moi de penser à autre chose. Je pense seulement à ce que je ressens ou comment je me sens.
			21.	0 () 1 () 2 () 3 ()	Je n'ai noté aucun changement récent dans mon intérêt pour le sexe. Je suis moins intéressé(e) par le sexe qu'auparavant. Je suis beaucoup moins intéressé(e) par le sexe maintenant. J'ai complètement perdu mon intérêt pour le sexe.

ANNEXE G - Inventaire de Beck pour l'anxiété

INVENTAIRE DE BECK POUR L'ANXIÉTÉ

Nom : _____ Date : _____ Résultat : _____

Voici une liste de symptômes courants dus à l'anxiété. Veuillez lire chaque symptôme attentivement. Indiquez, en encerclant le chiffre approprié, à quel degré vous avez été affecté par chacun de ces symptômes *au cours de la dernière semaine*, aujourd'hui inclus.

Au cours des 7 derniers jours, j'ai été affecté(e) par...	Pas du tout	Un peu beaucoup	Modérément déplaisant mais	Beaucoup peine le
1. Sensations d'engourdissement ou de picotement	0	1	2	3
2. Bouffées de chaleur	0	1	2	3
3. «Jambes molles», tremblements dans les jambes	0	1	2	3
4. Incapacité de se détendre	0	1	2	3
5. Crainte que le pire ne survienne	0	1	2	3
6. Étourdissement ou vertige, désorientation	0	1	2	3
7. Battements cardiaques marqués ou rapides	0	1	2	3
8. Mal assuré(e), manque d'assurance dans mes mouvements	0	1	2	3
9. Terrifié(e)	0	1	2	3
10. Nervosité	0	1	2	3
11. Sensation d'étouffement	0	1	2	3
12. Tremblements des mains	0	1	2	3
13. Tremblements, chancelant(e)	0	1	2	3
14. Crainte de perdre le contrôle de soi	0	1	2	3
15. Respiration difficile	0	1	2	3
16. Peur de mourir	0	1	2	3
17. Sensation de peur, «avoir la frousse»	0	1	2	3
18. Indigestion ou malaise abdominal	0	1	2	3
19. Sensation de défaillance ou d'évanouissement	0	1	2	3
20. Rougeur du visage	0	1	2	3
21. Transpiration (non associée à la chaleur)	0	1	2	3

Utilisé par le Laboratoire d'Étude du Trauma

Traduction française : Mark Freeston (1989)

ANNEXE H - Échelle de dépression gériatrique

Échelle de dépression gériatrique (*Geriatric Depression Scale*)

Consignes : Encercler la réponse exprimant le mieux comment vous vous sentiez au cours de la semaine qui vient de passer.

1. Êtes-vous satisfait(e) de votre vie ?	Oui	Non
2. Avez-vous abandonné un grand nombre d'activités et d'intérêts ?	Oui	Non
3. Est-ce que vous sentez un vide dans votre vie ?	Oui	Non
4. Vous ennuyez-vous souvent ?	Oui	Non
5. Êtes-vous optimiste quand vous pensez à l'avenir ?	Oui	Non
6. Êtes-vous préoccupé(e) par des pensées dont vous n'arrivez pas à vous défaire ?	Oui	Non
7. Avez-vous la plupart du temps un bon moral ?	Oui	Non
8. Craignez-vous qu'il vous arrive quelque chose de grave ?	Oui	Non
9. Êtes-vous heureux (se) la plupart du temps ?	Oui	Non
10. Éprouvez-vous souvent un sentiment d'impuissance ?	Oui	Non
11. Vous sentez-vous souvent nerveux au point de ne pas pouvoir tenir en place ?	Oui	Non
12. Préférez-vous rester chez vous au lieu de sortir pour faire de nouvelles activités ?	Oui	Non
13. Êtes-vous souvent inquiet(e) au sujet de l'avenir ?	Oui	Non
14. Avez-vous l'impression d'avoir plus de problèmes de mémoire que la majorité des gens ?	Oui	Non
15. Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque ?	Oui	Non
16. Vous sentez-vous souvent triste ou déprimé(e) ?	Oui	Non
17. Avez-vous le sentiment d'être inutile ?	Oui	Non
18. Le passé vous préoccupe-t-il beaucoup ?	Oui	Non
19. Trouvez-vous que la vie est passionnante ?	Oui	Non
20. Avez-vous de la difficulté à entreprendre de nouveaux projets ?	Oui	Non
21. Vous sentez-vous plein(e) d'énergie ?	Oui	Non
22. Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?	Oui	Non
23. Pensez-vous que la plupart des gens vivent mieux que vous ?	Oui	Non
24. Vous mettez-vous souvent en colère pour un rien ?	Oui	Non
25. Avez-vous souvent envie de pleurer ?	Oui	Non
26. Avez-vous de la difficulté à vous concentrer ?	Oui	Non
27. Êtes-vous heureux (se) de vous lever le matin ?	Oui	Non
28. Préférez-vous éviter les rencontres sociales ?	Oui	Non
29. Prenez-vous facilement des décisions ?	Oui	Non
30. Vos pensées sont-elles aussi claires que par le passé ?	Oui	Non

ANNEXE I - Inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété

Inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété (State-Trait Anxiety Inventory - STAI)

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

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
1. Je me sens calme	1	2	3	4
2. Je me sens en sécurité	1	2	3	4
3. Je suis tendu (e)	1	2	3	4
4. Je me sens surmené (e)	1	2	3	4
5. Je me sens tranquille	1	2	3	4
6. Je me sens bouleversé (e)	1	2	3	4
7. Je suis préoccupé (e) par des malheurs possibles	1	2	3	4
8. Je me sens comblé (e)	1	2	3	4
9. Je me sens effrayé (e)	1	2	3	4
10. Je me sens à l'aise	1	2	3	4
11. Je me sens sûr (e) de moi	1	2	3	4
12. Je me sens nerveux (se)	1	2	3	4
13. Je me sens affolé (e)	1	2	3	4
14. Je me sens indécis (e)	1	2	3	4
15. Je suis détendu (e)	1	2	3	4
16. Je me sens satisfait (e)	1	2	3	4
17. Je suis préoccupé (e)	1	2	3	4
18. Je me sens tout mêlé (e)	1	2	3	4
19. Je sens que j'ai les nerfs solides	1	2	3	4
20. Je me sens bien	1	2	3	4

STAI TRAIT =

Inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété (suite)

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

	Presque jamais	Quelquefois	Souvent	Presque toujours
1. Je me sens bien	1	2	3	4
2. Je me sens nerveux (se) et agité (e)	1	2	3	4
3. Je me sens content (e) de moi	1	2	3	4
4. Je voudrais être aussi heureux (se) que les autres semblent l'être	1	2	3	4
5. J'ai l'impression d'être un(e) râté(e)	1	2	3	4
6. Je me sens reposé (e)	1	2	3	4
7. Je suis d'un grand calme	1	2	3	4
8. Je sens que les difficultés s'accumulent au point où je n'arrive pas à les surmonter	1	2	3	4
9. Je m'en fais trop pour les choses qui n'en valent pas la peine	1	2	3	4
10. Je suis heureux (se)	1	2	3	4
11. J'ai des pensées troublantes	1	2	3	4
12. Je manque de confiance en moi	1	2	3	4
13. Je me sens en sécurité	1	2	3	4
14. Prendre des décisions m'est facile	1	2	3	4
15. Je sens que je ne suis pas à la hauteur de la situation	1	2	3	4
16. Je suis satisfait (e)	1	2	3	4
17. Des idées sans importance me passent par la tête et me tracassent	1	2	3	4
18. Je prends les décisions tellement à cœur que je n'arrive pas à les chasser de mon esprit	1	2	3	4
19. Je suis une personne qui a les nerfs solides	1	2	3	4
20. Je deviens tendu(e) ou bouleversé(e) quand je songe à mes préoccupations et à mes intérêts récents	1	2	3	4

STAI ÉTAT =

ANNEXE J - Échelle de dramatisation à la douleur

Échelle de dramatisation à la douleur (Pain Catastrophizing Scale)

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

Consignes : Dans le présent questionnaire, nous vous demandons de décrire le genre de pensées et d'émotions que vous avez quand vous avez de la douleur. Vous trouverez ci-dessous treize énoncés décrivant différentes pensées et émotions qui peuvent être associées à la douleur. **Veillez indiquer, en tenant compte de l'échelle qui vous est proposée, à quel point vous avez ces pensées et émotions quand vous avez de la douleur.**

0	1	2	3	4
pas du tout	quelque peu	modérément	beaucoup	tout le temps

Quand j'ai de la douleur :

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