

Université de Montréal

Dépression majeure et douleur : deux problématique liées, mais à quel point ?

par

Simon Fortin-Fournier

Faculté de Médecine, Programme de Sciences biomédicales

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine
en vue de l'obtention du grade de Maître ès Science
en sciences biomédicales option psychiatrie

Mars, 2014

© Simon Fortin-Fournier 2014

Résumé

La dépression majeure et les douleurs chroniques sont deux problématiques distinctes, mais liées par une comorbidité élevée et un effet néfaste sur la qualité de vie des individus atteints. Ce mémoire est consacré aux liens qui les unissent et présente deux études. L'étude 1 évalue l'impact de la déplétion aiguë du tryptophane sur les mécanismes endogènes de freinage de la douleur chez des participants sains. L'étude 2 évalue l'intégrité des mécanismes endogènes de freinage de la douleur chez des patients souffrant de dépression majeure (DM) avant et après un traitement aux antidépresseurs à double action (Duloxétine ou Desvenlafaxine). Les données des patients de l'étude 2 sont aussi comparées à celles d'un groupe de sujets sains pour mieux comprendre l'effet de la DM sur les mécanismes endogènes de freinage de la douleur. L'étude 1 montre que la déplétion aiguë du tryptophane bloque les mécanismes endogènes de freinage de la douleur. L'étude 2 montre que les patients souffrant de DM ont une capacité de freinage de la douleur intacte, qui est réduite par l'administration de médicaments. En conclusion, les mécanismes de freinage de la douleur semblent affectés par la déplétion aiguë du tryptophane. Les participants en DM ont une capacité d'inhibition de la douleur préservée par rapport aux sujets sains et affectée suite à la prise du médicament. Ces résultats permettent d'envisager un écart théorique entre la DM et les douleurs chroniques.

Mots clés : dépression majeure, douleur, déplétion aiguë du tryptophane, sérotonine, duloxétine, desvenlafaxine, CIDN

Abstract

While major depression and chronic pain are distinct set of issues, they share high comorbidity rates and are both detrimental to those who suffer, affecting their quality of life. Based on two studies, this master's thesis centers on the relationships between these issues. A first study (1) evaluates the effect of acute tryptophan depletion on endogenic mechanisms of pain reduction. A second study (2) assesses the endogenic mechanisms of pain reduction of patients who suffer from major depressive disorders (MDD) before and after the intake of a dual action antidepressant (Duloxetine or Desvenlafaxine). In conclusion, study 1 shows that the acute tryptophan depletion inhibits the endogenic mechanisms of pain reduction. Study 2 shows that patients who suffer from MDD have intact pain reduction mechanisms that are reduced by the intake of medication. The results suggest a theoretical gap between notions of MDD and chronic pain.

Key words : Major Depressive Disorder, Pain, Acute Tryptophane Depletion, Serotonin, Duloxetine, Desvenlafaxine, DNIC

<u>Tables des matières</u>	
Résumé.....	p.i
Abstract.....	p.ii
Tables des matières.....	p.iii
Tableaux.....	p.vi
Figures.....	p.vii
Abréviations.....	p.viii
Remerciements.....	p.ix
Chapitre 1 : Introduction.....	p.1
Chapitre 2 : Contexte Théorique.....	p.3
2.1 : La Dépression majeure.....	p.3
2.1.1 : Historique du concept de dépression majeure.....	p.3
2.1.2 : Symptômes et diagnostic.....	p.3
2.1.3 : Prévalence.....	p.5
2.1.4 : Évolution de la Dépression majeure	p.5
2.1.5 : Les facteurs de risque de la dépression majeure.....	p.6
2.1.6 : Bases biologiques de la dépression.....	p.7
2.1.7 : Le traitement non-pharmacologique de la dépression.....	p.12
2.1.8 : Le traitement pharmacologique de la dépression.....	p.14
2.1.8.1 : L'efficacité des antidépresseurs.....	p.18
2.1.8.2 : Duloxétine.....	p.19
2.1.8.3 : Desvenlafaxine.....	p.20
2.2 : La douleur.....	p.20
2.2.1 : Définition.....	p.20
2.2.2 : La douleur: un mécanisme sain.....	p.22
2.2.3 : La douleur pathologique.....	p.22
2.2.4 : Les voies afférentes de la douleur.....	p.24
2.2.5 : La douleur: un phénomène dynamique.....	p.26
2.2.6 : Les mécanismes excitateurs : la sommation temporelle.....	p.26
2.2.7 : Les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur : au niveau de la moelle.....	p.27
2.2.8 : Les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur : au niveau du tronc cérébral.....	p.27
2.2.9 : Contrôle inhibiteur diffus nociceptif.....	p.28
2.2.10 : Les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur : au niveau cortico-limbique.....	p.29
2.2.11 : Les mécanismes endogènes de modulation de la douleur : du normal au pathologique.....	p.29
2.2.12 : Les principaux neurotransmetteurs impliqués dans les voies descendantes au niveau du tronc cérébral.....	p.30
2.2.13 : Sérotonine et douleur	p.31
2.2.14 : Noradrénaline et douleur.....	p.33
2.2.15 : Autre Définitions.....	p.34

2.3 : Douleur et dépression.....	p.34
2.3.1 : Prévalence de la douleur dans la dépression majeure.....	p.35
2.3.2 : Prévalence de la dépression dans la douleur chronique.....	p.36
2.3.3 : Douleur et dépression, un mélange explosif ?.....	p.36
2.3.4 : Hypothèses explicatives : de la douleur à la dépression.....	p.37
2.3.5 : Hypothèses explicatives : de la dépression à la douleur.....	p.39
2.3.6 : Hypothèses explicatives: dépression et douleur, une relation surestimée.....	p.42
2.3.7 : Douleur expérimentale et dépression majeure.....	p.42
2.4 : Déplétion aiguë du tryptophane.....	p.46
Chapitre 3 : Aspects méthodologiques.....	p.49
3.1 : Objectifs généraux.....	p.49
Chapitre 4 : Étude 1.....	p.50
4.1 : Titre.....	p.50
4.2 : But.....	p.50
4.3 : Hypothèse.....	p.50
4.4 : Méthode.....	p.51
4.4.1 : Participants.....	p.51
4.4.2 : Échelles de mesure.....	p.51
4.4.3 : Douleur expérimentale.....	p.53
4.4.4 : Préparation du breuvage protéiné.....	p.55
4.4.5 : Déroulement des séances expérimentales.....	p.56
4.4.6 : Dosage du tryptophane sanguin.....	p.59
4.4.7 : Statistiques.....	p.59
4.5 : Résultats.....	p.60
4.5.1 : Participants.....	p.60
4.5.2 : Déplétion du tryptophane : aspects pratiques.....	p.60
4.5.3 : Niveau du tryptophane sanguin.....	p.61
4.5.4 : Humeur.....	p.62
4.5.5 : Test des images émotionnelles.....	p.63
4.5.6 : Mesures psychophysiques de la douleur.....	p.64
4.5.7 : Efficacité du CIDN.....	p.65
4.6 : Discussion à propos des résultats de l'étude 1.....	p.67
4.6.1 : Analyse du tryptophane sanguin.....	p.67
4.6.2 : Résultats comportementaux : l'humeur.....	p.69
4.6.3 : Résultats comportementaux : La douleur.....	p.71
4.6.4 : Comparaison avec les résultats antérieurs.....	p.72
4.7 : Conclusion.....	p.76
4.8 : Force et limites de l'étude.....	p.76

Chapitre 5 : Étude 2.....	p.78
5.1 : Titre.....	p.78
5.2 : But.....	p.78
5.3 : Hypothèse.....	p.78
5.4 : Méthode.....	p.78
5.4.1 : Participants.....	p.79
5.4.2 : Détail des dévaluations.....	p.84
5.4.3 : Douleurs expérimentales chez les participants des Projets duloxétine et desvenlafaxine.....	p.84
5.4.4 : Statistiques.....	p.85
5.5 : Résultats de l'étude 2.....	p.86
5.5.1 : Participants.....	p.86
5.5.2 : Résultats des mesures de douleur au T0 comparés aux sujets sains.....	p.87
5.5.3 : Résultats des mesures de douleur et des questionnaires en début et en fin d'étude.....	p.88
5.5.4 : Résultats des tests de douleur expérimentale.....	p.90
5.5.5 : Efficacité du CIDN.....	p.91
5.6 : Discussion à propos des résultats de l'étude 2.....	p.93
5.6.1 : Participants.....	p.93
5.6.2 : Comparaison des données psychophysiques du début de l'étude avec les sujets sains.....	p.94
5.6.3 : L'effet des médicaments antidépresseurs sur l'humeur.....	p.99
5.6.4 : L'effet de la médication sur la douleur auto-rapportée et la dramatisation.....	p.100
5.6.5 : L'effet de la médication sur la douleur expérimentale.....	p.101
5.7 : Conclusion étude 2.....	p.103
5.8 : Forces et limites de l'étude.....	p.104
 Chapitre 6 : Discussion générale.....	 p.106
 Chapitre 7 : Conclusion générale.....	 p.108
 Chapitre 8 : Perspectives pour la recherche future.....	 p.109
 Bibliographie.....	 p.111

Tableaux

Tableau I: Les récepteurs de la sérotonine et leurs fonctions.....	p.8
Tableau II: Les familles de récepteurs noradrénergiques et leurs fonctions associées au niveau du système nerveux central.....	p.9
Tableau III : Seuil d'activation des fibres nociceptives au toucher et à la température.....	p.24
Tableau IV : Rôle des différents Récepteurs 5-HT dans la l'inhibition et l'excitation nociceptive descendant au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière...	p.32
Tableau V : Horaire des séances expérimentales.....	p.58
Tableau VI : données sociodémographiques étude 1.....	p.60
Tableau VII : Résultats du questionnaire POMS en fonction des conditions expérimentales.....	p.63
Tableau VIII : Valence émotionnelle (de 0 à 8) moyenne pour les séries d'images positives, neutres et négatives.....	p.64
Tableau IX : Résultats des données psychophysiques.....	p.64
Tableau X : Procédure expérimentale du Projet desvenlafaxine.....	p.81
Tableau XI : Procédure expérimentale du Projet duloxétine.....	p.83
Tableau XII : Données sociodémographiques étude 2.....	p.86
Tableau XIII : Comparaison entre les mesures de douleur des sujets sains et des patients déprimés.....	p.87
Tableau XIV : Les questionnaires auto- et hétéro-rapportés avant et après traitement.....	p.89
Tableau XV : Les échelles visuelles analogues.....	p.90
Tableau XVI : Résultats des mesures de douleur avant et après traitement.....	p.91

Figures

Figure 1 : Biosynthèse de la sérotonine (5-Hydroxytryptamine).....	p.47
Figure 2 : Dosage du Tryptophane sanguin.....	p.62
Figure 3 : Douleur inhibée en fonction des conditions expérimentales.....	p.72
Figure 4 : Douleur inhibée chez les sujets sains et le groupe de patients en DM.....	p.88
Figure 5 : Douleur inhibée en fonction du temps de mesure.....	p.92

Abréviations

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
BPI : brief pain inventory
BRVM : bulbe rostro-ventro-médian
CCA : cortex cingulé-anthérieur
CGI-S : échelle d'impression clinique globale volet gravité
CIDN : contrôle inhibiteur diffus nociceptif
COMT : Catechol-O-Methyl Transférase
DM : dépression majeure
Dpt : déplétion
HAMD : Hamilton depression rating scale
IASTA : l'inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété
IMAO : inhibiteur de la monoamine-oxydase
IRSN : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
Pb : placebo
PCS-CF : pain catastrophizing scale – canadien français
POMS : profil of mood state
SERT : transporteur de la sérotonine
SGP : substance grise para-aqueductale
SPD : symptômes physiques douloureux
TEP : tomographie par émission de positrons
TPH-1 : Tryptophane Hydroxylase-1
TPH-2 : Tryptophane Hydroxylase-2
VAS : échelle visuelle analogue

Remerciements

Je remercie chaleureusement Stéphane Potvin pour son soutien scientifique et personnel tout au long des différentes étapes qui ont mené ce mémoire. Je remercie aussi Dre Valérie Tourjman et son équipe qui m'ont permis de faire de la recherche parmi eux. Finalement, je remercie Sylvie, Philippe, Michèle et Marie-Philip pour leur aide précieuse.

Chapitre 1 : Introduction

La dépression majeure (DM) et la douleur sont deux problématiques distinctes, mais liées par une comorbidité élevée (Bair, Robinson, Katon, & Kroenke, 2003) et un effet néfaste sur la qualité de vie des individus atteints (Demyttenaere et coll., 2006). Nous savons que les patients atteints de douleur chronique souffrent souvent de dépression, ce qui complique leur prise en charge (Miller & Cano, 2009). Nous savons aussi que la DM est régulièrement accompagnée de symptômes somatiques douloureux (Bair et coll., 2003). La présence de ces symptômes est d'ailleurs le signe d'un pronostic plus sombre (Ang et coll., 2009). Le lien unissant la douleur et la DM est donc un sujet de recherche important dans le domaine de la psychiatrie depuis plusieurs années. D'un point de vue épidémiologique, les chercheurs tentent de comprendre l'importance du lien entre les deux problématiques et le coût social qu'elles entraînent. D'un point de vue fondamental, la recherche s'applique à découvrir les liens entre la douleur et la dépression. Cette recherche est menée sur plusieurs fronts puisqu'elle traite de concepts psychologiques, comme la dramatisation de la douleur, et neurobiologiques, comme l'implication des voies monoaminergiques au cerveau. D'un point de vue clinique, la recherche se concentre notamment sur les traitements pharmacologiques de la DM et de la douleur en ciblant surtout les voies monoaminergiques au cerveau. Les deux études présentées dans ce mémoire se situent à la frontière entre la recherche fondamentale et la recherche clinique. Ensemble, ces études tentent de répondre à trois questions suscitant déjà la controverse dans la littérature scientifique. Dans un premier temps, nous tenterons d'établir quel est le rôle exact de la sérotonine dans les systèmes d'inhibition de la douleur chez l'être humain. Dans un deuxième temps, nous étudierons la vivacité des

systèmes endogènes d'inhibition de la douleur chez des participants déprimés non médicamenteux, afin de mieux comprendre la présence des symptômes somatiques douloureux en DM. Finalement, nous étudierons l'effet du traitement aux antidépresseurs de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinephrine sur les symptômes de dépression, sur les symptômes somatiques douloureux et sur les systèmes endogènes d'inhibition de la douleur. Les résultats des expériences présentées dans ce mémoire permettront d'alimenter la recherche sur ce thème et d'offrir certaines réponses à des questions toujours pendantes dans la littérature.

Nous traiterons d'abord en détail du concept de dépression et de douleur, puis des éléments liant douleur et dépression. Nous présenterons ensuite en détail les études, « L'influence de la déplétion du tryptophane sur les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur: une étude expérimentale chez des sujets sains » et « Évaluation de la douleur expérimentale chez des participants atteints de DM, avant et après un traitement à la duloxétine ou à la desvenlafaxine », et leurs résultats. Finalement, nous discuterons de la signification et de la portée de ces résultats pour la science plus fondamentale et clinique.

Chapitre 2 : Contexte théorique

2.1 : La Dépression majeure

2.1.1 : Historique du concept de dépression majeure

La conception actuelle de la dépression commence à prendre forme au 19^e siècle avec l'idée que les fonctions mentales peuvent être divisibles (Berrios, 1988). Les fonctions intellectuelles et émotionnelles pourraient donc être atteintes chacune d'un trouble distinct. C'est avec Guislain et Griesingner, en 1833, que l'on distingue le (ou les) trouble de l'humeur comme une pathologie particulière (Lantéri-Laura, 2003). On parle alors de « douleur morale », ou encore, d'un « découragement des sentiments extrêmement pénible en raison de son obscurité ». Il est intéressant d'ajouter que John Haslam (1809), cité par Berrios (1988), faisait référence à la mélancolie, comprise aujourd'hui comme un type spécifique de la dépression, un trouble affectant « l'intensité des idées ». Dans l'état pathologique, les idées seraient plus persistantes et davantage récurrentes. Cette description correspond aujourd'hui aux symptômes cognitifs de la dépression comme la rumination et les biais cognitifs. C'est vers 1860 que le terme dépression fait son entrée dans le vocabulaire médical (Berrios, 1988). En 1885, elle est définie comme un état inverse de l'excitation, pouvant aller du manque de concentration à la paralysie générale.

2.1.2 : Symptômes et diagnostic

Aujourd'hui, la dépression est décrite comme une affection de l'humeur se caractérisant par des symptômes émotionnels tels la tristesse ou un sentiment de perte (Belmaker & Agam, 2008). Un peu comme le faisait Haslam en 1809, on reconnaît aussi l'importance

des symptômes somatiques et cognitifs liés à la dépression comme les difficultés de concentration, le manque d'énergie, le ralentissement psychomoteur et même la douleur (Callahan et coll., 2005). Ces symptômes somatiques peuvent s'avérer aussi débilissants que ceux expérimentés dans d'autres troubles médicaux chroniques, comme le diabète (Wells et coll., 1989).

Le DMS-IV-TR propose une série de critères diagnostics permettant d'attester qu'un individu souffre de DM. Tout d'abord, l'individu doit présenter depuis au moins deux semaines une humeur dépressive, caractérisée par un sentiment de vide, de perte ou de tristesse, et/ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour des activités autrefois stimulantes (APA, 2000). L'individu doit aussi satisfaire à au moins quatre des sept autres critères, soit : une augmentation ou une diminution de l'appétit et ses effets conséquents sur le poids corporel, l'insomnie ou l'hypersomnie, l'agitation ou le ralentissement psychomoteur, la fatigue ou le manque d'énergie, un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive, des difficultés de concentration ou des pensées de mort, telles les idées suicidaires (APA, 2000; King et coll., 2008). Tous ces symptômes doivent mener à une douleur cliniquement significative ayant des conséquences fonctionnelles concrètes.

Il est aussi indiqué d'exclure du diagnostic les individus dont les symptômes seraient dus à une affection médicale, à une substance, ou à un deuil récent. Il faut toutefois noter que la validité de ce dernier critère est remise en cause (Zisook, Shear, & Kendler, 2007). Ainsi, le DSM-5 à paraître prochainement permettrait de diagnostiquer des individus vivant un deuil récent s'ils expérimentent d'importants symptômes de dépression (Wakefield, 2013).

2.1.3 : Prévalence

La DM est un trouble mental commun dans les communautés. Au Canada, le taux de prévalence est de 12,2 à vie et de 4,8% pour les 12 derniers mois (Patten et coll., 2006). Ce taux de prévalence est semblable à celui d'autres pays industrialisés comme les États-Unis, soit de 13,2% à vie et de 5,2% durant les 12 derniers mois (Hasin, Goodwin, Stinson, & Grant, 2005). De façon générale, ce trouble touche autant les garçons que les filles, mais dès la puberté, ce ratio change à un homme atteint pour deux femmes (APA, 2000).

2.1.4 : Évolution de la dépression majeure

Le diagnostic d'un épisode de DM demeure relativement stable dans le temps (Salvatore et coll., 2009), c'est-à-dire que les individus atteints auront tendance à expérimenter les mêmes symptômes pendant des mois, voire des années. C'est l'intensité de ces symptômes qui aura tendance à diminuer avec le passage du temps (Judd et coll., 1998; Minor, Champion, & Gotlib, 2005). La DM est aussi un trouble à très grande récurrence qui peut, chez certains patients, devenir chronique. Environ 80% des patients atteints d'un épisode de DM en vivront au moins un deuxième au cours de leur vie. Certains patients, environ 10%, ressentiront encore des symptômes de dépression 5 ans après le déclenchement d'un premier épisode, alors que 5% d'entre eux pourront ressentir des symptômes durant plus de 15 ans. Finalement, plusieurs individus atteints de DM ressentiront des symptômes résiduels même lorsqu'ils seront considérés en rémission. Ils seront alors particulièrement à risque de rechute (Solvason & Schatzberg, 2008).

Les patients atteints de DM ayant vécu moins d'adversité infantile, ayant moins de

symptômes somatiques et expérimentant des symptômes plus légers auront les meilleures chances d'évoluer vers la rémission (Rhebergen et coll., 2012). Par contre, ceux travaillant de longues heures, ayant des symptômes plus sévères ou des attitudes sociales défavorables auront tendance à évoluer vers des symptômes aggravés ou la chronicité (Gadelrab et coll., 2010; Wang, Patten, Currie, Sareen, & Schmitz, 2012). Finalement, il est établi que plus la dépression est traitée tardivement, plus les symptômes seront sévères et la probabilité de comorbidité avec d'autres troubles de l'axe I importante (Altamura, Dell'Osso, Mundo, & Dell'Osso, 2007).

2.1.5 : Les facteurs de risque de la dépression majeure

Il est estimé qu'un tiers des risques de vivre la DM est attribuable au bagage génétique (37%) et deux tiers à des facteurs environnementaux (Belmaker & Agam, 2008; Saveanu & Nemeroff, 2012). Plusieurs facteurs environnementaux ont été clairement associés à la dépression. Une histoire d'adversité à l'enfance, c'est-à-dire les sévices sexuels précoces, la victimisation à l'école et un style parental contrôlant et peu aimant, prédisposerait à développer la DM (Parker & Parker, 2008; Saveanu & Nemeroff, 2012). Des stressseurs importants à l'âge adulte peuvent aussi mener au déclenchement d'un épisode de dépression, incluant un statut économique faible, la perte d'un emploi, la perte d'un proche, le manque de soutien social et l'importance de la charge sociale (c.-à-d. monoparentalité, s'occuper d'un proche malade, etc.) (APA, 2000; Parker & Parker, 2008). Depuis peu, le lien entre certains facteurs médicaux et la dépression s'est aussi clarifié. On note qu'être atteint d'une maladie inflammatoire chronique, comme le diabète, ou de problèmes cardiaques, influence à la hausse les probabilités de développer

un épisode de dépression (Saveanu & Nemeroff, 2012).

2.1.6 : Bases biologiques de la dépression

Aucun mécanisme biologique connu ne décrit clairement et fidèlement la pathophysiologie de la DM (Belmaker & Agam, 2008). Plusieurs théories posent toutefois des bases explicatives.

La théorie monoaminergique stipule que la dépression est caractérisée par une baisse de la transmission sérotoninergique et noradrénergique au niveau du cerveau (Belmaker & Agam, 2008). Elle est née de l'observation que les médicaments antidépresseurs affectent tous les systèmes monoaminergiques.

Le système sérotoninergique est un système complexe influençant une grande diversité de fonctions cérébrales. Tous les noyaux cellulaires sérotoninergiques sont situés au niveau du tronc cérébral et projettent leurs axones vers une panoplie d'autres aires du système nerveux central. Les noyaux sérotoninergiques supérieurs sont les noyaux caudés linéaires, les noyaux raphé médians, les noyaux du « pontis centralis oralis » et les noyaux raphé dorsaux. Ces structures du mésencéphale projettent vers les noyaux gris centraux, l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal (Jacobs & Azmitia, 1992). Ces connexions ascendantes sont responsables des effets de la sérotonine sur une panoplie de fonctions comme le sommeil, le rythme circadien (Ursin, 2002), l'humeur, la cognition (Jacobs & Azmitia, 1992), l'appétit, les comportements sexuels et d'agression, la réactivité sensorimotrice et la sensibilité à la douleur (Lucki, 1998). Les noyaux sérotoninergiques inférieurs situés dans le tronc cérébral sont les noyaux raphé obscurus, raphé pallidus, raphé magnus, les noyaux réticulés intermédiaires et des

neurones de la médulla ventrolatérale (Jacobs & Azmitia, 1992). Ces noyaux projettent vers le cervelet et la moelle épinière et agissent, entre autres, sur la perception de la douleur. La neurotransmission sérotoninergique est fort complexe, car la sérotonine se lie à 12 récepteurs. Le tableau I ci-dessous présente la liste de ces récepteurs et de leurs fonctions associées.

Tableau I: Les récepteurs de la sérotonine et leurs fonctions

Récepteur	Effets
5-HT1A	Autorécepteur inhibiteur. Son activation réduit la transmission du neurone sérotoninergique. Responsable de l'habituation aux antidépresseurs.
5-HT1B	Auto et hétéro récepteur inhibiteur. S'il est activé lorsqu'autorécepteur, il réduit la transmission de sérotonine. S'il est activé comme hétérorécepteur, il a une action antidépresseur.
5-HT1D 5-HT1E 5-HT1F	Lien moins clair avec la dépression.
5-HT2A	Hétérorécepteur généralement excitateur. Plusieurs antipsychotiques et antidépresseurs atypiques s'y lient. Activé, il cause de l'agitation mentale, de l'anxiété et des attaques de panique. Lier aux problèmes sexuels communs aux antidépresseurs.
5-HT2B	Très peu présent au cerveau. L'agoniste 5-HT2B pourrait avoir un effet antidépresseur.
5-HT2C	Excitateur d'interneurones GABAergique. L'agoniste 5-HT2C pourrait avoir un effet antidépresseur. Très lié à la libération tonique de dopamine. Lier aux problèmes sexuels lier aux antidépresseurs.
5-HT3	Le seul récepteur 5-HT à être un canal ionique. Est responsable d'effets gastro-intestinaux indésirables des antidépresseurs. De nouvelles molécules avec un effet antagoniste 5-HT3 pourraient avoir un effet antidépresseur.
5-HT4	Serait lié au maintien de la transmission sérotoninergique malgré le blockage du transporteur (SERT). Aurait un rôle dans la neuroplasticité au niveau de l'hippocampe.
5-HT6	Rôle dans l'apprentissage et la mémoire. De façon contradictoire, les antagonistes et agonistes 5-HT6 auraient des effets antidépresseurs.
5-HT7	Impliqué dans le rythme circadien, le sommeil et l'humeur. Plusieurs antidépresseurs ont une affinité avec le récepteur. Pourrait être une cible thérapeutique intéressante, mais actuellement peu exploitée.

(Artigas, 2013; Stahl, 2008)

La noradrénaline est aussi un neurotransmetteur très répandu dans le système nerveux central. Cependant, les corps cellulaires des neurones noradrénergiques que contient le cerveau sont à peu près tous concentrés au niveau du locus cœruleus, au niveau du tronc cérébral. Ce sont les projections de ces neurones qui innervent ensuite à peu près toutes les aires cérébrales, à l'exception des noyaux gris centraux : le tronc cérébral, le diencephale, le cervelet, le cortex. La noradrénaline est reconnue pour son effet sur la vigilance, l'attention et sur le cycle éveil-sommeil. On note aussi son influence neuromodulatrice sur l'acuité sensorielle et sur la consolidation de la mémoire. Son effet sur la plasticité synaptique des neurones glutamatergiques, notamment au niveau de l'hippocampe, serait également central dans le processus de la mémoire (Sara 2009). La noradrénaline se lie aux récepteurs α et β , dont les fonctions sont résumées dans le Tableau II ci-dessous.

Tableau II: Les familles de récepteurs noradrénergiques et leurs fonctions associées au niveau du système nerveux central

Famille de récepteur	Effets
α -1	Hétérorécepteur postsynaptique. Facilite le relâchement tonique de la sérotonine. Augmente l'excitabilité des neurones touchés. Jouerait un rôle dans l'attention, la pression sanguine, la sensation de satiété et la prise de poids.
α -2	A un rôle inhibiteur de la transmission de sérotonine et de noradrénaline. Lorsque suractivé, il entraîne une baisse marquée de la transmission de noradrénaline au cerveau, particulièrement au niveau de l'hippocampe. Ce processus mènerait à une hausse de symptômes de dépression.
β	Aurait un effet sur la consolidation de la mémoire. Par contre son action au niveau de l'humeur demeure nébuleuse. Sa sous-régulation serait un signe de réussite du traitement antidépresseur

(Bylund, 2007; Elhwuegi, 2004 ; Wozniak, Schramm, & Limbird, 2000)

Les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques ont donc une influence importante sur des fonctions cérébrales telles que l'humeur et l'attention (Brodie & Shore, 1957); d'où leur possible implication dans la pathophysiologie de la DM. La mise à l'épreuve de cette hypothèse a toutefois été entravée par le fait qu'aucune méthode expérimentale ne permet de connaître l'état exact de la transmission sérotoninergique et noradrénergique chez les humains atteints de DM (Savitz & Drevets, 2013). Il est d'ailleurs intéressant de constater que très peu d'études étayent de façon claire la théorie monoaminergique de la dépression. Cette considération est d'autant plus frappante qu'une quantité phénoménale d'études se basent sur cette théorie.

Il est possible de mettre à l'épreuve l'hypothèse monoaminergique de la dépression grâce à l'imagerie par émission de positrons (TEP) et d'autres méthodes d'analyses biochimiques permettant de mesurer la quantité de monoamines disponibles au niveau du cerveau. Dans une récente revue de la littérature relatant les résultats obtenus à l'aide de la PET, Savitz et Drevet (2013) postulent que l'hyperactivité du transporteur de la sérotonine et la baisse d'activité du récepteur 5-HT_{1A} de la sérotonine seraient liées à une baisse de la sérotonine disponible au cerveau. D'autres études montrent une baisse de la sérotonine dans le plasma sanguin (Paul-Savoie et coll., 2011) et une réduction des métabolites de la sérotonine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de participants déprimés, décédés à cause d'une tentative de suicide (Mann et coll., 1996). Toutefois, les résultats des deux dernières études sont équivoques puisque la sérotonine n'a pas les mêmes fonctions au niveau périphérique qu'au niveau du cerveau et que la sélection de sujets morts par suicide pose un biais évident. D'autres auteurs n'ont d'ailleurs pas observé de différence entre les métabolites de la sérotonine du LCR

de sujets souffrant de DM n'ayant pas fait de tentative de suicide et de sujets sains n'ayant pas commis de tentative de suicide (Hou, Jia, Liu, & Li, 2006). En ce qui concerne la noradrénaline, aucun consensus ne se dégage des études sur ces métabolites, qu'ils soient mesurés dans l'urine, le plasma ou le LCR de sujets déprimés (Delgado & Moreno, 2000). Toutefois, la densité augmentée des récepteurs de la noradrénaline β sur la membrane cellulaire de neurones du cortex frontal de victimes de suicide laisse croire à une quantité réduite de neurotransmetteurs entraînant la régulation positive du récepteur (Leonard, 1997).

Il faut toutefois considérer que la transmission sérotoninergique et la transmission noradrénergique au cerveau forment des cibles thérapeutiques intéressantes et largement exploitées avec succès dans le traitement de la dépression (Belmaker & Agam, 2008). Cependant, les anomalies observées ou supposées de ces neurotransmetteurs pourraient bien être une conséquence de la dépression plutôt que sa cause.

Plusieurs études d'association génétique ont été menées afin de trouver un polymorphisme génétique responsable de l'apparition du trouble. Le gène du transporteur de la sérotonine, la molécule responsable de la recapture de la sérotonine au niveau du cerveau, s'avère potentiellement un bon candidat. L'expression d'une ou deux copies de l'allèle court de ce gène dans le génome prédispose à développer la DM ou un autre trouble intériorisé (Belmaker & Agam, 2008). On note aussi une sensibilité accrue aux stressseurs de l'environnement, puisque le porteur d'un ou deux allèles courts développera plus de symptômes de dépression même s'il vit moins de stressseurs que celui qui est porteur de deux allèles longs.

D'autres théories fournissent aussi une explication sur l'origine biologique de la dépression. Tout d'abord, plusieurs études ont permis d'établir un lien entre la dépression et le dérèglement de l'axe du stress, soit l'axe hypothalamo-pituitosurrénalien (APA, 2000; Belmaker & Agam, 2008). Il est aussi possible d'établir un lien entre la dysfonction de l'axe du stress et d'autres troubles psychiatriques (King et coll., 2008). Ces mêmes auteurs font toutefois remarquer qu'au fond, il n'est pas étonnant de constater que plusieurs problématiques en psychiatrie impliquent, d'une façon ou d'une autre, un stress extrême. Ensuite, il a été possible d'identifier des aires cérébrales spécifiques ayant une activité inadéquate chez les individus déprimés, incluant le cortex cingulaire antérieur et l'amygdale, qui sont des régions jouant un rôle clé dans le traitement émotionnel (Bair et coll., 2003). Cette activité serait d'ailleurs modulée par l'efficacité du traitement de la dépression (Belmaker & Agam, 2008). Finalement, la neuroplasticité jouerait un rôle central dans la pathophysiologie de la dépression (Pittenger & Duman, 2008). Cette hypothèse met en relation les déficiences observées dans la transmission de la sérotonine et de la noradrénaline avec le dérèglement de l'axe HPA, l'expression de certains gènes et la surrégulation de plusieurs molécules pro-inflammatoires. Elle s'avère toutefois de plus en plus complexe à tester scientifiquement, ce qui représente une limite importante (Belmaker & Agam, 2008).

2.1.7 : Le traitement non-pharmacologique de la dépression

Plusieurs alternatives de traitement de la DM ne faisant pas appel à des médicaments existent et ont été validées par des essais cliniques. Tout d'abord, il est établi que les thérapies cognitivo-comportementales offrent un traitement plus efficace qu'un

antidépresseur pris seul (Gloaguen, Cottraux, Cucherat, & Blackburn, 1998). Une méta-analyse plus récente conclut que l'addition d'une thérapie cognitive à un traitement médicamenteux constitue probablement la meilleure alternative de traitement de la dépression actuellement disponible (Khan, Faucett, Lichtenberg, Kirsch, & Brown, 2012). Les psychothérapies adoptant une approche cognitive visent à donner des outils aux personnes déprimées afin qu'elles gèrent mieux leurs biais cognitifs négatifs et leur tendance à la rumination d'idées négatives (King et coll., 2008). En améliorant la perception du monde et en diminuant la récurrence des idées négatives, la thérapie cognitive vise à améliorer l'humeur de façon durable.

Par ailleurs, d'autres types de traitement sont aussi disponibles et efficaces. L'acupuncture seule serait considérée comme un aussi bon traitement que les antidépresseurs pris seuls (Zhang, Chen, Yip, Ng, & Wong, 2010). L'acupuncture aurait toutefois moins d'effets secondaires. Certains traitements de médecine alternative, notamment les Omega-3, seraient aussi d'une efficacité similaire aux antidépresseurs avec, encore une fois, moins d'effets secondaires (Freeman et coll., 2010). L'activité physique, lorsque pratiquée en parallèle à un traitement pharmacologique, permet aussi d'accroître de façon importante le succès thérapeutique, surtout chez une clientèle masculine (Trivedi et coll., 2011). Finalement, une psychothérapie utilisant à la fois l'approche cognitive et un entraînement à la méditation «en pleine conscience», utilisée avec ou sans antidépresseurs, donne aussi de bons résultats, particulièrement chez les patients étant à leur troisième épisode de dépression ou plus. (Piet & Hougaard, 2011).

2.1.8 : Le traitement pharmacologique de la dépression

Plusieurs classes de médicaments antidépresseurs sont présentement disponibles. Malgré les différences entre les différentes molécules couramment utilisées dans le traitement de la dépression, une similitude demeure: tous ces médicaments agissent principalement sur le système monoaminergique (sérotonine, noradrénaline et/ou dopamine).

La monoamine-oxydase est une enzyme naturellement présente sur la surface des mitochondries. Dans le neurone, elle dégrade une partie de la sérotonine, de la noradrénaline ou de la dopamine recaptée. Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) réduisent l'activité de l'enzyme, ce qui permet une augmentation des neurotransmetteurs disponibles dans le neurone. Comme la monoamine-oxydase est non seulement présente au cerveau, mais aussi largement présente dans le reste du corps, la prise d'IMAO entraîne un grand nombre d'effets secondaires, tels que l'insomnie, l'agitation et l'hypotension. On note aussi que les IMAO entraînent d'importantes restrictions alimentaires et que les possibilités d'interactions pharmacologiques potentiellement mortelles ne sont pas négligeables (Papakostas & Fava, 2008). C'est donc dire que malgré leur efficacité établie, les IMAO ne sont que peu prescrits.

Les antidépresseurs de type tricyclique forment aussi une classe de médicaments dite «classique». Ces molécules aux mécanismes d'action très hétérogènes inhibent généralement la recapture de la noradrénaline et, dans une moindre mesure, de la sérotonine, à l'exception de la clomipramine qui a un effet très marqué sur la recapture

de la sérotonine. L'inhibition de la recapture du neurotransmetteur permet d'augmenter la quantité de neurotransmetteurs présents dans la fente synaptique. Il faut toutefois noter que les tricycliques peuvent avoir un effet inhibiteur sur les récepteurs H-1 de l'histamine, les récepteurs α -1 de la noradrénaline et les récepteurs cholinergiques muscariniques M1. Ils bloquent aussi partiellement des canaux sodiques, potassiques et calciques (Papakostas & Fava, 2008). La multiplication des cibles d'action de ces médicaments est toutefois responsable de son lot d'effets secondaires. L'effet antihistaminique cause la sédation et le gain de poids. Le blocage des récepteurs M1 cause la sécheresse buccale, la vision brouillée, la rétention urinaire et la constipation. Le blocage des récepteurs α -1 cause l'hypotension orthostatique et des vertiges. Finalement, leurs effets sur les canaux sodiques et potassiques peuvent causer des troubles cardiaques et, en cas de surdose, causer la mort (Stahl, 2008). Malgré l'efficacité thérapeutique des tricycliques, tant pour le traitement de la dépression que pour celui de la douleur, ces médicaments ne sont plus les plus prescrits à cause de leurs effets secondaires.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) forment la classe d'antidépresseurs les plus courants. Leur commercialisation au cours des années 80 a littéralement transformé la psychopharmacologie. Dans le monde, il se prescrit un ISRS toutes les 6 secondes (Stahl, 2008). Les ISRS actuellement disponibles sont le fluoxétine, le sertraline, le paroxétine, le fluvoxamine, le citalopram et l'escitalopram. Ces médicaments sont considérés comme plus sélectifs que leurs prédécesseurs, puisqu'ils inhibent principalement la recapture de la sérotonine, ayant pour effet d'augmenter sa disponibilité dans la fente synaptique. Certains ISRS ont tout de même un effet modéré

sur la noradrénaline, la dopamine ou l'acétylcholine (Papakostas & Fava, 2008). Les effets secondaires de ces médicaments sont relativement limités : maux de tête, insomnie/sédation, nausée, tremblement, vertige, dysfonction sexuelle et gain pondéral (Papakostas & Fava, 2008). Cela permet donc leur utilisation à grande échelle et dans une variété de situations cliniques complexes. Ces médicaments sont donc considérés comme un avantageux compromis entre l'efficacité et les effets secondaires.

La dernière grande classe d'antidépresseurs comprend une série de molécules qui inhibent à la fois la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine et de noradrénaline (IRSN) ou antidépresseurs à double action. En plus de leurs effets primaires, ces molécules sont reconnues pour avoir un effet indirect non négligeable sur la libération de dopamine au niveau préfrontal, étant donné que la recapture de la dopamine est principalement assurée par le transporteur de la norépinephrine dans cette région du cerveau (Stahl, 2008). Certains affirment donc que ce sont des molécules à deux mécanismes d'action et demi (Stahl, 2008). Les IRSN se distinguent des tricycliques par leurs mécanismes d'action plus sélectifs, sans effet sur les récepteurs histaminiques H-1, cholinergiques M-1 et adrénergiques α -1, mais aussi par le fait que leurs effets sur la sérotonine soient plus importants que leurs effets sur la noradrénaline (Papakostas & Fava, 2008). Cette classe d'antidépresseurs est à la fois utilisée en première ligne et comme alternative à un premier traitement inefficace (Stahl, 2008). Il s'agit aussi de molécules indiquées pour le traitement de la douleur, de la dépression avec symptômes somatiques douloureux et de la dépression en comorbidité avec un trouble du déficit de l'attention (Papakostas &

Fava, 2008). Finalement, ces médicaments présentent un profil d'effets secondaires très semblables au profil des ISRS.

D'autres médicaments antidépresseurs existent avec différents mécanismes d'action. Le réboxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de noradrénaline non commercialisé en Amérique du Nord. Certaines études permettent de penser que son efficacité serait similaire à celle des ISRS et du venlafaxine (Papakostas & Fava 2008), mais cette conclusion est contestée (Cipriani et coll., 2009). Son profil d'effet secondaire est légèrement différent puisqu'il comprend des symptômes comme des nausées, la bouche sèche, l'insomnie et des maux de tête, tout en causant moins de dysfonctions sexuelles. Le bupropion est a priori un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Cependant, son mécanisme d'action reste encore mal compris (Papakostas & Fava, 2008). Même si son action antidépresseur est connue, ce médicament est rarement utilisé en première ligne, sauf comme aide à l'abandon du tabagisme (Jorenby et coll., 1999). Dans la DM, il est plutôt utilisé en synergie avec un ISRS pour une efficacité maximale (Stahl 2008). Finalement, le mirtazapine est un antagoniste des autorécepteurs adrénergiques α -2. Cette action produit une augmentation de l'activité sérotoninergique et noradrénergique au niveau du cerveau en plus d'agir sur certains indicateurs immunitaires. Ce médicament est considéré comme efficace dans le traitement de la DM et possède un profil d'effet secondaire unique. Il cause principalement un gain de poids, la sédation et l'hypotension. Cependant, son effet sur les fonctions sexuelles semble peu perturbateur, ce qui en fait une intéressante alternative aux ISRS (Papakostas & Fava, 2008).

2.1.8.1 : L'efficacité des antidépresseurs

L'efficacité et l'usage des médicaments antidépresseurs font l'objet de débats. Dans une méta-analyse récente, combinant des essais cliniques tant publiés que non publiés obtenus via la Food and Drug Administration américaine (106 études, 13 802 participants), les chercheurs ont comparé l'efficacité de plusieurs traitements de la dépression. Le traitement médicamenteux apparaît comme plus efficace que la psychothérapie, les traitements de médecine alternative et le placebo. Par contre, les différences étaient si petites que les chercheurs ont convenu que le plus important était d'impliquer les patients déprimés dans un processus de thérapie, quel qu'il soit (Khan et coll., 2012). Kirsch et ses collaborateurs (2008), grâce à une méthode semblable (47 études, 5 133), arrivent à la conclusion que les antidépresseurs ne sont utiles que dans les cas de dépression les plus lourds, ayant déjà tenté un traitement alternatif. Par la suite, Vohringer et Ghaemi (2011) ré analyseront les données de Kirsch et coll. (2008) et concluront que les médicaments sont utiles dans les cas de dépression sévère et modérée, mais pas dans les cas de dépression légère.

Parmi les antidépresseurs, certains seraient plus efficaces que d'autres. Dans une étude datant de la fin des années 90 où l'efficacité de molécules couramment utilisées à l'époque (IMAO, tricycliques, ISRS) a été comparée, les auteurs conclurent que la classe de médicaments la plus efficace serait les IMAO, suivie par les tricycliques, puis par les ISRS (Parker, Roy, Wilhelm, & Mitchell, 2001). Dans une revue de la littérature, Thase (2003) avance qu'en fait, ce serait trois médicaments de la classe des tricycliques qui seraient les plus efficaces (clomiprazine, amitriptyline et imipramine) parmi ceux étudiés à l'époque (IMAO, tricycliques, ISRS). Finalement, une méta-analyse comprenant

117 études et 25 928 participants comparant 12 médicaments de nouvelle génération (ISRS, IRSN et atypique) quant à leur efficacité et leur acceptabilité, montre que le mirtazapine (atypique), l'escitalopram (ISRS), le venlafaxine (IRSN) et le sertraline (ISRS) seraient les plus efficaces (Cipriani et coll., 2009). Les mieux tolérés seraient l'escitalopram, le sertaline, le bupropion (atypique) et le citalopram (ISRS). De plus, le reboxetine (atypique) serait à éviter comme traitement de première ligne. Il faut cependant ajouter que cette méta-analyse emploie une méthode de comparaison mixte où l'efficacité et l'acceptabilité des molécules concernées sont comparées pour les huit premières semaines de traitement seulement.

2.1.8.2 : Duloxétine

La duloxétine est un antidépresseur appartenant à la famille des IRSN. Elle est reconnue comme un médicament bien toléré et efficace dans le traitement de la DM (Torres-Sanchez, Perez-Caballero, Mico, Elorza, & Berrocoso, 2012). À ce titre, elle est considérée comme équivalent ou légèrement supérieur à la paroxétine et équivalent à la fluoxétine, des ISRS (Cipriani et coll., 2009; Detke et coll., 2004; Eckert & Lancon, 2006). La duloxétine se distingue toutefois des ISRS puisque son utilisation est indiquée dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique (particulièrement si elle est d'origine diabétique), le traitement de la fibromyalgie (Bril et coll., 2011) et dans le traitement de la dépression accompagnée de douleur (Brannan et coll., 2005). Chez les patients déprimés ayant des maux de dos, le taux de réponse pour les symptômes douloureux est de 90% lorsque les symptômes de dépression diminuent aussi (diminution ou réponse) (Karp et coll., 2010). Une étude en imagerie par résonance

magnétique a aussi montré que des patients ayant reçu le médicament ont une réponse cérébrale diminuée à la douleur expérimentale (Lopez-Sola et coll., 2010). Cependant, l'effet analgésique du médicament demeure modeste (Stahl, 2008). Finalement, ses effets secondaires sont similaires aux autres IRSN, à l'exception qu'il peut mener à une hausse de la tension artérielle.

2.1.8.3 : Desvenlafaxine

La desvenlafaxine est aussi un antidépresseur de type IRSN. Ce médicament est un métabolite actif du venlafaxine, l'un des médicaments récents ayant la meilleure efficacité (Cipriani et coll., 2009). Il a donc un profil similaire à celui-ci, tout en étant moins exigeant sur les voies métaboliques (Stahl, 2008 ; Preskorn et coll., 2008). Il est considéré comme un médicament efficace et sécuritaire dans le traitement de la dépression (Reddy et coll., 2010). La desvenlafaxine a par contre un effet plus important sur la noradrénaline que le venlafaxine. À cet égard, il est semblable au duloxétine (Pae, 2011). Depuis sa commercialisation en 2008, aucune étude n'a permis d'établir son effet sur la douleur (Pae, 2011). Toutefois, en considérant son profil pharmacologique, cette molécule pourrait très bien avoir des effets analgésiques.

2.2 : La douleur

2.2.1 : Définition

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des dommages tissulaires potentiels ou réels, ou décrits dans ces termes (traduction libre de la définition de IASP Task Force on Taxonomy parue en 1994). La douleur peut être vue

comme comportant trois composantes distinctes, mais liées (Price, 2000; Turk, 2001). La composante sensori-discriminative de la douleur représente l'habilité de décrire une sensation douloureuse et de la localiser (Price, 2000). La composante émotionnelle de la douleur réfère à l'aspect déplaisant de celle-ci. Si dans l'immédiat la douleur produit un effet intense et déplaisant, en se prolongeant elle peut induire un sentiment de souffrance et possiblement de désespoir (Price, 2000). Finalement, la douleur a aussi une importante composante cognitive. L'individu souffrant de douleur aura des attitudes, croyances et attentes qui influencent l'expérience douloureuse. On note par exemple quelques erreurs cognitives communes comme la dramatisation (emphasis sur les pires conséquences possibles de la douleur) et la surgénéralisation (voir la douleur comme une limite dans plusieurs sphères de la vie) qui influencent négativement l'expérience douloureuse (Turk, 2001).

La douleur est donc une sensation fortement subjective influencée par des facteurs psychologiques comme les émotions (Khalifa, Roy, Rainville, Dalla Bella, & Peretz, 2008), les attentes, les croyances (Turk, 2001), l'effet placebo (Rainville & Marchand, 2005), l'attention (Bantick et coll., 2002), le stress (Voscopoulos & Lema, 2010), l'anxiété (Voscopoulos & Lema, 2010) et la dépression (Bar et coll., 2005). Au cours de la prochaine section, nous verrons comment la douleur est perçue et modulée, ainsi que et les mécanismes neurobiologiques sous-tendant ces fonctions.

2.2.2 : La douleur: un mécanisme sain

Malgré son aspect désagréable, la douleur est un important mécanisme de protection de l'organisme. Les enfants qui naissent souffrant d'un syndrome d'insensibilité congénitale à la douleur s'infligent souvent des fractures ou d'autres formes d'automutilation sans même en prendre conscience. L'absence de douleur a pour conséquence ultime des amputations ou la mort précoce (Woolf, 2010). La douleur est donc un avantage adaptatif important pour l'humain, dans la mesure où elle demeure transitoire (Turk, 2001).

2.2.3 : La douleur pathologique

La douleur devient pathologique lorsqu'elle est récurrente ou chronique, qu'elle soit liée ou non à un dommage réel aux tissus. On reconnaît aujourd'hui que les douleurs chroniques, quelles que soient leur origine, possèdent des bases physiologiques communes. Parmi ces bases, on note l'hyperactivité des mécanismes excitateurs, l'inefficacité des mécanismes inhibiteurs (dont nous parlerons plus loin) et l'activation des cellules gliales (Perl, 2011; Voscopoulos & Lema, 2010). De façon générale, une douleur est considérée comme chronique lorsqu'elle est présente pendant au moins trois mois.

Les douleurs pathologiques peuvent se diviser en trois classes : nociceptive, neuropathique et fonctionnelle. Les douleurs chroniques nociceptives sont généralement dues à la présence d'inflammation qui sensibilise les nocicepteurs en périphérie. Les douleurs articulaires et post-chirurgicales sont des causes communes de douleurs chroniques nociceptives (Voscopoulos & Lema, 2010). Les douleurs neuropathiques

sont, quant à elles, dues à l'atteinte des voies nerveuses de la douleur, tant en périphérie qu'au niveau du système nerveux central. Parmi les causes communes de douleur neuropathique, on note les douleurs diabétiques, les douleurs secondaires à un accident cérébral vasculaire ou à un traumatisme crânien et la névralgie du trijumeau (Voscopoulos & Lema, 2010; Woolf, 2010). Finalement, on classe certaines douleurs comme dysfonctionnelles. C'est-à-dire qu'elles résultent d'une dysfonction au niveau des systèmes endogènes de la douleur, et ces dysfonctions n'ont pas de cause identifiable comme pour les douleurs neuropathiques. Parmi les exemples les plus communs de douleurs dysfonctionnelles, on retrouve le syndrome du côlon irritable et la fibromyalgie (Woolf, 2010).

Indépendamment de sa provenance, la douleur est la cause de 80% (Voscopoulos & Lema, 2010) des consultations médicales et la prévalence actuellement estimée de la douleur chronique pourrait aller jusqu'à 48% (Torrance, Smith, Bennett, & Lee, 2006). Il est aussi établi que les individus souffrant de douleur sont plus souvent des femmes, âgées, divorcées ou célibataires, moins éduquées, souvent sans emploi et ayant plus d'habitudes de vie néfastes comme le tabagisme (Torrance et coll., 2006). Plusieurs études ont permis de confirmer que les douleurs chroniques affectent négativement à peu près toutes les sphères du bien-être individuel (Penny, Purves, Smith, Chambers, & Smith, 1999), augmentent de façon significative le risque de mortalité sur 10 ans (Torrance, Elliott, Lee, & Smith, 2010) et coûtent des milliards de dollars en soins de santé et en pertes de revenus à la société (Dagenais, Caro & Haldeman, 2008).

2.2.4 : Les voies afférentes de la douleur

On appelle afférent primaire la fibre nerveuse qui débute en périphérie et fait synapse à la moelle épinière. On distingue trois types de fibres afférentes. Les fibres C sont des fibres à petit diamètre, non-myélinisées, qui réagissent à la fois aux stimuli mécaniques, thermiques et chimiques. Les fibres A δ réagissent aussi aux stimuli mécaniques et thermiques, mais ont un plus grand diamètre et sont myélinisées. Finalement, les fibres A β ont un diamètre encore plus grand et sont elles aussi myélinisées. Par contre, elles n'ont qu'un rôle indirect dans la perception de la douleur puisqu'elles ne répondent qu'aux stimuli non-douloureux (Marchand, 2008; Perl, 2011).

Contrairement aux autres récepteurs tactiles, les récepteurs spécifiques aux stimuli douloureux, les nocicepteurs, ne forment pas une structure indépendante des neurones afférents. Ils sont plutôt situés sur les terminaisons libres des fibres A δ et C et serpentent à travers la peau, les viscères et les muscles. Les nocicepteurs sont activés par la pression mécanique, une température excessive, ou des substances chimiques (Le Bars & Adam, 2002).

Tableau III : Seuil d'activation des fibres nociceptives au toucher et à la température

Type de Fibres	Pression	Chaleur	Froid
Fibre C	30mN	Entre 39 et 48 °C	À partir de 15°C
Fibre A δ	25mN	Entre 43 et 53 °C	À partir de 15°C

(Dubin & Patapoutian, 2010)

Le neurone afférent primaire est donc responsable de la détection du stimulus douloureux via les nocicepteurs à ses extrémités et du transfert de l'information nociceptive de la périphérie jusqu'à la moelle épinière. Dans la moelle, l'afférent primaire

fera synapse avec un neurone secondaire. Les fibres C font synapse dans les couches I et II de la corne dorsale ipsilatérale de la moelle. Les fibres A font synapse au niveau de la couche I et V de la corne dorsale (Dubin & Patapoutian, 2010). Le neurone secondaire décusse immédiatement après la synapse et remonte généralement faire synapse au niveau des noyaux latéraux ou médians. Le neurone tertiaire débute au thalamus et emprunte l'une des deux voies de la douleur (Marchand, 2008).

Le neurone tertiaire débutant dans le noyau latéral du thalamus se dirigera vers le cortex somato-sensoriel, primaire (SI) et secondaire (SII). Il s'agit de la voie pariétale ou sensorielle de la douleur. Le cortex sensoriel est responsable de la localisation et de l'intensité de la douleur. Les études en imagerie fonctionnelle ont permis de conclure que l'activation de SII est directement proportionnelle à l'évaluation subjective de la douleur (Mazzola, Isnard, & Mauguier, 2006).

Le neurone tertiaire débutant dans le noyau médian du thalamus empruntera la voie fronto-cingulaire, aussi appelée la voie cortico-limbique. La voie fronto-cingulaire aboutit à l'activation de la partie ventrale, limbique, du cortex cingulé-anthérieur (CCA), de régions de la base du cortex orbito-frontal, de la partie interne du cortex temporal, de l'amygdale et de l'insula (Mazzola et coll., 2006; Price, 2000). Outre l'activation de ces structures limbiques affectant l'aspect émotionnel de la douleur, d'autres structures sont responsables de l'évaluation de l'aspect déplaisant de la douleur, ou aspect cognitif. On parle alors du cortex pariétal postérieur, de l'insula et de la section dorsale du CCA. Des études de lésions, ou utilisant la suggestion hypnotique, ont permis d'établir que l'évaluation de l'aspect déplaisant de la douleur est indépendante de l'évaluation de l'intensité et de la localisation du stimulus (Price, 2000).

2.2.5 : La douleur: un phénomène dynamique

Le philosophe René Descartes concevait la douleur comme le transfert d'une représentation d'un stimulus douloureux par le système nerveux jusqu'au cerveau. L'esprit se chargeait ensuite d'interpréter cette information comme étant de la douleur (Turk, 2001). Il est maintenant établi que la douleur est en fait un phénomène beaucoup plus complexe et dynamique que ce que Descartes concevait. Dès l'arrivée du signal nociceptif à la moelle épinière, puis à son passage au niveau du tronc cérébral et du cortex, il est modulé par une série de systèmes descendants. C'est donc dire que le cerveau lui-même a aussi un impact modulateur sur la douleur.

2.2.6 : Les mécanismes excitateurs : la sommation temporelle

Le neurone afférent primaire active le neurone secondaire via la libération de glutamate. Les récepteurs post-synaptiques de type α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate (AMPA) sont directement responsables de l'activation du neurone secondaire. Par contre, lorsque les fibres C sont excitées de façon constante, elles activent aussi une deuxième famille de récepteurs glutamatergiques, soit les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). L'activation des récepteurs NMDA produit la sensibilisation du neurone secondaire et l'augmentation de la douleur perçue (Beaulieu, 2008). On appelle ce phénomène la «sommation temporelle». L'efficacité des mécanismes inhibiteurs pourrait potentiellement jouer un rôle important dans le passage d'une douleur saine à une douleur pathologique. À titre d'exemple, l'évaluation expérimentale de la sommation temporelle permet de prédire l'intensité de la douleur post-opératoire (Hsu et coll., 2005; Werner, Duun, & Kehlet, 2004).

2.2.7 : Les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur : au niveau de la moelle

La théorie du portillon de Melzack et Wall (1965) est la toute première remise en question du modèle unidirectionnel de la douleur. Les postulats de la théorie du portillon stipulent que la transmission de l'information nociceptive est modulée par un mécanisme de « portillon » au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Lorsque l'information nociceptive, portée par des fibres aux petits diamètres (C et A δ), excite la moelle, le portillon s'ouvre, ce qui mène à la facilitation de la douleur. Par contre, lorsque l'information sensorielle arrive via des fibres aux gros diamètres (A β), le portillon se ferme et ne laisse plus passer l'information des fibres plus petites, ce qui inhibe la douleur (Melzack, 1996). Cette théorie a révolutionné la façon de concevoir la physiologie de la douleur et le traitement de la douleur aiguë comme chronique, puisqu'elle introduit le concept de modulation endogène de la douleur. La théorie ouvrait aussi la porte au contrôle du portillon par des projections descendantes du cerveau, ce qui s'est avéré exact.

2.2.8 : Les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur : au niveau du tronc cérébral

Les premières preuves d'inhibition descendante de la douleur proviennent des études animales. Il a été constaté que la stimulation électrique de la substance grise para-aqueductale (SGP) produit une inhibition robuste de la douleur chez les rats (Ossipov, Dussor, & Porreca, 2010). Même si ce résultat n'a pas été reproduit chez l'humain, la preuve est faite que des projections descendantes peuvent influencer la perception de la douleur, ce qui confirme la prédiction de la théorie du portillon voulant que la douleur puisse être modulée par des structures supérieures.

La SGP est une structure du tronc cérébral très hétérogène où se côtoient plusieurs populations de neurones différents. Cette structure agit comme un relai dans l'inhibition descendante de la douleur. Lorsque la SGP est activée, des neurones enképhalinerigiques inhibent des projections GABAergiques qui cessent alors d'inhiber les neurones sérotoninerigiques du bulbe rostro-ventro-médian (BRVM) regroupés dans le noyau raphé magnus. D'autres projections probablement glutamaterigiques activent d'autres neurones non-sérotoninerigiques au niveau du BRVM et noradrénalinerigiques au niveau de l'aire A5 (locus coeruleus) et A7 (sub-coeruleus). Ce sont les projections du BRVM et des aires A5 et A7 qui iront faire synapse au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière et qui seront responsables de la modulation descendante de la douleur, grâce à des inter-neurones enképhalinerigiques et GABAergiques (Millan, 2002).

2.2.9 : Contrôle inhibiteur diffus nociceptif

Le neurone afférent secondaire peut faire synapse au niveau de la SGP ou du BRVM (Marchand, 2008). Certains neurones de la SGP ont un champ récepteur couvrant l'entièreté du corps. On suppose que lorsqu'une stimulation douloureuse intense est maintenue dans le temps, cela conduit à l'activation des systèmes inhibiteurs descendants. De cette activation naît une inhibition diffuse des voies nociceptives de la corne dorsale de la moelle (Willer, Bouhassira, & Le Bars, 1999). On appelle ce phénomène « contrôle inhibiteur diffus nociceptif » (CIDN). Le CIDN serait donc un second niveau d'inhibition s'ajoutant à la théorie du portillon.

2.2.10 : Les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur : au niveau cortico- limbique

La SGP reçoit des projections provenant d'aires corticales et sous-corticales, tels que l'amygdale, l'hippocampe et le cortex frontal (Millan, 2002; Ossipov et coll., 2010). Ces projections seraient responsables de l'inhibition de la douleur via la cognition et les émotions. Plusieurs facteurs relevant du domaine de la psychologie ont en effet été identifiés comme pouvant altérer la perception de la douleur. Ainsi, l'attention, les attentes, les croyances comme la dramatisation de la douleur et les habilités mentales de gestion de la douleur influenceront toutes l'intensité et le côté déplaisant de la douleur perçue (Linton & Shaw, 2011). La modulation cortico-limbique est donc un troisième niveau de modulation de la douleur.

Les trois niveaux d'inhibition de la douleur forment donc un ensemble de boucles d'interaction qui, en interagissant, font de la douleur un phénomène dynamique et multifactoriel (Linton & Shaw, 2011; Marchand, 2008).

2.2.11 : Les mécanismes endogènes de modulation de la douleur: du normal au pathologique

Une récente revue de la littérature montre que plusieurs conditions douloureuses s'accompagnent d'un CIDN peu efficace. Les patients atteints du syndrome du côlon irritable, d'algie dysfonctionnelle de l'appareil manducateur, de céphalée de tension et de fibromyalgie montrent tous ces caractéristiques. Seules les douleurs neuropathiques semblent exclues du phénomène. Il est toutefois impossible d'établir un lien causal entre

la faiblesse du CIDN et les conditions de douleur chronique (Lewis, Heales, Rice, Rome, & McNair, 2012).

Certaines formes de douleur chronique dont la cause est accidentelle sont aussi associées à un faible CIDN : les douleurs dues à une pancréatite et dues à la chimiothérapie. Cela pourrait laisser croire que la présence de douleur chronique pourrait mener à un essoufflement du CIDN (Yarnitsky et coll., 2008). Cependant, il a été démontré que l'inefficacité des CIDNs mesurée chez des patients sans douleur avant une thoracotomie prédit le développement de douleur chronique post-opératoire (Yarnitsky et coll., 2008). Ainsi, même si le rôle causal du CIDN demeure incertain dans la pathophysiologie des douleurs chroniques, son implication semble néanmoins fondamentale.

2.2.12 : Les principaux neurotransmetteurs impliqués dans les voies descendantes au niveau du tronc cérébral

Plusieurs voies neuronales descendantes impliquant plusieurs neurotransmetteurs ont été identifiées dans la modulation de la douleur. Cependant, seules les projections sérotoninergiques provenant du noyau Raphé Magnus et les projections noradrénergiques provenant des aires A5 et A7 seront décrites plus précisément. En effet, très peu d'études ont été menées sur les autres neurotransmetteurs impliqués dans les voies descendantes et leurs rôles restent à confirmer (Millan, 2002).

2.2.13 : Sérotonine et douleur

Les premières études sur les voies descendantes de la douleur avaient identifié la sérotonine comme étant principalement responsable de l'inhibition descendante de la douleur (Ossipov et coll., 2010). Cependant, il a été démontré par la suite que la sérotonine a un double rôle dans le contrôle descendant de la douleur, en étant à la fois analgésique et hyperalgésique (Sommer, 2006). Ce double rôle serait lié à deux phénomènes distincts. Premièrement, certains récepteurs de la sérotonine seraient davantage hyperalgésiques qu'analgésiques (voir tableau IV). On note le rôle particulier du récepteur 5-HT₃, qui augmenterait la sécrétion du glutamate par le neurone afférent primaire (Suzuki, Rygh, & Dickenson, 2004). L'augmentation de la sécrétion de glutamate sensibilise le neurone secondaire via les récepteurs NMDA, tout comme on l'observe avec le phénomène de la sommation temporelle. Deuxièmement, les projections sérotoninergiques descendantes affectent aussi des couches plus profondes de la corne dorsale de la moelle épinière. Dans ces couches se produit l'intégration de l'information tactile et nociceptive. L'action de la sérotonine dans ces couches aurait pour effet de générer de l'allodynie, c'est-à-dire une douleur provoquée par un stimulus normalement non-douloureux (Millan 2002). Cependant, ces résultats proviennent de recherches chez l'animal et le rôle exact de la sérotonine dans la douleur reste à définir chez l'humain (Suzuki, Rygh, & Dickenson, 2004).

Tableau IV : Rôle des différents récepteurs 5-HT dans la l'inhibition et l'excitation nociceptive descendant au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière

Récepteurs	Excitateurs	Inhibiteurs
5-HT _{1A}	Hyperpolarise des interneuronnes inhibiteurs.	Inhibe le neurone secondaire.
5-HT _{1B,D}		Inhibe l'afférent primaire.
2-HT _{2A} ?	Facilite l'activation de l'afférent primaire.	Active des interneuronnes inhibiteurs.
5-HT ₃	Facilite l'activation de l'afférent primaire. Active le neurone secondaire. A globalement un effet davantage pronociceptif qu'analgésique.	Active des interneuronnes inhibiteurs. Bloque la sensibilisation du neurone secondaire.
5-HT ₄		Impliqué dans l'analgésie au test de la formaline.
5-HT ₆	Absent de la moelle.	Absent de la moelle.
5-HT ₇		Serait essentielle dans l'inhibition de la douleur par la morphine.

(Synthèse de Dogrul, Ossipov et Porreca (2009), Millan (2002) et Sommer (2006)

Notons que la sérotonine sensibilise les nocicepteurs en périphérie. Le récepteur 5-HT₃ serait central dans cette fonction. La hausse de l'activité sérotoninergique est aussi liée aux attaques de migraine, une autre condition douloureuse (Sommer, 2006).

Finalement, il est important d'ajouter que malgré le fait qu'une importante littérature animale supporte le rôle de la sérotonine dans le CIDN (Chitour, Dickenson, & Le Bars, 1982), aucune corroboration non-équivoque de son rôle chez l'humain n'a été rapportée jusqu'à maintenant. Certes, une étude d'association génétique (Lindstedt et coll., 2011) a montré le lien entre un polymorphisme du gène codant pour le transporteur de la sérotonine et la présence de douleur chronique; cependant, d'autres études ont aussi échoué à émettre cette conclusion (Potvin et coll., 2010). L'inefficacité

relative des ISRS par rapport aux IRSN dans le traitement des douleurs milite aussi en faveur d'un rôle révisé de la sérotonine dans les mécanismes de freinage de la douleur (Verdu, Decosterd, Buclin, Stiefel, & Berney, 2008).

2.2.14 : Noradrénaline et douleur

La norépinéphrine présente au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière provient des projections descendantes des aires A5 et A7 (Pertovaara, 2006). Il semble que la noradrénaline ait globalement un effet antinociceptif au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (Millan, 2002). L'administration d'épinéphrine ou d'agonistes des autorécepteurs α_2 directement au niveau de moelle créerait une analgésie durable dans le temps (Yoshimura & Furue, 2006).

Des trois familles de récepteurs adrénergiques, seules les récepteurs α_1 et α_2 sont présents au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (Millan, 2002; Yoshimura & Furue, 2006). Étant des autorécepteurs, tous les membres de la famille α_2 ont une action inhibitrice. Leur présence au niveau des terminaisons des fibres afférentes primaires et au niveau du neurone secondaire serait directement responsable de l'effet analgésique de la noradrénaline. L'effet des récepteurs de la famille α_1 semble moins faire l'unanimité. Les récepteurs α_1 ont un robuste effet excitateur sur les neurones qu'ils innervent (Millan, 2002). Selon Millan (2002), les récepteurs α_1 auraient un effet pronociceptif au niveau de la moelle épinière, même si cet effet ne serait pas suffisant pour annuler celui des récepteurs α_2 . Le même auteur estime qu'il est aussi possible que deux populations distinctes de neurones noradrénergiques de l'aire A7 (sub-coreleus) aient des effets opposés sur la douleur, l'une via les récepteurs α_1 , l'autre via

les récepteurs α_2 . Cependant, il serait aussi possible que les récepteurs α_1 excitent à la fois le neurone secondaire et des interneurons inhibiteurs (Yoshimura & Furue, 2006). À cause de ces effets contradictoires, il est possible que l'activation des récepteurs α_1 soit à la fois pro- et anti- nociceptive.

2.2.15 : Autres définitions

(Traduction libre de la définition de IASP Task Force on Taxonomy parue en 1994)

Allodynie : Douleur due à un stimulus qui ne provoque normalement aucune douleur

Hyperalgésie : Réponse douloureuse exagérée à un stimulus qui provoque normalement une douleur

Hypoalgésie : Réponse douloureuse diminuée à un stimulus qui provoque normalement une douleur

2.3 : Douleur et dépression

La DM s'accompagne régulièrement de symptômes douloureux qui peuvent s'avérer très débilissants (Wells et coll., 1989). Cette observation clinique date d'ailleurs des premières ébauches sur la dépression (Berrios, 1988). Cette section traitera de l'incidence de ce phénomène, de ses conséquences et des hypothèses explicatives.

2.3.1 : Prévalence de la douleur dans la dépression majeure

Plusieurs études recrutant des patients en milieu psychiatrique ont montré une prévalence très élevée de symptômes physiques douloureux (SPD) chez les patients souffrant de DM. Les SPD peuvent être des douleurs au dos, au cou, aux articulations, etc. Dans une des premières revues de la littérature sur le sujet, Bair et coll. (2003) avaient mis en évidence qu'entre 15% et 100% des patients déprimés recrutés dans les cliniques de psychiatrie souffraient de SPD. Une méta-analyse plus récente a, quant à elle, montré une prévalence des SPD dans la DM de 70,5% (Brnabic, Lin, Monkul, Duenas, & Raskin, 2012). Des différences hommes-femmes plus ou moins prononcées ont été relevées. Toujours en contexte clinique, Chaudhry, Arshad, Javed, and Asif (2010) ont établi une prévalence des SPD dans la dépression de 75% pour les femmes alors qu'elle ne serait que de 14% pour les hommes. Par ailleurs, une autre étude a montré des résultats moins explicites, alors que 79,6% des femmes et 71,7% des hommes vivaient avec des SPD et la DM (Ang et coll., 2009). Toutes ces données ont cependant été recueillies dans des milieux cliniques, ce qui constitue une forme de biais au recrutement. Deux études épidémiologiques chez la population générale ont quant à elles établi à 49,7% et à 66,3% la prévalence des SPD chez les individus déprimés (Demyttenaere et coll., 2006; Ohayon & Schatzberg, 2010). Les SPD exprimés lors de ces deux études étaient très majoritairement inexplicés. C'est-à-dire que la douleur ne proviendrait d'aucune source médicalement identifiée. Il faut toutefois préciser qu'il s'agit d'enquêtes réalisées grâce à des entrevues téléphoniques, sans examens physiques.

2.3.2 : Prévalence de la dépression dans la douleur chronique

À l'inverse, les gens souffrants de douleurs chroniques semblent particulièrement à risque d'être atteints de DM. Dans une étude épidémiologique menée dans l'État du Michigan (Miller & Cano, 2009), la prévalence de la DM évaluée au moment de l'étude était de 12,3% dans la population générale. Par contre, chez les gens aussi atteints de douleur chronique, cette prévalence s'élevait à 35,1%. D'autres études ont montré des prévalences allant de 1,5% à 100% de DM chez les patients atteints de douleur chronique (Bair et coll., 2003). Toutefois, la prévalence médiane de la dépression chez des patients atteints de douleur chronique se situe à 33%. Certaines douleurs semblent plus à risque de mener à la dépression. Les douleurs inexplicables, comme la fibromyalgie, ou les douleurs limitant les mouvements, comme les douleurs arthritiques ou au dos, mettent les patients particulièrement à risque (Bair et coll., 2003). D'autres douleurs bien expliquées et localisées, comme les neuropathies diabétiques, présenteraient moins de comorbidité avec la dépression. Les patients atteints de fibromyalgie semblent les plus enclins à la DM avec 83% de comorbidité entre les deux troubles (Aguglia, Salvi, Maina, Rossetto, & Aguglia, 2011).

2.3.3 : Douleur et dépression, un mélange explosif ?

Les individus souffrant de DM et de SPD ont généralement des symptômes de dépression plus nombreux et plus sévères, qu'ils soient atteints de douleur médicalement expliquée ou inexplicée (Demyttenaere et coll., 2006). Les patients déprimés ayant des SPD verront leurs symptômes de dépression s'améliorer moins rapidement que ceux ayant seulement la DM (Ang et coll., 2009). Ils auront aussi une moins bonne qualité de vie

(Ang et coll., 2009) et plus d'idées suicidaires (Bahk et coll., 2011). Les patients déprimés avec des SPD seront aussi plus souvent sans emploi et auront une vie familiale moins satisfaisante (Muller, Wentzel, Nel, & Stein, 2008). Ils auront plus souvent recours aux services de santé, recevront plus de traitements et en seront moins satisfaits, ce qui aura pour effet d'engendrer plus de frustration chez les cliniciens qui les soignent (Muller et coll., 2008). La relation inverse est aussi vraie. Les patients ayant des douleurs chroniques et la dépression se plaindront davantage de leur douleur, ressentiront plus de douleur et cette douleur se maintiendra plus longtemps dans le temps, par rapport aux patients atteints de douleur chronique seulement (Bair et coll., 2003).

Toutes ces données montrent que la dépression accompagnée de SPD s'avère une problématique importante, tant pour les patients que pour la société et son système de santé. Plusieurs hypothèses permettent de comprendre le lien entre douleur et dépression, sans toutefois fournir d'explication universelle.

2.3.4 : Hypothèses explicatives : de la douleur à la dépression

Plusieurs indices permettent de conclure qu'une douleur prolongée peut mener à des symptômes de dépression. Effectivement, en réaction à la douleur, l'organisme est naturellement poussé à adopter des comportements d'inactivité et de retrait. Lorsque la douleur devient chronique, ces réactions normalement adaptatives peuvent se transformer en anhédonie, en isolement ou en indifférence à l'environnement. Il en résulte alors un état de pseudodépression (Millan, 1999). Dohrenwend et ses collègues (1999) ont étudié un groupe de patients atteints de douleurs myofaciales et leur famille pour établir si la dépression dont ils souffraient aussi était due, ou était la cause, de leurs

douleurs. Leurs résultats ont montré que les membres des familles des patients atteints de douleurs myofaciales n'avaient pas de signe particulier de dépression. Inversement, plusieurs membres des familles de patients souffrant seulement de DM avaient eux-mêmes des troubles de l'humeur. Ces résultats appuient l'hypothèse voulant que le stress engendré par la condition douloureuse soit lié au déclenchement de l'épisode dépressif, puisque la dépression dont souffrent les patients ayant de la douleur n'a pas le patron d'héritabilité présent chez les patients souffrant de DM. Finalement, des patients souffrant de DM et de douleurs articulaires ont été suivis pendant deux ans pour évaluer la progression de leurs troubles (Gerrits et coll., 2012). Les résultats ont montré que c'est l'intensité des douleurs qui prédit l'évolution moins favorable de la dépression et non l'inverse. De plus, les auteurs mettent l'accent sur l'inactivité souvent induite par les douleurs articulaires comme étant un élément important dans la progression de la dépression. En effet, l'impact positif de l'activité physique et de la socialisation sur la dépression est bien connu (Fox, 1999).

Cependant, d'autres études longitudinales prospectives ont étudié le lien entre la dépression et la douleur. Elles ont produit des résultats suggérant que la relation entre la douleur et la dépression serait plutôt réciproque. C'est-à-dire que la dépression et la douleur seraient la cause l'une de l'autre. En effet, les résultats de ces études ont montré deux tendances distinctes. D'une part, les sujets atteints de DM au début de l'étude avaient des chances accrues d'éprouver de la douleur 12 mois (Kroenke et coll., 2011) ou 2 ans (Chou, 2007) plus tard. À l'inverse, les participants atteints de douleur chronique en début d'étude avaient aussi plus de chances d'être atteints de DM par la suite.

2.3.5 : Hypothèses explicatives : de la dépression à la douleur

Il est possible que les SPD expérimentés par les patients souffrant de DM soient en fait une conséquence de leur trouble. Plusieurs pistes d'explication sont fournies dans la littérature. Certains facteurs psychologiques liés à la DM seraient liés à l'apparition et au maintien de la douleur. Il s'agirait de mauvaises habiletés à gérer le stress, d'une faible estime de soi, de l'évitement, de l'impuissance et de la dramatisation (Kroenke et coll., 2011; Williams, Jacka, Pasco, Dodd, & Berk, 2006). Vivre avec la DM est en soit un stresser important. Il serait possible que la tension musculaire constante engendrée par cette source de stress puisse mener à certaines formes de douleurs musculo-squelettiques, par exemple des douleurs au dos ou des migraines (Williams et coll., 2006). Il y a aussi des facteurs de risque communs à la dépression et aux douleurs chroniques qui pourraient expliquer le lien entre les deux conditions. On parle alors de la pauvreté, de l'âge avancé, du sexe féminin (Kroenke et coll., 2011) et de la maladie (Korff & Simon, 1996).

Au delà des explications psychologiques et socio-démographiques, d'autres hypothèses biologiques ont été proposées. Selon la théorie monoaminergique, la dépression se caractériserait par une baisse de la transmission de dopamine, de sérotonine et de noradrénaline (Vaccarino, Sills, Evans, & Kalali, 2009). Nous savons que la sérotonine et la noradrénaline sont toutes deux impliquées dans les mécanismes d'inhibition descendante de la douleur au niveau du tronc cérébral. Il serait possible que la baisse d'activité sérotoninergique et noradrénergique caractérisant la dépression ait aussi comme effet de rendre la douleur moins supportable via une baisse de l'inhibition descendante (Bair et coll., 2003; Vaccarino et coll., 2009). Cette hypothèse est

étayée par le fait que les antidépresseurs à double action (IRSN) sont efficaces pour traiter les SPD durant un épisode de dépression (Vacarino et coll., 2009).

En poursuivant ce raisonnement, il serait possible que certains polymorphismes génétiques soient liés à l'apparition particulière de la douleur dans la dépression. Hypothétiquement, s'il est vrai que le lien entre la douleur et la dépression est dû à une dysfonction de la transmission monoaminergique au cerveau, plusieurs polymorphismes génétiques liés à une plus faible transmission de la sérotonine, de la noradrénaline ou même de la dopamine pourraient se retrouver fréquemment chez les patients atteints de dépression avec des SPD. Des découvertes en ce sens ont été menées, mais aucun consensus ne s'en dégage. Premièrement, des polymorphismes du gène Catechol-O-Methyl Transférase (COMT), une enzyme responsable de la dégradation de la dopamine et de la noradrénaline, ont été identifiés chez les patients souffrant de dépression avec SPD dans une seule étude (Fijal, Perlis, Heinloth, & Houston, 2010) sur les deux ayant étudié la question (Max et coll., 2006). Deuxièmement, un polymorphisme du gène codant pour le récepteur opioïde MU serait aussi lié à une plus grande prévalence de SPD dans la dépression (Max et coll., 2006). Finalement, il faut prendre en compte que seules deux études d'association génétiques ont été menées sur ce sujet. De plus, ces études ont parfois montré des résultats contradictoires et ont échoué à établir un lien entre le gène du transporteur de la sérotonine et les SPD tel qu'attendu (Fijal et coll., 2010; Max et coll., 2006).

Certaines structures cérébrales de plus haut niveau pourraient aussi être impliquées dans l'apparition de SPD. Ainsi, plusieurs structures corticolimbiques impliquées dans les émotions, et par le fait même dans la pathophysiologie de la DM,

projetent au niveau du BRVM et de la SGP, soit le cortex préfrontal, l'insula, le cortex cingulaire antérieur et l'amygdale (Bair et coll., 2003). Il est donc possible qu'une altération dans le fonctionnement de ces structures interfère avec les mécanismes responsables de la modulation de la douleur. Dans le cas plus particulier de l'insula, une étude récente (Mutschler, Ball, Wankerl, & Strigo, 2012) montre une réorganisation dans son fonctionnement. Chez le sujet sain, les émotions négatives seraient traitées dans la section ventrale de l'insula alors que les aspects cognitif et émotionnel de la douleur seraient traités dans la section dorsale antérieure. Chez les patients déprimés, les émotions négatives seraient plutôt traitées dans la section dorsale de l'insula, la même région qui traite la douleur. Les auteurs proposent que, puisque la douleur et les émotions négatives se trouvent traitées dans la même région, il pourrait y avoir influence mutuelle. On parlerait alors d'« allodynie émotionnelle » puisque les émotions négatives pourraient altérer la sensation douloureuse. Cette hypothèse est d'ailleurs compatible avec l'observation que la douleur chez les gens déprimés peut souvent être diffuse et mal localisée.

Finalement, il serait possible que la douleur perçue en dépression soit le résultat de processus inflammatoires propres à la dépression elle-même. En effet, plusieurs indices permettent de croire que les niveaux de divers marqueurs pro-inflammatoires (baisse IL-10 et hausse IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ) au niveau du cerveau et en périphérie sont augmentés lors de DM (Maes et coll., 2009). En périphérie, l'inflammation a comme effet d'accroître la sensation douloureuse alors qu'au niveau central, elle affecterait à la baisse la synthèse de la sérotonine. Ce serait pour ces raisons que les patients déprimés ressentiraient davantage de douleur (Maes, 2009).

2.3.6 : Hypothèses explicatives: dépression et douleur, une relation surestimée

Il est possible que l'incidence de dépression chez les individus souffrant de douleur soit surestimée. Certains auteurs soutiennent en effet que la douleur peut mener à des symptômes physiques et psychologiques semblables à la dépression, comme des comportements de retrait, d'inactivité et des difficultés de sommeil (Millan, 1999; Poleshuck et coll., 2010). L'utilisation d'outils psychométriques validés chez des populations sans douleur pour le diagnostic de la dépression pourrait mener à un nombre élevé de faux positifs lorsque ces mêmes outils sont utilisés pour diagnostiquer la dépression chez des gens atteints de douleurs. Par exemple, l'insomnie n'est pas nécessairement un signe de dépression chez les gens atteints de douleur physique, alors que ce même symptôme peut être plus révélateur chez les gens ne souffrant pas de douleur. Cela mènerait à une surestimation de l'incidence de la dépression chez les patients souffrant de douleur chronique. Cela dit, ces mêmes auteurs reconnaissent l'importance du problème et soutiennent que même s'il est surestimé, le lien entre douleur et dépression demeure une importante question au point de vue clinique et scientifique (Poleshuck et coll., 2010).

2.3.7 : Douleur expérimentale et dépression majeure

S'il est clair que la douleur et la dépression sont liées, il est moins clair que ce lien se reflète sur les mesures de douleur expérimentales. Une revue de la littérature sur le sujet a d'ailleurs été publiée récemment (Potvin, 2011). Cette revue de la littérature conclut que certaines mesures expérimentales de la douleur sont modifiées. Cependant, aucune tendance claire ne s'en dégage.

En ce qui concerne la mesure des seuils de douleur, même si les résultats des différentes études ne sont pas constants, une tendance se dégage. Le seuil de douleur représente la mesure quantitative du moment auquel un stimulus donné (eg. temps passé dans l'eau froide, pression mécanique, thermode chauffante) devient douloureux. Chez les sujets atteints de DM, il semble que les seuils de douleur soient plus élevés que chez les sujets sains, et ce indépendamment de la modalité expérimentale utilisée (thermique, ischémique, électrique, mécanique). C'est donc dire que la stimulation doit être plus intense afin de provoquer de la douleur. Cette apparente insensibilité à la douleur serait annulée par l'administration d'un traitement antidépresseur (Graff-Guerrero et coll., 2008; Potvin, 2011). Cela dit, il est important de mentionner que certaines études ont rapporté le contraire, soit des seuils de douleur diminués dans la DM. L'étude expérimentale des seuils de douleur dans la DM n'a donc pas produit de preuves solides permettant d'expliquer la vulnérabilité des patients atteints de la DM à développer une douleur pathologique. Étant donné que la *tolérance* à la douleur dépend davantage des fibres C (et des voies ascendantes associées) que des fibres A δ , et qu'elle est davantage influencée par les émotions que les *seuils* de douleur ne le sont, il a été proposé que les patients déprimés ressentiraient plus de SPD parce qu'ils seraient moins tolérants à la douleur. Les études expérimentales qui ont mesuré la tolérance à la douleur dans la DM n'ont toutefois pas apporté de résultats sans équivoque à ce jour (Potvin, 2011).

La modalité de la stimulation nociceptive semble exercer une influence sur la perception de la douleur mesurée expérimentalement dans la DM. De façon générale, la littérature suggère que les patients dépressifs ont tendance à rapporter de l'hypoalgésie

lorsque la stimulation nociceptive est thermique, alors qu'ils rapportent plutôt des signes d'hyperalgésie lorsque la stimulation nociceptive est de nature ischémique. Qu'il s'agisse de mesures de tolérance ou de seuils de douleur, que la stimulation nociceptive soit froide ou chaude, les patients déprimés ont tendance à rapporter moins de douleur dans les études utilisant des stimuli thermiques (Bar et coll., 2005; Strigo, Simmons, Matthews, Craig, & Paulus, 2008). Ce ne sont toutefois pas toutes les études qui décrivent de tels résultats. Il existe des études montrant, au contraire, des signes d'hyperalgésie thermique dans la DM (Klauenberg et coll., 2008; Normand et coll., 2011). Les raisons expliquant la présence paradoxale d'hypoalgésie thermique dans la DM demeurent incomprises. Cependant, il est certain que ces résultats ne permettent pas de développer une explication neurobiologique de la prévalence élevée de symptômes somatiques douloureux dans la DM.

Pour produire de la douleur par une stimulation ischémique, on utilise généralement la méthode du tourniquet, qui consiste en l'application d'un garrot plus ou moins étanche au niveau d'un membre afin de bloquer la circulation sanguine. Dans la DM et dans le trouble d'adaptation, les études qui ont mesuré la perception de la douleur ischémique ont mis en relief des seuils de douleur (et de tolérance) diminués (Bar et coll., 2005; Boettger & Bar, 2007). Cette hyperalgésie ischémique pourrait représenter un effet de modalité expérimentale. Il est également possible que cette hyperalgésie ischémique soit le reflet d'une inefficacité du CIDN dans la DM, puisque la méthode du tourniquet induit une douleur intense, prolongée dans le temps et couvrant une bonne partie du corps, qui peut déclencher, par conséquent, les systèmes endogènes d'inhibition de la douleur (ou CIDN) (Kosek & Ordeberg, 2000).

Bien qu'il s'agisse de l'une des principales hypothèses avancées en vue d'expliquer la haute prévalence de la douleur dans la DM, l'idée que la DM serait associée à un déficit du CIDN a été évaluée seulement dans trois études à ce jour. Qui plus est, deux de ces études ont utilisé une technique mesurant le réflexe d'ouverture de la mâchoire, soit une méthode contestée pour déclencher les mécanismes inhibiteurs descendants (Potvin, 2011). Une troisième étude qui utilisait le test d'immersion dans l'eau froide pour déclencher une analgésie diffuse n'a pas réussi à établir l'inefficacité des mécanismes inhibiteurs descendant de la douleur (Normand et coll., 2011). Il est clair toutefois que la prise d'antidépresseurs demeure une importante variable confondante dans cette étude et dans toutes les études de douleur expérimentale chez les patients déprimés (Graff-Guerrero et coll., 2008; Normand et coll., 2011; Potvin, 2011). Bien que mettant en doute l'hypothèse d'un déficit du CIDN dans la DM, l'étude de Normand et coll. (2011) n'invalide pas pour autant cette hypothèse fondamentale.

Finalement, il est aussi possible que la présence de SPD en DM soit le fait de l'hyperactivité des mécanismes endogènes excitateurs. Pour tester cette hypothèse, il est possible d'appliquer une stimulation nociceptive constante et d'observer l'augmentation de la réponse douloureuse subjective (sommation temporelle). Une seule étude jusqu'à maintenant (Klauenberg et coll., 2008) a montré une douleur exagérée pendant le test de sommation temporelle.

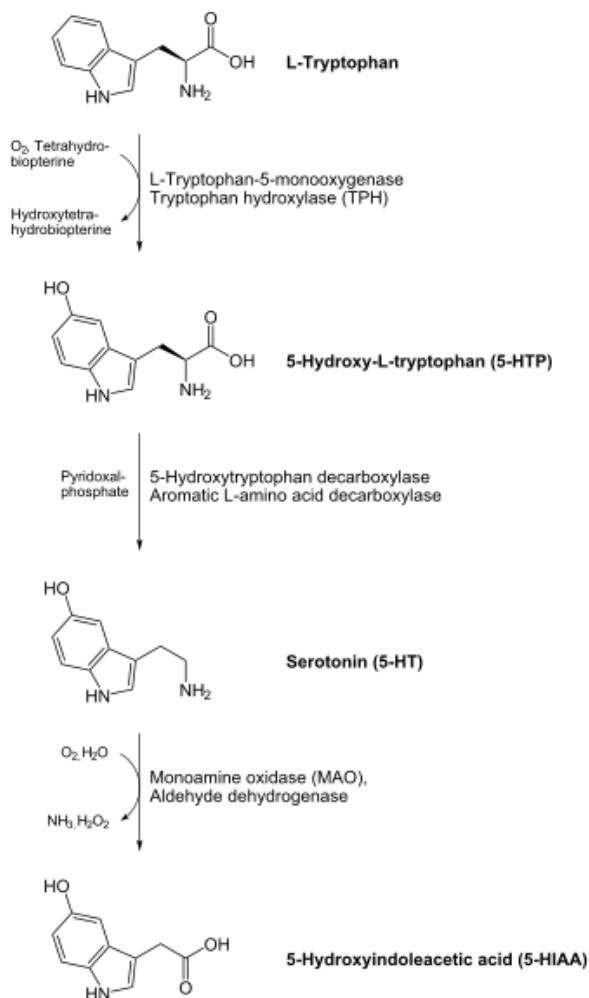
En conclusion, les études utilisant la douleur expérimentale chez des participants souffrant de DM n'ont pas permis d'expliquer le lien entre la dépression et les SPD. Cependant, les données psychophysiques acquises grâce à certaines modalités

expérimentales (mécanique, ischémique et thermique) diffèrent chez les sujets sains. De plus, les deux hypothèses les plus fréquemment utilisées pour expliquer le lien entre la dépression et la douleur, c'est-à-dire la faiblesse des systèmes inhibiteurs descendants ou la suractivation des voies excitatrice, ne sont ni confirmées, ni infirmées par les études publiées jusqu'à maintenant.

2.4 : Déplétion aiguë du tryptophane

La sérotonine est synthétisée dans le système nerveux central à partir du tryptophane, un acide aminé essentiel, qui se retrouve seulement dans l'alimentation. La synthèse est présentée dans la figure 1.

Figure 1 : Biosynthèse de la sérotonine (5-Hydroxytryptamine)¹



Dans cette réaction chimique, le tryptophane agit comme réactif limitant (Hood, Bell, & Nutt, 2005). Cela signifie que lorsque la quantité de tryptophane devient très basse dans l'organisme, il se produit une diminution de la synthèse de la sérotonine. En contrôlant la quantité d'acides aminés ingérés par les sujets durant une séance

¹ Image obtenue grâce à Wikipédia sous License « Creative Commons »
Auteur NEUROtiker : <https://commons.wikimedia.org/wiki/User:NEUROtiker>
Obtenue au : https://en.wikipedia.org/wiki/File:Serotonin_biosynthesis.svg

expérimentale, il est possible d'induire une importante réduction transitoire de la synthèse de la sérotonine (Nishizawa et coll., 1997).

Traditionnellement, cette méthode a été principalement utilisée afin d'étudier les bases neurobiologiques de la DM. Théoriquement, les participants ayant un niveau de sérotonine réduit devraient éprouver de la dysphorie. Cependant, l'effet obtenu n'est pas aussi clair en pratique. Les sujets ayant un historique familial de dépression ou ceux atteints de DM sous médication ressentent certes une baisse de l'humeur. Par contre, les sujets sains soumis à la même méthode présentent peu ou pas de dysphorie (Roussel, Tardieu, Micallef, & Blin, 2003).

Quelques études ont déjà employé cette méthode afin de déterminer l'importance de la sérotonine dans la perception de la douleur. L'étude d'Abbott et coll. (1992) a montré qu'il était possible d'annuler l'effet analgésique de la morphine en provoquant une déplétion aiguë du tryptophane. Une autre étude a aussi montré que les sujets sains étaient plus sensibles à la douleur induite par des chocs électriques lorsqu'ils sont sous l'effet de la déplétion du tryptophane (Wang et coll., 2010). Finalement, la méthode a aussi été employée dans l'étude du syndrome du côlon irritable. Les volontaires atteints de ce syndrome ont éprouvé un plus grand inconfort face aux stimulations rectales douloureuses et non douloureuses lorsqu'ils furent soumis à la procédure de déplétion aiguë du tryptophane (Kilkens, Honig, van Nieuwenhoven, Riedel, & Brummer, 2004). Même s'il semble que la déplétion aiguë du tryptophane puisse influencer la douleur, aucune étude n'a permis d'évaluer son effet sur le CIDN.

Chapitre 3 : Aspects méthodologiques

3.1 : Objectifs généraux

Le but des deux études présentées est de préciser le rôle de la noradréline et de la sérotonine dans les mécanismes de freinages de la douleur afin de mieux comprendre les liens qui unissent la dépression et la douleur.

Dans un premier temps, nous tenterons d'isoler le rôle de la sérotonine dans les mécanismes inhibiteurs de la douleur en pratiquant des évaluations de douleur expérimentale sous déplétion aiguë du tryptophane. Dans un deuxième temps, nous évaluerons l'impact d'un traitement par IRSN sur la douleur expérimentale chez des patients atteints de DM.

Ces deux études tenteront d'apporter des pistes de réponse à trois questions toujours ouvertes dans l'étude de la douleur. Qu'elle est l'influence de la sérotonine sur le CIDN ? Est-ce que les douleurs expérimentées par les patients ayant la DM pourraient être liées à l'inefficacité des mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur ? Est-ce que les vertus analgésiques des IRSN se reflètent dans les mesures de douleur expérimentales?

Chapitre 4 : Étude 1

4.1 : Titre

L'influence de la déplétion du tryptophane sur les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur: une étude expérimentale chez des sujets sains.

4.2 : But

Documenter les effets de la déplétion aiguë du tryptophane sur la perception de la douleur, notamment sur les mécanismes inhibiteurs de la douleur, l'humeur et le fonctionnement mental d'adulte sans problème neurologique ou psychiatrique.

4.3 : Hypothèse

Dans la mesure où la sérotonine joue un rôle dans les voies nociceptives descendantes de la douleur, les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur seront significativement moins efficaces lors des séances où la condition de déplétion aiguë du tryptophane sera administrée par rapport à la condition contrôle, et ce, sans changement aux autres paramètres de douleur expérimentale. De plus, comme la sérotonine est aussi liée à la dépression et d'autres troubles de l'humeur, la déplétion aiguë du tryptophane devrait mener à une baisse transitoire de l'humeur.

4.4 : Méthode

4.4.1 : Participants

Nous avons tenté de recruter vingt sujets volontaires, hommes ou femmes, âgés entre 18 et 45 ans, soit l'âge où les mécanismes de freinage commencent à être moins efficaces (Larivière, Goffaux, Marchand, & Julien, 2007). Les sujets atteints de douleur chronique ou d'un trouble psychiatrique (axe I et axe II) étaient exclus de l'étude, de même que les participants recevant des médicaments agissant sur le système nerveux central ou ceux souffrant de maladies physiques limitant leur capacité au jeûne (ex: diabète). Les sujets ayant un score supérieur à 13 sur *l'Échelle de Dépression de Beck* étaient aussi exclus de l'étude. Les sujets retenus ont été invités à participer à une étude randomisée à double insu, avec un devis à mesures répétées, où chacun des participants est exposé séquentiellement à deux conditions expérimentales, soit une condition de déplétion aiguë de tryptophane et une condition contrôle sans déplétion du tryptophane.

4.4.2 : Échelles de mesure

À l'arrivée des participants, un questionnaire sociodémographique leur était administré, de même que l'Inventaire de dépression de Beck² (Bouvard & Cottaux, 2005), l'Inventaire d'anxiété situationnelle et de trait d'anxiété³ (IASTA) (Gauthier & Bouchard,

² Consistance interne: α de Cronbach = 0.92; Fidélité test-retest: $r=0.62$

³ Consistance interne: α de Cronbach = 0.90; Fidélité test-retest $r=0.94$; corrélation avec la version originale anglaise $r=0.46$ et $r=0.82$ pour les échelles d'anxiété situationnelle et de trait, respectivement.

1993), et l'Échelle de dramatisation de la douleur⁴ (PCS-CF) (French et coll., 2005), qui sont des outils validés mesurant respectivement la dépression, l'anxiété et la dramatisation.

Tout au long de l'étude, l'humeur des participants était évaluée à l'aide du *Profile Of Mood States*⁵ (McNair, Lorr, & Droppleman, 1992). De plus, en fin de séance, nous demandions aux participants de visionner des images avec un contenu émotionnel positif, négatif ou neutre extraites de l'*International Affective Pictures System* (IASP) (Lang, Bradley, & Cuthbert, 2008). Vingt-quatre images ont été présentées pendant 5 secondes chacune. La valence émotionnelle évoquée par chacune des images était cotée sur une échelle numérique visuelle allant de 0 (absence d'émotion) à 8 (émotion la plus intense possible). Même s'il ne s'agit pas d'un test validé, la cotation d'images peut montrer certains aspects de l'état d'esprit des participants.

⁴ Consistance interne: α de Cronbach = 0.91; Fidélité test-retest: $r=0.85$; Corrélation de $r=0.22$ avec l'intensité de la douleur perçue et de $r=-0.46$ avec la tolérance à la douleur.

⁵ Consistance interne: α de Cronbach=0.87; Fidélité test-retest: $r=0.39$; Corrélation négative avec la qualité de vie et positive avec la douleur ressentie

4.4.3 : Douleur expérimentale

Mesure du CIDN

Afin de mesurer l'efficacité du CIDN, nous avons utilisé une procédure de courte durée (10-12 minutes), simple et sécuritaire, développée à l'Université de Sherbrooke. Dans un premier temps, nous mesurons le seuil de douleur mécanique à l'aide d'un algomètre à pression, en exerçant une légère pression musculaire sur la 2^e phalange du majeur de la main gauche des participants. Une fois le seuil trouvé, nous continuons d'appliquer une pression constante sur la phalange pendant une durée de 30 secondes. La pression exercée était celle requise pour atteindre le seuil de douleur. Toutes les 10 secondes, nous demandions aux participants de coter leur douleur sur une échelle verbale de 0 à 10. Ensuite, nous appliquons un tensiomètre sur le bras droit des participants (pression de 220mmHg) pendant une période de deux minutes. Afin de vérifier que les mécanismes d'inhibition de la douleur avaient bel et bien été déclenchés, nous réappliquons ensuite la stimulation mécanique sur le majeur de la main gauche pendant 30 secondes.

Cette méthode permettant de déclencher et de mesurer le CIDN est largement inspirée de la méthode développée par Cathcart en 2009. Cependant, une différence majeure est à noter. Dans la méthode de Cathcart, la deuxième mesure d'algomètre est prise de façon concomitante avec la stimulation ischémique. Lorsque le participant indique ressentir une douleur de 3/10 lors de l'application du garrot, l'expérimentateur appuie sur la 2^e phalange du majeur opposé au bras du garrot. Pour cette étude, l'algomètre a été appliqué sur le majeur de la main gauche immédiatement après les deux minutes

d'application du tensiomètre. Cette différence méthodologique vise à diminuer l'effet possible de la distraction que pourrait occasionner le fait d'avoir deux mesures prises de façon concomitante. Nous savons déjà que la méthode de Cathcart est efficace pour déclencher le CIDN et qu'elle a une fidélité test-retest acceptable. Nous savons aussi que l'effet analgésique de la stimulation ischémique est détectable jusqu'à 10 minutes après le retrait du garrot (Lewis 2012). Le fait d'appliquer l'algomètre quelques instants après le retrait du tensiomètre ne devrait donc pas fausser la mesure. Finalement, la méthode que nous avons utilisée a été comparée à la méthode développée à l'université de Sherbrooke reconnue pour déclencher le CIDN (Tousignant-Laflamme, Pagé, Goffaux, & Marchand, 2008). Cette étude a montré une corrélation significative entre les deux méthodes, que ce soit chez les sujets sains ou chez ceux souffrant de fibromyalgie (Paul-Savoie, Bourgault, Rattnavong, Brissette, & Marchand, 2011).

Autres mesures de la douleur

À des fins de comparaison avec les résultats d'Abbott et coll. (1992), nous demandions également aux participants, après une période de repos de 5 minutes, de plonger leur main droite jusqu'au poignet dans de l'eau froide, fixée à 7°C. La douleur ressentie par les participants était notée sur une échelle verbale de 0 à 10 toutes les 30 secondes. Les sujets étaient invités à laisser leur main immergée le plus longtemps possible, jusqu'à concurrence de 5 minutes. Cette mesure nous permettait d'évaluer la tolérance à la douleur des participants. Finalement, nous évaluions aussi d'autres aspects de la perception de la douleur chez les participants, soit le seuil de douleur mécanique au doigt, la douleur moyenne ressentie lors de l'application de l'algomètre sur le doigt,

l'accroissement de cette même douleur en fonction du temps (sommation temporelle) et la douleur moyenne due à l'application du garrot. Toutes les données ont été recueillies à partir des tests effectués pendant l'évaluation du CIDN.

Les sujets pouvaient prendre une pause au besoin, ou interrompre l'expérimentation à tout moment s'ils le désiraient. Des procédures analogues à celles décrites ici ont été utilisées, dans le passé, chez des milliers de patients ayant des douleurs chroniques (Normand et coll., 2011). Ces procédures ont également été utilisées de façon sécuritaire chez bon nombre de personnes ayant des troubles psychiatriques (Pud, Golan, & Pesta, 2009). Il est à noter, enfin, que tous les participants ont été évalués par le même expérimentateur.

4.4.4 : Préparation du breuvage protéiné

La mixture causant la déplétion aiguë du tryptophane contenait 100g de poudre de gélatine hydrolysate (Great Lake Gelatin, 0-Bloom) et une cuillère à thé de sirop de chocolat (pour le goût) diluée dans 200ml d'eau. Les études employant la déplétion aiguë du tryptophane utilisent en général la méthode développée par Simon Young et ses collègues en 1985 : mélanger dans 200ml d'eau tous les acides aminés purs en suivant les proportions du lait maternel en excluant le tryptophane. Cette méthode amène toutefois son lot de problèmes. Les acides aminés sulfurés présents dans la solution lui donnent un goût répulsif pouvant mener au vomissement et les acides aminés purs coûtent très cher. Dans le cas qui nous concerne, les enjeux monétaires et le bien-être des participants nous ont fait choisir une méthode alternative à celle de Young. La gélatine

contient tous les acides aminés essentiels sauf le tryptophane. En théorie, son administration seule peut mener au même résultat que la mixture de Young tout en étant moins dispendieuse, moins désagréable au goût et plus digeste. C'est Evers et ses collègues (2004) qui ont pour la première fois tenté la déplétion aiguë du tryptophane avec la gélatine. Suite à la leur réussite, seule une autre étude a confirmé l'efficacité de la méthode (Sambeth et coll., 2009). Nous croyons que les avantages potentiels d'utiliser cette méthode dépassent le risque que pose l'utilisation d'une méthode relativement nouvelle. Lors de la condition placebo, nous ajoutons 2,3g de tryptophane à la même mixture que celle utilisée pour déclencher la déplétion. Cela la rend nutritionnellement balancée sans en changer le goût, l'apparence, l'odeur ou la texture. La mixture cause la déplétion du tryptophane en quelques heures (plus on attend, plus la réaction est marquée) mais 4h à 5h est reconnu comme un délai correct.

4.4.5 : Déroulement des séances expérimentales

Lors des séances expérimentales, les sujets ont été invités à venir au centre de recherche à 8h30 le matin. Ils avaient comme consigne d'être à jeun depuis 22h la veille. Seule la consommation d'eau et de thé décaféiné était permise tout au long de l'expérience. Ils avaient aussi reçu comme consigne d'éviter l'alcool la veille de l'expérience et d'éviter tout usage de drogue récréative durant les deux semaines précédentes. À leur arrivée, une prise de sang était faite afin de connaître le niveau de tryptophane sanguin des participants avant l'administration de la mixture causant la déplétion. Il est à noter que lors de la première visite, nous avons effectué du pré-testing afin de déterminer les paramètres de stimulation que nous allions utiliser lors du testing en tant que tel.

Vers 9h30 les participants recevaient la mixture de gélatine seule ou la mixture placebo. Les deux conditions, gélatine seule (expérimentale) et gélatine et tryptophane (placebo), se déroulaient lors de séances distinctes (intervalle minimal de 7 jours). L'ordre des séances a été généré de façon aléatoire et l'expérimentateur ne savait pas lui non plus dans quelles conditions se trouvaient les participants (procédure à double insu). L'ordre d'assignation des participants à la condition expérimentale et à la condition contrôle s'est fait à partir d'une liste générée à l'avance par ordinateur. Afin d'assurer le caractère à double insu de l'étude, le type de gélatine (avec ou sans tryptophane) a été sélectionné à partir de la liste de randomisation et fourni à l'expérimentateur par une collègue ignorant le but de l'étude. Les sujets avaient dix minutes pour boire le mélange au complet.

Suite à l'ingestion de la gélatine (expérimentale ou placebo), les sujets devaient attendre quatre heures. Durant cette attente, ils avaient accès à un ordinateur avec Internet et un lecteur DVD pour écouter des films ou de la musique. Ils devaient rester au centre de recherche et pouvaient faire du travail personnel à leur convenance.

Quatre heures après l'ingestion de la mixture, les participants étaient soumis à la procédure douloureuse complète (algomètre, tensiomètre, bassin d'eau froide). Ils étaient aussi appelés à passer les questionnaires d'évaluation des effets cognitifs et affectifs de la déplétion (POMS et images émotionnelles). Finalement, nous procédions à une seconde prise de sang afin de déterminer s'il y avait eu baisse de tryptophane ou non. Cette prise de sang était donc prise à peu près 5 heures après l'ingestion de la mixture (Sambeth et coll., 2009).

Après avoir terminé toutes les procédures, les participants se voyaient proposer une collation riche en protéines complètes afin de rétablir leur niveau de tryptophane (sandwich au jambon, au fromage ou aux oeufs). Les sujets devaient rester sur place une demi-heure après la remise de la collation (Shansis et coll., 2000).

Tableau V : Horaire des séances expérimentales

Première séance	Seconde séance
8h30 - Arrivée des participants - Inventaire de dépression de Beck - PCS-CF - IASTA - POMS (Temps 1)	9h00 - Arrivée des participants - POMS (Temps 3)
9h15 - Prise de sang	9h15 - Prise de sang
9h30 - Ingestion de la mixture expérimentale ou placebo	9h30 - Ingestion de la mixture expérimentale ou placebo
9h40 - Pre-test de douleur (seuil de douleur, pression sur le doigt, garrot, pression sur le doigt) - Attente	9h40 - Test de validation de la méthode (pression sur le doigt, deux minutes d'attente, pression sur le doigt) - Attente
13h30 (environ) - Test de douleur (seuil de douleur, pression sur le doigt, garrot, pression sur le doigt) - POMS T2 - Images IASP - Stop-It - Test de l'eau froide	13h30 (environ) - Test de douleur (seuil de douleur, pression sur le doigt, garrot, pression sur le doigt) - POMS T2 - Images IASP - Stop-It - Test de l'eau froide
14h15 (environ) - Prise de sang - Repas protéiné - Fin de la séance	14h15 (environ) - Prise de sang - Repas protéiné - Fin de la séance

4.4.6 : Dosage du tryptophane sanguin

Le dosage du tryptophane sanguin a été effectué par la méthode de chromatographie liquide à haute performance dans un laboratoire indépendant. Il s'agit de la méthode généralement employée dans ce genre d'étude (Young et coll. 1985) Les échantillons sanguins étaient centrifugés sur place à 2000 G pendant 10 minutes et congelés à -80°C.

4.4.7 : Statistiques

Les résultats du questionnaire POMS et du test des images émotionnelles ont été évalués grâce à des ANOVA sur des mesures répétées. Les données concernant le dosage du tryptophane sanguin et le CIDN ont quant à elles été évaluées grâce à une ANOVA sur des mesures répétées à deux niveaux (ou schème 2x2). Si les effets principaux ou les interactions se révélaient significatifs, l'analyse des effets simples étaient effectuée par des Tests T sur des mesures répétées. Le seuil de significativité était fixé à 5%. Par contre, si une analyse des effets principaux ou des interactions montrait une forte tendance (c'est à dire un résultat à peine sous le seuil de significativité), nous nous autorisons à pratiquer une analyse des effets simples, étant donné le caractère exploratoire de l'étude. Finalement, les différents résultats des tests de douleur (excluant le CIDN) ont été analysés avec des Tests-T sur des mesures répétées avec l'application de la correction de Bonferroni, vu le nombre élevé de tests.

4.5 : Résultats

4.5.1 : Participants

Quinze participants ont été recrutés pour participer à l'étude. Un participant a été exclu de l'étude à cause d'un score trop élevé à l'inventaire de dépression de Beck (16). Douze participants ont terminé l'étude alors que deux ont abandonné après la première visite. Seules les données des 12 participants ayant complété l'étude ont été conservées.

Tableau VI : données sociodémographiques étude 1

Sexe (M/F)	8/4
Âge (ans)	25,1 (3,8)
Occupation (Travailleurs/étudiant)	4/8
Indice de masse corporelle	21,6 (2,4)
Inventaire de dépression de Beck (BDI)	3,0 (2,3)
Anxiété situationnelle	31,0 (7,6)
Anxiété Trait	39,9 (10,3)

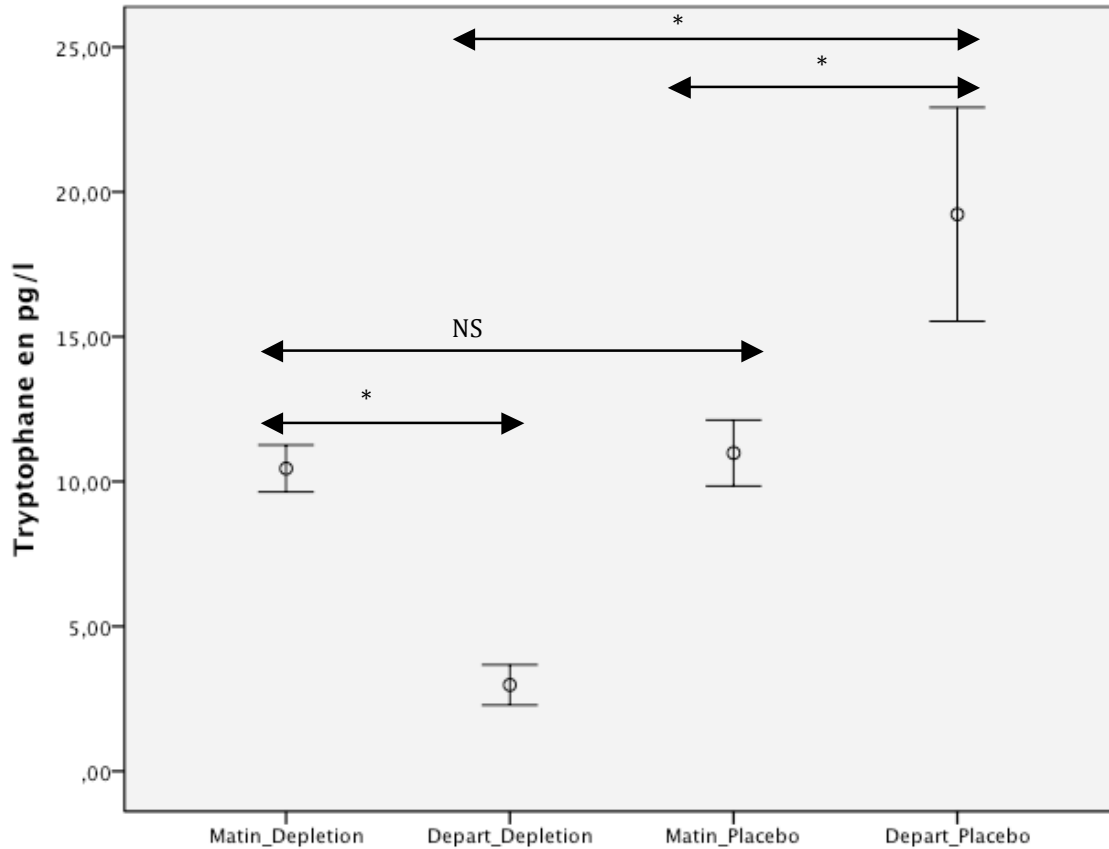
4.5.2 : Déplétion du tryptophane : aspects pratiques

Les sujets ont unanimement trouvé le goût de la mixture à base de gélatine très désagréable. Pour les aider à la boire, nous y avons ajouté une cuillère à thé de sirop de chocolat, tel que suggéré par Simon Young lors d'un échange de courriels. Aucune différence au goût, à la couleur ou à la texture ne permettait de distinguer la condition expérimentale de la condition placebo. Finalement, bien que tous les participants se soient plaints de légers maux de ventre au cours de l'expérience, aucun n'a été sérieusement indisposé, et aucun n'a souffert de nausées ou de vomissements.

4.5.3 : Niveau du tryptophane sanguin

L'analyse multivariée (ANOVA) a montré que les participants avaient un niveau de tryptophane sanguin modifié en fin de séance par rapport au niveau mesuré à leur arrivée au laboratoire ($F(1,11)=58,10$ $p=0,01$). Aucune différence significative n'a été remarquée entre les conditions expérimentales ($F(1,11)=0,97$ $p=0,35$). Par contre, l'interaction entre les conditions expérimentales et le moment de la prise de mesures est significative ($F(1,11)=90,31$ $p=0,01$), ce qui nous autorise à interpréter les résultats grâce aux analyses d'effets simples. Les résultats de ces analyses ont été intégrés à la figure 2.

Figure 2 : Dosage du Tryptophane sanguin



Différence entre «Matin_Depletion» et «Depart_Depletion» : $t(11)=16,16, p=0,01$

Différence entre «Matin_Depletion» et «Matin_placebo» : $t(11)=-0,66, p=0,53$

Différence entre «Depart_Depletion» et «Depart_placebo» : $t(11)=1,96, p=0,01$

Différence entre «Matin_placebo» et «Depart_placebo» : $t(11)=-5,92, p=0,01$

4.5.4 : Humeur

Le POMS est un questionnaire qui se divise en six sous-échelles. Aucun pointage global ne doit être attribué au questionnaire. Nous avons comparé les données obtenues en fin de séances, en condition de déplétion aigüe du tryptophane et en condition placebo, grâce à une analyse multivariée sur des mesures répétées. Le résultat ($F(6,6)=1,38,$

p=0,35) n'a pas permis de conclure à une différence entre les scores obtenus en condition déplétion ou placebo. Le Tableau VII montre les moyennes obtenues aux sous-échelles du POMS

Tableau VII : Résultats du questionnaire POMS en fonction des conditions expérimentales

Sous-échelle	Déplétion	Placebo
Tension-Anxiété	3,3 (1,6)	4,1 (2,1)
Dépression-Rejet	0,9 (1,1)	1,1 (1,1)
Colère-Hostilité	2,2 (1,5)	3,6 (4,3)
Vigueur	12,4 (7,2)	11,4 (7,4)
Fatigue	4,3 (3,6)	5,1 (4,9)
Confusion	3,8 (1,3)	4,7 (2,4)

Note : toutes les données dans les tableaux sont présentées sous la forme : Moyenne (Écart-type)

4.5.5 : Test des images émotionnelles

L'analyse de la cotation de la valence émotionnelle d'image n'a pas montré de différence entre la condition placebo et la condition de déplétion aiguë du tryptophane ($F(3,9)=1,42$ $p=0,299$). Cependant, les cotes attribuées aux images négatives semblent varier légèrement en fonction des conditions expérimentales alors que les images neutres et positives sont cotées de façon similaire (voir tableau VIII). Dans un souci de perfectionner le test, il peut être pertinent de savoir que, prise individuellement, la valence émotionnelle des images négatives change en fonction des conditions expérimentales ($t(11)=-2,22$, $p=0,049$). Toutefois, sachant que l'analyse multivariée n'a pas détecté de différence entre les conditions expérimentales, il a été impossible d'établir que la différence identifiée par ce test univarié est significative.

Tableau VIII : Valence émotionnelle (de 0 à 8) moyenne pour les séries d'images positives, neutres et négatives.

Type d'image	Cote moyenne en condition Dpt	Cote moyenne en condition Pb
Positive	6,4 (0,7)	6,6 (0,5)
Neutre	4,5 (0,7)	4,5 (0,6)
Négative	2,7 (0,5)	3,7 (1,5)

Dpt= déplétion aiguë du tryptophane ; Pb= placebo

4.5.6 : Mesures psychophysiques de la douleur

L'analyse des différents paramètres de douleur mesurée pour des tests psychophysiques tout au long de l'expérience est présentée plus bas (tableau IX). Toutes les valeurs p du tableau sont corrigées avec la méthode de Bonferroni vu le nombre de tests t appliqués.

Tableau IX : Résultats des données psychophysiques

Test	Condition Pb	Condition Dpt	Comparaison
Seuil au doigt (en kg)	6,2 (2,5)	7,1 (2,9)	t=1,5 p=0,77
Moyenne de la douleur au doigt (Pression pendant 30s, échelle verbale de 0 à 10)	4,3 (2,2)	3,7 (2,6)	t=-1,9 p=0,37
Sensibilisation de la douleur au doigt (Delta)	2,7 (1,1)	2,3 (1,2)	t=-1,9 p=0,41
Moyenne douleur ischémique (échelle verbale de 0 à 100)	35,4 (18,9)	31,6 (17,6)	t=-1,4 p=0,96
Moyenne douleur au test de l'eau froide (échelle verbale de 0 à 100)	72,3 (23,1)	65,8 (24,6)	t=-1,7 p=0,59

Toutes les analyses présentées ont un degré de liberté de 11.

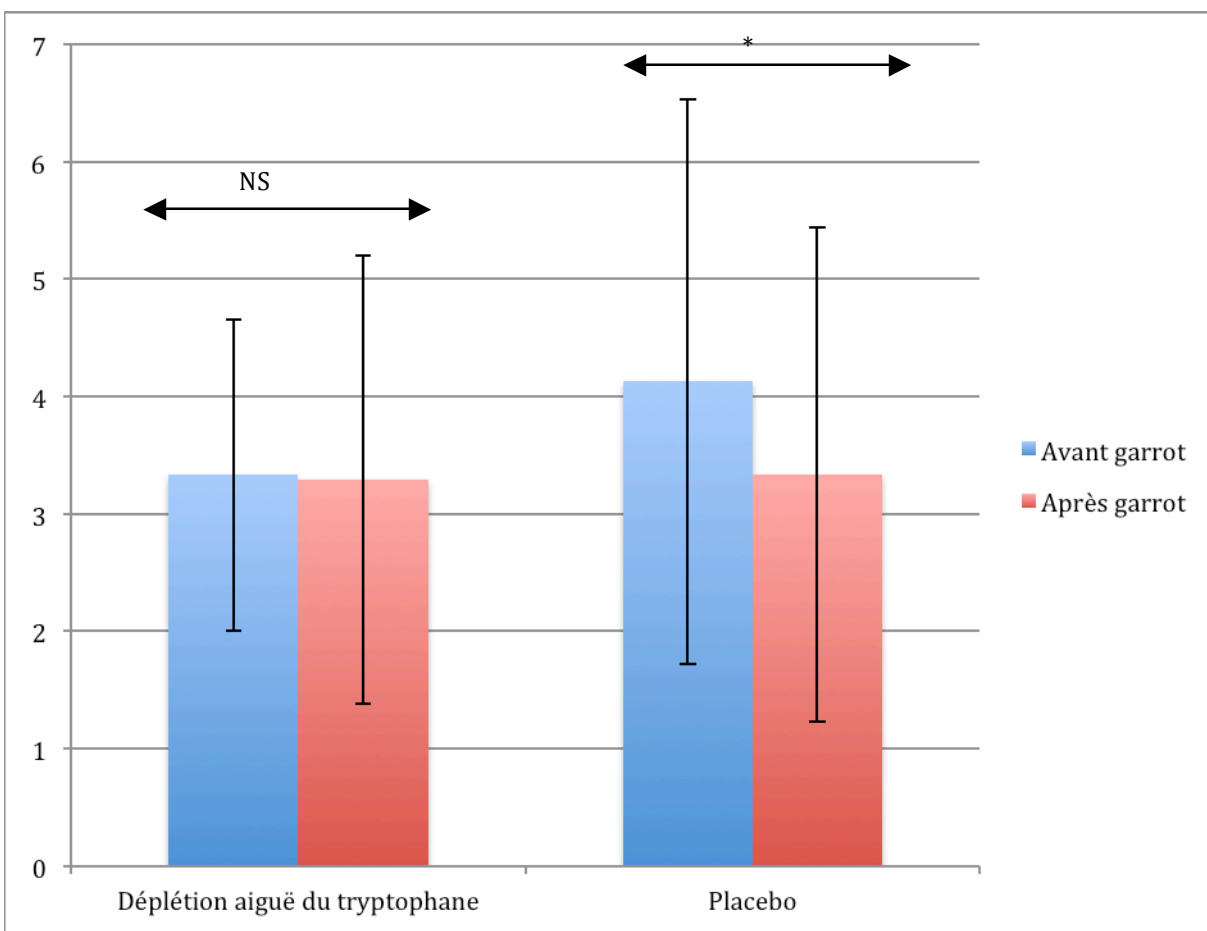
L'analyse des résultats des différents tests de douleur expérimentale n'a pas permis d'établir de différence entre les résultats des tests passés en condition placebo et des tests passés en condition de déplétion aiguë du tryptophane.

4.5.7 : Efficacité du CIDN

L'activation du CIDN est définie comme la différence entre la douleur ressentie lors de l'application de l'algomètre sur le majeur avant et après la stimulation ischémique de deux minutes. L'analyse statistique consiste en une ANOVA à deux groupes de deux mesures répétées (2x2), où l'on compare les résultats du test de l'algomètre avant et après le garrot, et ce en condition de déplétion ou placebo. Les effets principaux sont donc, la douleur avant et après le garrot ($F(1,12)=1,71$, $p=0,22$) et la différence entre la séance déplétion et la séance placebo ($F(1,12)=5,23$, $p=0,04$). Par contre, l'interaction n'est pas significative, mais présente une forte tendance ($F(1,12)=4,395$, $p=0,058$).

Compte tenu des résultats du petit échantillon de l'étude et de son caractère exploratoire, il est tout à fait justifié de poursuivre l'analyse des effets simples, et ce même si l'interaction n'a pas tout à fait atteint le seuil de significativité. La figure 3 montre les effets simples.

Figure 3 : Douleur inhibée en fonction des conditions expérimentales



Comparaison avant et après le garrot en condition déplétion : $t(12)=0,19, p=0,85$.
Comparaison avant et après le garrot en condition placebo : $t(12)=2,62, p=0,02$

L'analyse des effets simples semble indiquer que les participants ont bel et bien eu une réduction de la douleur après l'application du garrot en condition placebo et cette différence ne s'est pas avérée en condition de déplétion aiguë du tryptophane. Ces affirmations doivent cependant être pondérées puisque l'interaction n'a pas atteint le seuil de significativité.

4.6 : Discussion à propos des résultats de l'étude 1

4.6.1 : Analyse du tryptophane sanguin

Dans le passé, plusieurs études ont utilisé la méthode de la déplétion aiguë du tryptophane pour étudier l'effet d'une baisse transitoire de la sérotonine sur différentes sphères du fonctionnement (Roussel et coll., 2003). Il faut toutefois ajouter que cette méthode demeure controversée. Certains auteurs avancent que malgré la baisse évidente du tryptophane sanguin, il n'est pas certain que cela entraîne de baisse de la synthèse sérotoninergique (van Donkelaar, van den Hove, Blokland, Steinbusch, & Prickaerts, 2009). Selon eux, les effets comportementaux détectés grâce à la méthode seraient dus au stress qu'elle engendre, plutôt qu'à la baisse de la neurotransmission sérotoninergique. Or, malgré certaines discordances, il est généralement admis que la déplétion aiguë du tryptophane mène à une baisse transitoire de la synthèse et de la transmission sérotoninergique au niveau du système nerveux central. Crockett et ses collègues (2011) ont publié une opinion d'expert en se basant sur une série de preuves fournies par des études comportementales, des analyses chimiques du sang et du liquide céphalo-rachidien ainsi que des études en imagerie par émission de positrons. En se fiant à cet argumentaire, nous statuerons que la baisse significative du tryptophane sanguin observée après la consommation de la mixture de gélatine et rapportée à la figure 2 est le reflet d'une baisse de la sérotonine au niveau central. Ces résultats permettent aussi de confirmer une seconde fois que la gélatine hydrolysate est une substance efficace et sans danger pour créer la déplétion aiguë du tryptophane (Evers et coll., 2004; Sambeth et coll., 2009).

Cependant, un autre résultat de la figure 2 retient notre attention. En effet, suite à l'ingestion de la mixture placebo, les participants ont montré une hausse du tryptophane sanguin. Selon Hood, Bell et Nutt (2005), cette hausse du tryptophane sanguin ne mènerait pas à une hausse de la sérotonine au cerveau. Premièrement, le tryptophane sanguin passe la barrière hémato-encéphalique seulement lorsqu'il est lié à l'albumine, une protéine de transport. Comme le tryptophane est en compétition avec d'autres gros acides aminés (valine, leucine, isoleucine, méthionine, phénylalanine, tyrosine) pour se lier à la protéine, et que ces acides aminés sont aussi présents en grande quantité dans le sang, il n'y a pas de hausse marquée du tryptophane pouvant traverser la barrière hémato-encéphalique. De plus, il est reconnu que l'enzyme Tryptophane Hydroxylase-2 (TPH-2), un catalyseur essentiel à la synthèse de la sérotonine au cerveau, agit comme l'élément limitant la réaction. C'est-à-dire que même s'il y avait plus de tryptophane au cerveau, l'enzyme ne pourrait synthétiser plus de sérotonine (McKinney, Knappskog, & Haavik, 2005). Le portrait est toutefois différent à l'extérieur du système nerveux central où la sérotonine est plutôt synthétisée par l'enzyme Tryptophane Hydroxylase-1 (TPH-1) (McKinney et coll., 2005). Même si cette enzyme est très similaire à la TPH-2, elle a une plus faible affinité pour le tryptophane qui se trouve alors en compétition avec la tyrosine et la phénylalanine (McKinney et coll., 2005). Cela signifie donc que la hausse du tryptophane sanguin s'accompagne fort probablement d'une hausse de la sérotonine en périphérie puisque la proportion de tryptophane par rapport à la tyrosine et à la phénylalanine est augmentée, ce qui la rend plus disponible pour réagir avec l'enzyme TPH-1. Ce résultat a d'ailleurs été obtenu dans une étude montrant une hausse de la sérotonine en périphérie lors de l'ajout de 2,3 g de tryptophane à une mixture contenant

tous les autres acides aminés, une condition semblable à notre condition dite « placebo », probablement à tort (Keszthelyi et coll., 2012). Il est donc fort probable que les participants aient eu un taux de sérotonine élevé en périphérie lors de la condition « placebo ».

4.6.2 : Résultats comportementaux : l'humeur

Les résultats du questionnaire POMS n'ont pas permis de détecter de signes de dysphorie ou d'abaissement de l'humeur dus à la déplétion aiguë du tryptophane. Aucune différence n'a pu être notée entre les échelles « tension-anxiété », « dépression-rejet », « confusion » ou « fatigue » passées lors de la condition « placebo » ou « déplétion ».

L'évaluation de la valence émotionnelle des images IAPS n'a montré aucune différence entre les conditions expérimentales. Cependant, les sujets semblent avoir eu tendance à coter les images négatives comme étant plus négatives lors de la déplétion aiguë du tryptophane par rapport à la condition contrôle. Cependant ce résultat est loin d'atteindre le seuil de significativité.

Même si cela peut paraître étonnant, ces résultats négatifs s'inscrivent dans une tendance observable dans la littérature. Lors de la toute première étude utilisant la déplétion aiguë du tryptophane chez l'humain, Young, Smith, Pihl et Ervin (1985) affirmaient que la déplétion pouvait servir à créer un modèle de dépression chez des sujets sains. Il est cependant clair aujourd'hui que cette méthode ne permet pas d'obtenir ce résultat. En effet, dans leur revue de la littérature, Roussel et coll. (2003) montraient que la déplétion permettait d'abaisser l'humeur chez des participants déprimés traités avec des ISRS et chez les individus ayant des prédispositions génétiques à développer la

dépression. Par contre, il n'était pas possible d'établir que la méthode puisse induire une baisse de l'humeur chez les participants sains. Le questionnaire POMS est un outil psychométrique abondamment utilisé lors d'études en déplétion aiguë du tryptophane, et ce malgré plusieurs résultats négatifs (Abbott et coll., 1992; Altman, Shankman, & Spring, 2010; Colasanti et coll., 2011; Ellenbogen, Young, Dean, Palmour, & Benkelfat, 1996; Evers et coll., 2004; Kilkens et coll., 2004; Kunisato et coll., 2011; Rubinsztein et coll., 2001). Cela indique que malgré les résultats obtenus par Young, Smith, Pihl et Ervin (1985) la déplétion aiguë du tryptophane ne semble pas faire varier l'humeur des sujets sains, et ce particulièrement lorsque celle-ci est mesurée avec un questionnaire validé. En ce sens, il est pertinent de se demander s'il s'agit d'un outil suffisamment sensible pour détecter une baisse de l'humeur chez des sujets sains, sans historique ou prédisposition particulière à la dépression, soumis à la déplétion aiguë de tryptophane. Le POMS, comme le BDI et le HAMD, est une échelle conçue pour évaluer des fluctuations d'humeur chez des patients souffrant de cancer ou susceptibles de souffrir de DM (McNair et coll., 1992).

Dans le cas qui nous concerne, il est possible que les changements à l'humeur des participants de l'étude, des participants sans pathologie particulière, jeunes et généralement en bonne forme physique, soient plus subtils, trop subtils pour le POMS. L'évaluation de la valence émotionnelle des images aurait pu fournir un indice plus subtil des changements de l'humeur chez ces participants. Plusieurs études ont d'ailleurs utilisé des tâches affectives chez des sujets sous déplétion avec des résultats probants (Feder et coll., 2011; Murphy, Smith, Cowen, Robbins, & Sahakian, 2002; Rubinsztein et coll., 2001; Young et coll., 1985). Cependant, le test d'évaluation d'images passé dans

l'étude n'a pas permis de détecter de tels changements. Dans le futur, il serait cependant possible de ne faire coter que des images à connotation négative. Si la tendance observée dans l'étude 1 (les images négatives ayant semblé être cotées plus négativement lors de la séance de déplétion) devait se confirmer, cela permettrait d'avoir un test efficace, simple et généralement apprécié des sujets expérimentaux, permettant d'évaluer des changements fins lors d'une tâche affective chez des participants soumis à la déplétion aiguë du tryptophane.

4.6.3 : Résultats comportementaux : La douleur

Aucune différence n'a été détectée en ce qui a trait aux seuils de douleur, à la douleur ressentie pendant l'application de l'algomètre, à la sensibilisation due à l'application de l'algomètre, à la douleur ressentie pendant l'application du garrot et à la douleur ressentie lors du test de l'eau froide. Cela indique, tel que l'hypothèse le spécifiait, que la déplétion aiguë du tryptophane n'affecte pas la perception de douleur en tant que telle.

Par contre, le but de l'étude était de voir si une baisse présumée de la sérotonine au niveau central, évaluée grâce au tryptophane sanguin, aurait une influence sur la modulation de la douleur. Nous avons donc évalué la capacité d'inhibition de la douleur par la douleur chez les participants. Cette capacité d'inhibition de la douleur serait une manifestation directe du CIDN (Willer et coll., 1999). Les analyses statistiques nous permettent de suggérer que la capacité d'inhibition de la douleur, et donc le CIDN, est réduite chez les participants lorsqu'ils sont en déplétion aiguë du tryptophane.

Ces résultats doivent cependant être interprétés avec une grande prudence, car l'analyse de la variance n'a pas atteint le seuil de significativité ($p=0,058$). Toutefois, le

fait qu'une étude suggère que la sérotonine pourrait jouer un rôle dans les mécanismes de freinage de la douleur mérite d'être mentionné.

4.6.4 : Comparaison avec les résultats antérieurs

L'effet de la déplétion aiguë du tryptophane sur la perception de la douleur a fait l'objet de quatre études publiées. Dans un premier temps, Abbott et coll. (1992) ont soumis des participants au test de l'eau froide dans une condition de déplétion aiguë du tryptophane, avec ou sans l'administration de morphine. Leurs résultats ont permis de voir que la déplétion aiguë du tryptophane bloquait l'analgésie normalement induite par la morphine. Cependant, ils ne permettent pas de conclure que la déplétion aiguë du tryptophane change la perception de la douleur lorsqu'il n'y a pas eu administration de morphine. Notre étude abonde dans le même sens puisque les résultats du test de l'eau froide, calqué sur celui utilisé par Abbott et ses collègues dans leur étude, n'ont pas varié en fonction des conditions expérimentales. En 2010, Hsu et ses collègues ont étudié les seuils de douleur électrique chez des participants sous déplétion du tryptophane ou en condition placebo. Les participants en déplétion aiguë du tryptophane avaient des seuils de douleur plus bas par rapport à la condition contrôle, ce qui laisse croire que la douleur pourrait augmenter en déplétion. Finalement, la déplétion aiguë du tryptophane est une méthode utilisée pour tenter de comprendre l'étiologie des douleurs viscérales expérimentées par les patients atteints du syndrome du côlon irritable. En 2004, Kilken et ses collègues montraient que les patients atteints du syndrome du côlon irritable et les participants contrôles avaient des seuils de douleur diminués lorsqu'ils étaient soumis à la déplétion aiguë du tryptophane lors d'une stimulation rectale. Par contre, l'étude n'a

pas montré de différence sur les échelles de douleur auto-rapportée. Une seconde étude, menée par la même équipe avec la même méthode (van Nieuwenhoven & Kilkens, 2012), a, quant à elle, échoué à montrer une différence entre les seuils de douleur et la douleur perçue par les participants en déplétion aiguë du tryptophane.

Cette courte revue de la littérature met en évidence le fait qu'aucun consensus n'existe sur l'effet de la déplétion du tryptophane sur la douleur. De plus, aucune étude n'a spécifiquement étudié les mécanismes d'inhibition de la douleur sous déplétion aiguë du tryptophane. Malgré ses limites méthodologiques, notre étude permet d'effectuer deux affirmations. Premièrement, l'ajout de 2,3g de tryptophane dans le breuvage dit « placebo » fait augmenter le tryptophane sanguin. Cela constitue un problème méthodologique important. D'autres études ont déjà utilisé moins de tryptophane dans la mixture placebo (Sambeth et coll. 2009) ou encore ont donné une portion réduite du breuvage expérimental, ce qui causait alors une faible baisse du tryptophane sanguin. Deuxièmement, la déplétion aiguë du tryptophane et, selon toute vraisemblance, la baisse de la sérotonine au niveau central, semblent affecter la capacité d'inhiber la douleur, le CIDN, sans pourtant qu'il y ait d'autres signes d'hyperalgésie. Cela soutient l'hypothèse que la sérotonine jouerait un rôle dans le CIDN (Willer et coll. 1999).

Au point de vue clinique, ces résultats cadrent avec certaines observations chez des patients atteints de douleur chronique et notamment ceux atteints de la fibromyalgie. Nous savons déjà qu'un CIDN moins efficace est lié à une plus grande chance de développer des douleurs postopératoires chroniques (Yarnitsky et coll., 2008). Plusieurs études regroupées dans une méta-analyse récente ont conclu à un déficit du CIDN chez les patients atteints de douleur diffuse telle la fibromyalgie (Lewis et coll.,

2012). Plusieurs types d'études associent aussi la fibromyalgie à des perturbations du système sérotoninergique. Premièrement, une mutation silencieuse du gène codant pour le récepteur 5-HT_{2A}, un récepteur ayant des caractéristiques pronociceptifs au niveau de la moelle et du neurone afférent primaire (Conrath & Van Steenwinckel, 2009), est associée positivement à la fibromyalgie (Bondy et coll., 1999; Buskila & Sarzi-Puttini, 2006; Gursoy, Erdal, Herken, Madenci, & Alasehirli, 2001; Matsuda et coll., 2010). Même si cette mutation est silencieuse et n'induit donc pas a priori de différence quant à l'expression du récepteur, elle semble avoir un rôle dans la douleur pathologique puisqu'elle est aussi positivement associée à une plus grande demande en médication analgésique dans le cas de douleurs postopératoires (Aoki et coll., 2010) et à plus de symptômes somatiques douloureux dans la DM (Klengel et coll., 2011). Deuxièmement, il est généralement admis que les antidépresseurs de type tricyclique permettent de diminuer les symptômes de la fibromyalgie (Arnold, Keck, & Welge, 2000; Mease, Dundon, & Sarzi-Puttini, 2011). Troisièmement, même si ses résultats demeurent contestés, une étude a montré des niveaux bas de sérotonine au niveau du liquide céphalorachidien chez les patients fibromyalgiques (Abeles, Pillinger, Solitar, & Abeles, 2007). Finalement, il semble aussi qu'un polymorphisme du gène codant pour le transporteur de la sérotonine, soit l'allèle court (Short), soit plus présent chez les patients atteints de fibromyalgie par rapport aux participants sains ou même par rapport à des patients ayant une douleur au dos (D'Agostino, Breban, Said-Nahal, & Dougados, 2002). On note aussi une baisse de l'efficacité du CIDN chez les participants sains ayant ce même polymorphisme génétique (Lindstedt et coll., 2011; Treister et coll., 2011). Cependant, l'implication du gène du transporteur de la sérotonine dans la fibromyalgie

demeure un sujet de controverse puisque plusieurs résultats négatifs ont été publiés sur le sujet (Gursoy, 2002; Potvin et coll., 2010). Dans ce contexte, nos résultats suggérant une baisse du CIDN chez des participants ayant un niveau de sérotonine artificiellement réduit apportent un argument de plus à la thèse voulant que la sérotonine joue un rôle clé dans les mécanismes de freinage de la douleur, et qu'elle peut donc rendre compte du déficit des mécanismes de freinage de la douleur observés dans différentes conditions douloureuses, incluant la fibromyalgie.

D'un point de vue fondamental, nous désirions clarifier le rôle que joue la sérotonine au niveau des systèmes modulateurs de la douleur. De façon générale, on admet que les projections sérotoninergiques descendantes allant du bulbe rostro-ventro-médian vers la moelle jouent un rôle important dans les processus d'inhibition de la douleur (Lewis et coll., 2012; Marchand, 2008; Millan, 2002; Ossipov et coll., 2010; Willer et coll., 1999). Par contre, plusieurs résultats contradictoires ont été obtenus, tant chez l'animal que l'humain, ce qui a poussé la communauté scientifique à se demander si la sérotonine joue bel et bien un rôle analgésique. D'une part, des études génétiques n'ont pu montrer de relation entre la sérotonine et la douleur clinique et expérimentale (Gursoy, 2002; Potvin et coll., 2010). D'autre part, des méta-analyses ont conclu à la relative inefficacité des ISRS dans le traitement de la douleur chronique (Verdu et coll., 2008). Enfin, des études ont montré que la sérotonine joue aussi bien un rôle de facilitation que d'inhibition descendante de la douleur chez l'animal (Willer et coll., 1999). Ces résultats paradoxaux ont été attribués depuis à la pluralité des récepteurs de la sérotonine, dont certains inhibent la douleur (exemple : 5-HT_{1A}), alors que d'autres la

facilitent au contraire (exemple : 5-HT₃) (Dogrul et coll., 2009; Millan, 2002; Sommer, 2006; Wei, Gu, & Chu, 2012).

4.7 : Conclusion

En conclusion, notre étude est la première étude avec un devis expérimental à double insu tentant de cerner le rôle de la sérotonine dans les systèmes inhibiteurs de la douleur chez l'humain. En dépit de ses limites importantes, discutées plus loin, et du fait que le seuil de significativité statistique n'ait pas été atteint, la présente étude a le mérite de montrer qu'il est possible, voire probable, que la sérotonine, de façon globale, soit essentielle au phénomène du CIDN chez l'être humain.

4.8 : Force et limites de l'étude

L'étude présente quelques forces et faiblesses méthodologiques dignes de mention. Cette étude se démarque d'autres études du même type, puisqu'elle adopte un protocole à double insu où l'examineur et le participant ignorent s'ils sont en condition « placebo » ou de déplétion du tryptophane. Il y a aussi eu des prélèvements sanguins au début et à la fin de chaque séance qui ont permis de montrer la fluctuation du tryptophane sanguin. Par contre, plusieurs limites sont aussi identifiables. Premièrement, nous n'avons pas analysé le ratio entre le tryptophane plasmatique et les autres gros acides aminés neutres (valine, leucine, isoleucine, méthionine, phénylalanine, tyrosine). Cette analyse aurait donné une preuve plus solide de l'efficacité de la déplétion aiguë du tryptophane (Hood et coll., 2005). De plus, les 2,3g de tryptophane ajoutés à la gélatine pour la rendre balancée au point de vue nutritionnel ont plutôt mené à un surplus de tryptophane

plasmatique. La condition dite « placebo » n'était donc pas totalement inactive. Nous avons aussi choisi d'utiliser une méthode novatrice pour tester l'efficacité du CIDN, soit l'administration de deux stimulations mécaniques (algomètre) entrecoupées d'une stimulation ischémique (garrot). Or, cette technique, quoique plus simple et moins coûteuse que d'autres procédures utilisées antérieurement, est toujours en cours de validation. Tant que la validité de la méthode n'aura pas été démontrée hors de tout doute, et publiée dans un article scientifique, cela demeurera une faiblesse méthodologique. Finalement, les analyses statistiques n'ont pas atteint le seuil de significativité de 5% généralement admis dans ce type d'étude. C'est donc dire qu'à défaut de recrutement de participants supplémentaires, ou d'une nouvelle étude permettant de confirmer les résultats de celle-ci, il est important de voir ces résultats comme préliminaires et exploratoires.

Chapitre 5 : Étude 2

5.1 : Titre

Évaluation de la douleur expérimentale chez des participants atteints de dépression majeure, avant et après un traitement à la duloxétine ou à la desvenlafaxine: une étude préliminaire.

5.2 : But

Montrer l'effet d'un traitement antidépresseur avec des médicaments de type « Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline» sur des mesures de douleur expérimentale et notamment sur le CIDN.

5.3 : Hypothèse

Avant le traitement, les sujets déprimés devraient montrer une faible inhibition endogène de la douleur alors que les autres mesures de la douleur devraient être comparables aux sujets sains. Après le traitement, les mesures d'inhibition de la douleur devraient s'apparenter aux mesures recueillies chez les sujets sains. Les autres évaluations de la douleur devraient rester stables après le traitement.

5.4 : Méthode

Ce projet est en fait la mise en commun de projets de recherche distincts, soit l'étude « *White matter structure and response to antidepressant treatment: a study of desvenlafaxine in major depression* » (ou Projet desvenlafaxine) et l'étude « *The effects of Duloxetine on experimentally-induced pain perception in major depressive disorder* » (ou

Projet duloxétine). Un protocole abrégé comprenant les informations nécessaires pour répondre à la question de recherche est présenté pour chacun des projets, suivi d'une section concernant les mesures communes aux deux projets. Finalement, les protocoles complets des deux études sont disponibles au public via le site internet du U.S. National Institute of Health⁶.

5.4.1 : Participants

Nous souhaitons inclure 20 participants dans les deux projets combinés (10 pour chaque projet). Les patients recrutés devaient avoir entre 20 et 55 ans, souffrir de dépression majeure et ne pas consommer de médicaments antidépresseurs depuis au moins une semaine. Les autres critères sont détaillés plus bas. Finalement, le recrutement des participants s'est fait principalement via des annonces présentées dans les services de transport en commun de la ville. Cette stratégie visait surtout à recruter des patients ne portant pas encore le diagnostic de dépression majeure et, par le fait même, n'ayant pas consommé d'antidépresseurs. Finalement, les données d'un groupe de sujets sains, recrutés lors des études de validation de la méthode d'induction du CIDN (Paul-Savoie et coll., 2011), ont été appariées avec celles des sujets recrutés pour l'étude à des fins de comparaison.

⁶ Disponible au : «clinicaltrials.gov». Les projets sont identifiés par les codes NCT01492621 (projet desvenlafaxine) et NCT01391221 (projet duloxétine)

Projet desvenlafaxine

Critères d'inclusion

- 1- Être atteint de dépression majeur
- 2- Être âgé entre 30 et 55 ans
- 3- Score au HAMD supérieur à 19
- 4- Capacité à consentir

Critères d'exclusion

- 1- Présence de problème neurologique majeur
- 2- Présence de problème cardio-vasculaire (c.-à-d. hypertension incontrôlée, historique d'AVC ou historique d'infarctus)
- 3- Condition médicale instable
- 4- Comorbidité psychiatrique significative
- 5- Problème de dépendance aux drogues ou autres substances
- 6- Grossesse ou allaitement
- 7- Résistance au traitement (2 semaines sans répondre au traitement antidépresseur après l'ajustement de la dose)

Dosage du médicament

Du jour 1 au jour 63, tous les participants recevaient quotidiennement un comprimé de 50 mg de desvenlafaxine. Du jour 64 au jour 112, jour de la fin de l'étude, les participants voyaient leur dosage modifié en fonction de leurs besoins, jusqu'à un maximum de 100 mg/jour.

Période de sevrage

Si les participants de recherche consommaient un autre antidépresseur avant le début de l'étude, ils devaient en cesser l'utilisation au moins une semaine avant le début de l'étude. S'ils consommaient du fluoxétine, la période de sevrage s'allongeait à (ou était de) deux semaines.

Procédure expérimentale

Tableau X : Procédure expérimentale du Projet desvenlafaxine

Temps 0	Visite 1 Semaine1 Jour 0	Viste 2 Semaine 4	Visite 3 Semaine 8 Jour 63	Visite 4 Semaine 12	Visite 5 Semaine 16 Jour 112
Information Socio-démographique	Desvenlafaxine 50 mg		Ajustement de la dose		Fin de l'étude
Séance d'imagerie DTI					Séance d'imagerie DTI
Analyse des marqueurs inflammatoires			Analyse des marqueurs inflammatoires		Analyse des marqueurs inflammatoires
Signes vitaux	Signes vitaux	Signes vitaux	Signes vitaux	Signes vitaux	Signes vitaux
Analyse sanguine standard					
Passation des échelles	Échelles	Échelles	Échelles	Échelles	Passation des échelles
Tests cognitifs informatisés					Tests cognitifs informatisés
Procédure de douleur expérimentale					Procédure de douleur expérimentale

En gras : Toutes les informations retenues pour l'étude « Évaluation de la douleur expérimentale chez des participants atteints de DM, avant et après un traitement à la duloxétine ou à la desvenlafaxine ». Ces éléments sont détaillés plus loin. Pour toute autre information, se référer à l'annexe.

Projet duloxétine

Critères d'inclusion

- 1- Être atteint de dépression majeure
- 2- Être âgé de 20 à 55 ans
- 3- Capacité à consentir

Critères d'exclusion

- 1- Tout problème neurologique pouvant affecter les fonctions cognitives comme la démence, la maladie de Parkinson ou un traumatisme crânien passé.
- 2- Condition médicale instable
- 3- Condition médicale liée à la douleur
- 4- Grossesse ou accouchement récent
- 5- Autres troubles psychiatriques nécessitant ou faisant l'objet d'un traitement tels le trouble anxieux, le trouble bipolaire, le trouble de stress post-traumatique ou l'abus ou la dépendance aux substances
- 6- Traitement aux antidépresseurs dans les 30 derniers jours

Dosage du médicament

Tous les participants recevaient 30 mg/jour de duloxétine durant la semaine 1. De la semaine 2 à la semaine 9, tous les participants recevaient 60 mg/jour de duloxétine. À partir de la semaine 9, le dosage pouvait être augmenté à 90 mg/jour en fonction des exigences cliniques. Finalement, à la semaine 11, le dosage pouvait encore être augmenté, si nécessaire jusqu'à 120 mg/jour. L'étude prenait fin à la semaine 13.

Période de sevrage

Les participants ne devaient pas avoir consommé d'antidépresseurs au moins 30 jours avant le début de l'étude.

Procédure expérimentale

Tableau XI : Procédure expérimentale du Projet duloxétine

Temps 0	Visite 1 Semaine 1 Jour 7	Visite 2 Semaine 3 Jour 21	Visite 3 Semaine 5 Jour 35	Visite 4 Semaine 9 Jour 63	Visite 5 Semaine 11 Jour 77	Visite 6 Semaine 13 Jour 91
Duloxétine 30 mg*	Duloxétine 60 mg			Duloxétine 90 mg si nécessaire	Duloxétine 120 mg si nécessaire	Fin de l'étude
Information Socio-démographique						
Analyse des marqueurs inflammatoires						Analyse des marqueurs inflammatoires
Signes vitaux	Signes vitaux	Signes vitaux	Signes vitaux	Signes vitaux	Signes vitaux	Signes vitaux
Analyse sanguine standard						
Passation des échelles	Échelles	Échelles	Échelles	Échelles	Échelles	Passation des échelles
Tests cognitifs informatisés						Tests cognitifs informatisés
Procédure de douleur expérimentale						Procédure de douleur expérimentale

* À partir du jour 1

En gras : Toutes les informations retenues pour l'étude « Évaluation de la douleur expérimentale chez des participants atteints de DM, avant et après un traitement à la Duloxétine ou à la Desvenlafaxine ». Ces éléments sont détaillés plus loin. Pour toute autre information, se référer à l'annexe.

5.4.2 : Détail des dévaluations

Les données sociodémographiques retenues ont été le sexe, l'âge, le poids corporel et la taille. Pour les échelles et questionnaires, nous considérons le résultat de l'échelle de dépression de Hamilton pour mesurer les changements dans les symptômes de dépression (Hamilton, 1960). L'échelle d'impression clinique globale, volet gravité et amélioration, était aussi incluse pour cette étude puisqu'il a été démontré qu'elle fournit une évaluation fiable du bien-être des patients souffrant de dépression majeure et ce, autant en contexte clinique qu'en contexte de recherche (Kadouri, Corruble, & Falissard, 2007). Le *Brief Pain Inventory* version française (BPI) est un outil comprenant deux sous-échelles validées permettant d'évaluer la douleur ressentie par le participant et ses impacts sur sa vie quotidienne (Cleeland 1994). Le PCS-CF (French et coll., 2005) ainsi que 9 échelles visuelles analogues 100 mm ont aussi été ajoutés à l'évaluation, afin de mieux évaluer la présence et l'intensité dans différentes régions du corps et pour avoir une mesure de la dramatisation de la douleur.

5.4.3 : Douleurs expérimentales chez les participants des Projets duloxétine et desvenlafaxine

Pour évaluer l'efficacité du CIDN chez les patients déprimés, nous avons utilisé la même méthode que pour le projet « L'influence de la déplétion du tryptophane sur les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur: une étude expérimentale chez des sujets sains ». Ce protocole de douleur expérimentale était appliqué au début de l'étude avant la prise de médicament et à la fin de l'étude, soit à la semaine 16 ou 13 en fonction du projet. Même si les seuils de douleur étaient évalués à chaque passation du protocole

de douleur expérimentale, la pression appliquée sur le majeur gauche pendant 30s restait la même entre la première et la deuxième visite. Finalement, toutes les évaluations ont été faites par le même expérimentateur.

5.4.4 : Statistiques

Les analyses statistiques portant sur les échelles visuelles analogues ont été effectuées par une ANOVA sur des mesures répétées. Si l'effet principal était significatif, nous recourions à des test-t sur des mesures répétées pour identifier les effets simples. Pour ce qui est des mesures du CIDN, elles étaient évaluées grâce à une ANOVA sur des mesures répétées à deux niveaux (ou schème 2x2) ou une ANOVA sur des mesures répétées avec deux groupes indépendants, en fonction de la situation. Les analyses sur les autres questionnaires et les autres mesures psychophysiques ont été effectuées par des test-t sur des mesures répétées alors que la comparaison des données psychophysiques des participants sains et des participants déprimés a été faite à l'aide d'un test-t sur des échantillons indépendants. Les valeurs p résultantes ont été corrigées avec la méthode de Bonfferoni vu le nombre élevé de tests.

5.5 : Résultats de l'étude 2

5.5.1 : Participants

16 participants ont été recrutés pour participer à l'étude (8 dans le protocole duloxétine et 8 dans le protocole desvenlafaxine). Quatorze sujets ont participé à l'étude du début à la fin. Deux sujets ne l'ont pas complétée, soit un participant par molécule. Le participant ayant abandonné le protocole duloxétine l'a fait à la semaine 10 sur 13 à cause des effets indésirables du médicament, alors que celui ayant abandonné le desvenlafaxine l'a fait à la semaine 13/16 pour des raisons similaires. Ils ont tous deux rempli toutes les évaluations finales. Leurs données ont toutes été conservées. Les seize sujets sains recrutés dans le cadre de l'étude de validation de la méthode (Paul-Savoie et coll., 2011) ont été sélectionnés dans un groupe en comprenant originalement 25. Chaque sujet a été sélectionné pour correspondre à l'âge et au sexe d'un sujet atteint de DM sans égard aux données psychophysiques.

Tableau XII : Données sociodémographiques étude 2

	Patient Duloxétine-Desvenlafaxine	Sujets sains	Comparaison statistique
Sexe (M/F)	5/11	5/11	
Âge (ans)	42,75 (13,17)	40,37 (13,6)	t=0,50 p=NS *
Taille (m)	1,66 (0,10)	ND	
Poids (kg)	71,12 (20,78)	ND	
Dépression	31,68 (5,26) [HAMD]	3,32 (1,02) [Inventaire de Beck]	
<i>Pain catastrophizing scale</i> (PCS-CF) (échelle de dramatization)	19,75 (14,18)	11,93 (9,86)	t=1,81 p=NS *

HAMD= Hamilton Depression Rating Scale

* Test T sur des échantillons indépendants (ddl = 30)

5.5.2 : Résultats des mesures de douleur au T0 comparés aux sujets sains

Les participants déprimés ont généralement un seuil de douleur plus élevé que les SS. Mis à part cette différence significative, aucun autre résultat de test psychophysique ne permet de distinguer les deux groupes.

Tableau XIII : Comparaison entre les mesures de douleur des sujets sains et des patients déprimés

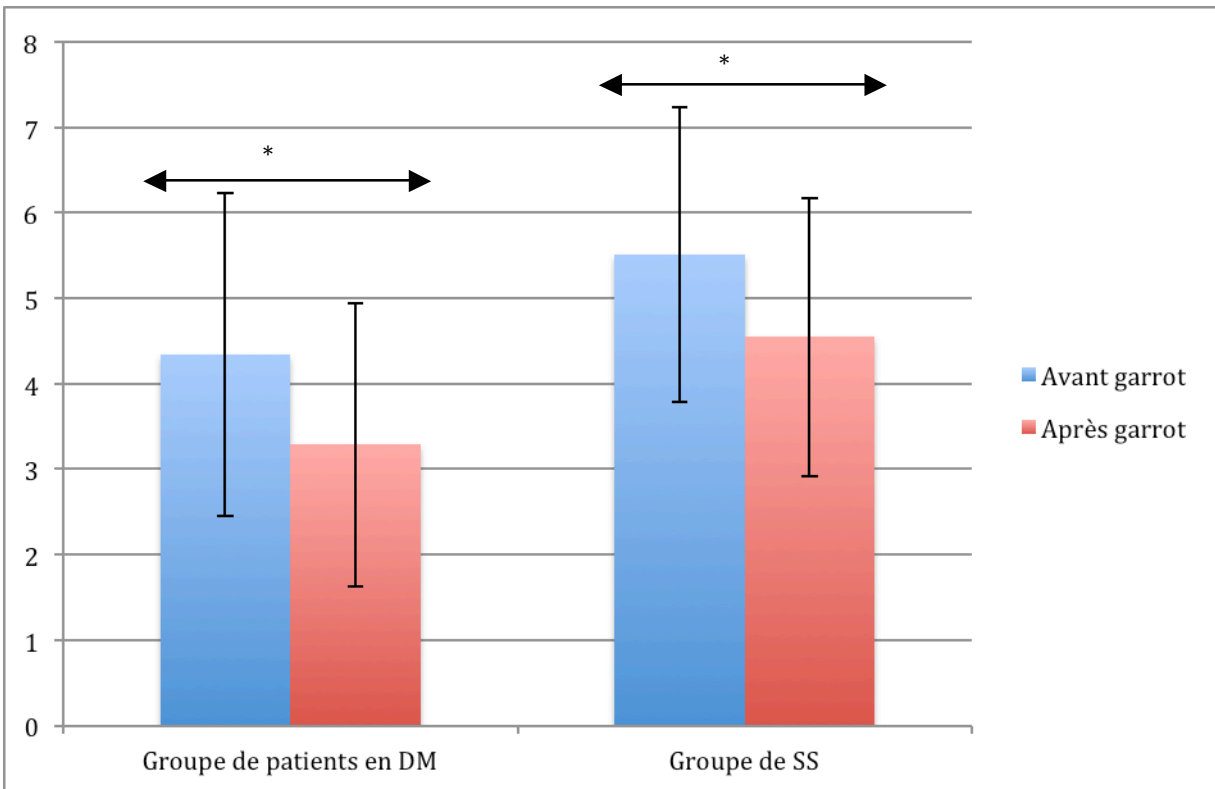
Paramètres	Patients déprimés	Sujets sains	Différence
Seuil au doigt (en kg)	5,1 (2,0)	3,5 (1,5)	t=2,76 p=0,04
Moyenne de la douleur au doigt (pression pendant 30s, échelle verbale de 0 à 10)	4,3 (1,9)	5,5 (1,7)	t=-1,86 p=NS
Sensibilisation de la douleur au doigt (Delta)	3,0 (1,4)	3,5 (2,2)	t=-0,75 p=NS
Moyenne douleur ischémique (échelle verbale de 0 à 100)	51,2 (24,6)	62,5 (17,5)	t=-1,49 p=NS

ddl = 30

Pour ce qui est de la capacité d'inhibition de la douleur, les résultats de l'analyse multivariée sont clairs : il y a baisse significative de la douleur avant et après l'application du garrot pour les deux groupes de sujet ($F(1,30)=24,90$ $p=0,01$).

Cependant, l'interaction entre les groupes donne un résultat très loin du seuil de significativité ($F(1,30)=0,05$ $p=0,82$). C'est donc dire que les deux groupes ont une capacité similaire d'inhibition de la douleur. La figure 4 en fait la démonstration.

Figure 4 : Douleur inhibée chez les sujets sains et le groupe de patients en DM



Comparaison avant et après le garrot chez les sujets en DM : $t(15)=4,73$, $p=0,01$

Comparaison avant et après le garrot chez les sujets sains : $t(15)=2,85$, $p=0,01$

5.5.3 : Résultats des mesures de douleur et des questionnaires en début et en fin d'étude

Plusieurs évaluations permettent de suivre l'évolution de la condition des participants entre la première et la dernière rencontre. S'il est clair que les symptômes de dépression, tels qu'évalués par le HAMD, et l'impression clinique globale ont montré une amélioration significative, les autres échelles mesurant la douleur et la dramatisation de la douleur n'ont pas varié suite au traitement.

Tableau XIV : Les questionnaires auto- et hétéro-rapportés avant et après traitement

Questionnaire	Avant le traitement	Après le traitement	Différence
<i>Hamilton rating scale for depression</i> (HAMD)	31,7 (5,3)	7,9 (8,0)	t=9,46 p=0,01
Échelle d'impression clinique globale – Gravité (CGI-S)	4,8 (0,8)	2,1 (1,5)	t=6,99 p=0,01
Échelle de bonne impression clinique idem- amélioration	NA	1,6 (0,8)	NA
PCS-CF	19,8 (14,2)	13,3 (11,0)	t=1,95 p=0,35
<i>Brief Pain Inventory</i> (BPI) – Intensité	2,5 (2,3)	2,3 (2,6)	t=-0,24 p=1,00
BPI – Intrusion	2,3 (2,6)	1,5 (1,7)	t=1,06 p=1,00

Tous ces calculs ont un degré de liberté de 15

Les échelles visuelles analogues (VAS) permettent de suivre l'évolution de la douleur au quotidien rapportée par le participant en ciblant des symptômes en particulier.

L'analyse des données des différentes VAS ne permet pas d'affirmer qu'il y a une différence sur l'une ou l'autre des échelles entre le début et la fin du protocole de traitement ($F(9,7)=2,06$, $p=0,18$). Le Tableau XV montre les moyennes des différentes sous-échelles avant et après le traitement.

Tableau XV : Les échelles visuelles analogues

Échelles de mesure	Cote sur 100 avant le traitement	Cote sur 100 après le traitement
VAS-1 : Avez-vous eu des douleurs ?	36,9 (35,1)	27,2 (26,2)
VAS 2 : Avez-vous eu des douleurs migraines/céphalées ?	15,9 (20,8)	21,4 (29,1)
VAS 3 : Avez-vous eu des douleurs au dos ?	28,4 (27,7)	10,6 (14,8)
VAS 4 : Avez-vous eu des douleurs aux épaules ?	26,3 (26,7)	15,3 (24,6)
VAS 5 : Avez-vous eu des douleurs abdominales ?	18,4 (28,7)	5,6 (10,9)
VAS 6 : Avez-vous eu des douleurs à l'estomac ?	20,3 (28,1)	3,8 (7,2)
VAS 7 : Avez-vous eu des douleurs aux articulations ?	16,3 (28,0)	10,9 (21,5)
VAS 8 : La douleur a-t-elle nui à la réalisation de vos activités quotidiennes ?	11,9 (21,1)	15,6 (20,3)
VAS 9 : Durant la journée, pendant combien de temps avez-vous ressenti une douleur ?	33,8 (34,8)	33,4 (34,8)

5.5.4 : Résultats des tests de douleur expérimentale

Plusieurs données psychophysiques permettent de suivre l'évolution de la perception de la douleur induite en laboratoire pendant le traitement aux antidépresseurs. Or, il semble que ces paramètres n'aient pas montré de différence entre le début et la fin de l'étude. Le tableau XVI montre le détail des résultats.

Tableau XVI : Résultats des mesures de douleur avant et après traitement

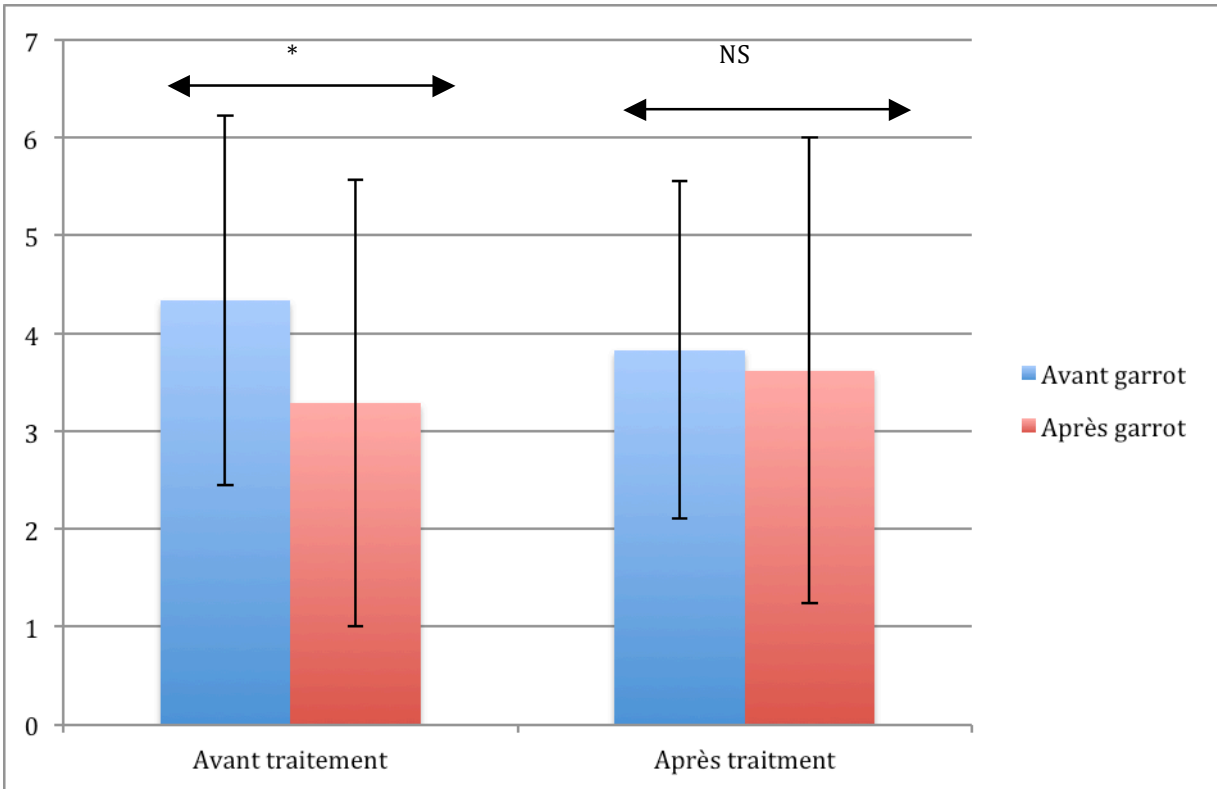
Paramètre	Avant le traitement	Après le traitement	Différence
Seuil de douleur au doigt (en kg)	5,1 (2,0)	5,1 (2,0)	t=0,05 p=0,96
Seuil de douleur au trapèze (en kg)	3,2 (1,6)	3,1 (1,7)	t=0,15 p=0,88
Moyenne de la douleur au doigt (échelle verbale de 0 à 10)	4,3 (1,9)	3,8 (2,3)	t=1,15 p=0,27
Sensibilisation de la douleur au doigt (Delta)	3,0 (1,5)	2,6 (1,9)	t=0,906 p=0,38
Moyenne douleur ischémique (échelle verbale de 0 à 100)	51,2 (24,6)	56,6 (23,4)	t=-0,69 p=0,50

Tous ces calculs ont un degré de liberté de 15

5.5.5 : Efficacité du CIDN

L'activation du CIDN est définie comme la différence entre la douleur ressentie lors de l'application de l'algomètre sur le majeur avant et après la stimulation ischémique de deux minutes. L'analyse statistique consiste en une ANOVA à deux groupes de deux mesures répétées (2x2), où l'on compare les résultats du test de l'algomètre avant et après le garrot, et ce, avant et après le traitement aux antidépresseurs de type IRSN. Pour ce qui est des effets principaux, on note qu'il n'y a pas de différence significative globale entre la douleur avant et après le garrot ($F(1,15)=0,04$, $p=0,84$). Par contre, en comparant les deux temps de mesure, on constate une différence ($F(1,15)=4,90$, $p=0,04$). Finalement, l'interaction entre le temps de mesure et l'efficacité du CIDN est significative ($F(1,15)=4,87$, $p=0,04$). Il est donc possible de faire l'analyse des effets simples tels que présentés dans la figure 5.

Figure 5 : Douleur inhibée en fonction du temps de mesure



Comparaison avant et après le garrot avant le traitement : $t(15)=4,73$, $p=0,01$

Comparaison avant et après le garrot après le traitement : $t(15)=0,49$, $p=0,63$

En résumé, aucun paramètre de douleur expérimentale n'a varié de façon significative entre le début et la fin de l'étude, à l'exception de la capacité d'inhibition de la douleur qui a diminué suite au traitement.

5.6 : Discussion à propos des résultats de l'étude 2

5.6.1 : Participants

Tous les participants admis dans l'étude « Évaluation de la douleur expérimentale chez des participants atteints de dépression majeure, avant et après un traitement à la duloxétine ou à la desvenlafaxine, une étude préliminaire » n'avaient jamais consommé d'antidépresseurs, ou n'en consommaient plus depuis deux semaines. Lors de la première prise de mesure, ils étaient donc considérés comme non médicamentés (drug free). Entre la première rencontre et la dernière, tous les participants ont connu une amélioration quant à leurs symptômes. Finalement, tous les participants ont supporté sans problème notable la procédure de douleur expérimentale. Les participants sains auxquels ils étaient comparés ne montraient pas de différence significative au niveau du sexe et de l'âge. Le niveau de dépression des deux groupes a cependant été évalué avec deux instruments différents : l'inventaire de dépression de Beck pour les sujets sains et le HAMD pour les participants déprimés. On constate toutefois que le score de l'inventaire de Beck (en moyenne 3,32) indique un niveau de dépression minimale alors que le score du HAMD (en moyenne 31,68) indique un niveau de dépression sévère (Beck, Steer, & Carbin, 1988; Hamilton, 1960). L'écart des niveaux de dépression des deux groupes est donc assez prononcé pour être comparé qualitativement même si la mesure a été prise avec deux instruments différents.

5.6.2 : Comparaison des données psychophysiques du début de l'étude avec les sujets sains

On remarque plusieurs similitudes entre les données psychophysiques des participants sains et des participants déprimés. Premièrement, les seuils de douleur mécanique sont plus élevés chez les participants déprimés que chez les sujets contrôles. Ce premier résultat, indiquant une hypoalgésie mécanique, peut paraître étonnant à première vue, puisque les patients atteints de dépression ont tendance à rapporter plus de symptômes somatiques douloureux que les personnes de la population générale. Par contre, plusieurs études ont montré dans le passé une hausse des seuils de douleur, qu'ils soient mécaniques (Gormsen et coll., 2004; Lautenbacher, Spernal, Schreiber, & Krieg, 1999), thermiques (Bar et coll., 2005; Bar et coll., 2011) ou électriques (Bar et coll., 2005; Marazziti et coll., 1998). Aucune étude n'a jamais évalué la douleur auto-rapportée lors d'une pression mécanique constante au niveau du seuil de douleur chez des patients déprimés. Notre étude ne montre aucune différence sur cet aspect entre les participants déprimés et les participants contrôles. Aucune différence n'a été détectée, non plus, au niveau de la sensibilisation à la douleur. Cependant, il faut rappeler que comme le seuil de douleur était plus élevé chez les participants déprimés, la pression appliquée sur le doigt au seuil de douleur était donc plus élevée. Ces résultats suggèrent donc une hypoalgésie chez les participants souffrant de DM. À l'opposé des études utilisant des stimuli thermiques, mécaniques ou électriques, plusieurs études ont montré que les patients déprimés avaient une perception accrue de la douleur ischémique (Bar et coll., 2005; Bar et coll., 2011). Nos résultats ne permettent ni d'appuyer, ni de rejeter cette hypothèse puisqu'ils ne sont pas significatifs. Finalement, pour ce qui est de la capacité d'inhibition

de la douleur (CIDN), elle semble être la même pour les participants déprimés et les participants sains. Ce dernier résultat confirme donc les résultats précédents de notre groupe qui ont montré, à l'aide de stimuli thermiques, que les CIDN sont normaux dans la DM (Normand et coll., 2011), à la différence près que la présente étude a été réalisée auprès de patients non-médicamentés, alors que dans l'étude précédente, les patients étaient traités avec des antidépresseurs.

Une revue de littérature de 18 études expérimentales ayant mesuré la perception de la douleur dans la DM a montré qu'en dépit de résultats contradictoires, la DM est la plupart du temps associée à des signes d'hypo-algésie (Potvin, 2011). Il semble qu'encore une fois, les résultats obtenus dans notre étude appuient cette affirmation. Un autre auteur a déjà proposé un modèle expliquant les signes d'hypoalgésie chez les participants déprimés (Bar et coll., 2005; Bar et coll., 2011). Celui-ci remarquait que les signes d'hypoalgésie lors de stimuli superficiels (thermode chaude sur la peau ou pression à l'aide d'un algomètre) étaient corrélés avec des réponses exagérées aux stimuli profonds (douleur ischémique). Il proposait donc que les patients déprimés peuvent ressentir la douleur superficielle moins intensément parce qu'ils vivent des douleurs profondes beaucoup plus intenses et plus prenantes. Cette explication ne cadre que partiellement avec nos résultats puisque nous avons montré une douleur réduite pour les stimuli superficiels (seuil de douleur au doigt), mais pas de réponse exagérée aux stimuli profonds, tel qu'induits par le test du garrot par exemple. Nous pourrions proposer une hypothèse alternative, inspirée de celle de J. Bar, où la composante émotionnelle de la douleur serait plus intense chez les patients déprimés, alors qu'ils percevraient moins intensément la composante sensorielle-discriminative de la douleur.

Cela expliquerait les scores diminués au test de douleur expérimentale, mais augmentés sur les échelles auto-rapportées (Brnabic et coll. 2012).

Un autre résultat retient particulièrement notre attention. Il s'agit de l'efficacité similaire du CIDN chez les participants sains et déprimés. Ce résultat, quoique confirmant celui obtenu par Normand et coll. (2011), cadre mal avec les hypothèses les plus courantes sur le lien entre la douleur et la dépression. En effet, vu l'importante comorbidité entre les douleurs chroniques fonctionnelles, en particulier la fibromyalgie et la dépression (Normand et coll., 2011; Rief, Hennings, Riemer, & Euteneuer, 2010; Williams et coll., 2006), en plus du nombre élevé de facteurs étiologiques communs entre les deux conditions (Bair et coll., 2003; Russell, Vaeroy, Javors, & Nyberg, 1992), plusieurs auteurs ont avancé que les douleurs chroniques fonctionnelles pourraient être une forme de dépression masquée (Gracely, Ceko, & Bushnell, 2012; Gupta et coll., 2007; Van Houdenhove & Luyten, 2006). Si cette hypothèse était vraie, les patients déprimés devraient donc présenter certaines caractéristiques semblables aux patients souffrants de douleurs chroniques fonctionnelles. Nous savons déjà que les patients atteints de DM et de douleur chronique se plaignent fréquemment de douleur (Brnabic et coll., 2012; Miller & Cano, 2009), qu'ils dorment mal (Edwards et coll., 2009; Franzen & Buysse, 2008), qu'ils ont des pointages élevés sur l'échelle de dramatisation de la douleur (Sullivan & D'Eon, 1990), qu'ils présentent tous deux une importante détresse psychologique (Gupta et coll., 2007), qu'ils ont une baisse de la transmission sérotoninergique au cerveau (Bair et coll., 2003; Russell et coll., 1992) et qu'ils répondent à la même médication (Gracely et coll., 2012). Il est donc attendu que, comme dans une variété de douleurs chroniques fonctionnelles, dont la fibromyalgie (de Souza,

Potvin, Goffaux, Charest, & Marchand, 2009; Lewis et coll., 2012), les maux de tête (Lewis et coll., 2012; Pielsticker, Haag, Zaudig, & Lautenbacher, 2005) et le syndrome du côlon irritable (Lewis 2012, King 2009), le CIDN soit inefficace chez les participants souffrant de DM. De plus, l'étude « L'influence de la déplétion du tryptophane sur les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur: une étude expérimentale chez des sujets sains » présentée plus haut montre qu'un déficit temporaire de sérotonine chez les sujets sains semble mener à l'inefficacité temporaire du CIDN. En dépit de ces observations, les résultats de notre étude montrent que le CIDN est normal chez les participants déprimés, même lorsqu'ils sont non-médicamentés. Ce résultat confirme celui obtenu par Normand et coll. (2011) qui employait toutefois une méthode différente pour déclencher le CIDN chez des patients déprimés prenant des antidépresseurs.

Malgré tous les arguments voulant assimiler les douleurs chroniques fonctionnelles à une forme de dépression masquée et les hypothèses affirmant que les symptômes somatiques douloureux jouent un rôle central dans la DM, les différences dans le fonctionnement du CIDN montrent plutôt que les patients souffrant de DM ont une perception de la douleur davantage semblable aux participants sains qu'aux participants souffrant de douleurs chroniques fonctionnelles. Or, l'inefficacité du CIDN semble un élément clé dans l'apparition et le maintien des douleurs chroniques, particulièrement les douleurs sans causes médicales connues comme la fibromyalgie ou le côlon irritable (Marchand, 2008; Yarnitsky et coll., 2010; Yarnitsky et coll., 2008). Cela signifie donc que la DM et les douleurs fonctionnelles chroniques sont plus éloignées conceptuellement que ce que plusieurs auteurs avancent.

Certaines hypothèses autres que l'inefficacité des systèmes inhibiteurs descendants permettraient d'expliquer la présence élevée de symptômes somatiques douloureux dans la DM. Premièrement, il serait possible que le traitement de l'information nociceptive au niveau de l'insula puisse être influencé par les émotions négatives chez les individus déprimés. En 2008, Strigo et ses collègues montraient que les participants souffrant de DM interprétaient comme étant plus dangereux et potentiellement plus dommageables pour le corps des stimuli douloureux de faible intensité ou des stimuli non douloureux. Cette différence avec les sujets sains s'estompait lors de stimuli plus intenses. Cela laisse croire que la principale différence entre les individus déprimés et les sujets sains se situeraient au niveau de l'interprétation émotionnelle de la douleur, plutôt qu'au niveau de sa composante sensori-discriminative. Mutschler et coll. (2012) montraient que l'information nociceptive traitée au niveau de l'insula pouvait être traitée dans les mêmes zones que les émotions négatives chez les participants souffrant de DM, ce qui n'est pas le cas pour les sujets sains. Cette découverte va dans le même sens que l'idée d'« allodynie émotionnelle » énoncée par Strigo et ses collègues quatre ans plus tôt. Les plaintes douloureuses exprimées par les individus déprimés pourraient donc, du moins partiellement, provenir de l'interaction entre les émotions négatives et la composante émotionnelle de la douleur plutôt que de l'inefficacité du CIDN au niveau du tronc cérébral. Une autre hypothèse s'appuie sur un facteur cognitif, soit la dramatisation de la douleur, pour expliquer la présence de symptômes somatiques douloureux dans la DM. La dramatisation de la douleur présente, un peu comme le CIDN, est un bon prédicteur de la douleur postopératoire chez les sujets sains (Khan et coll., 2011). La dramatisation représente aussi un facteur

permettant de prédire la présence et l'intensité de la douleur chez les gens déprimés (Edwards, Haythornthwaite, Sullivan, & Fillingim, 2004; Linton et coll., 2011; Sullivan & D'Eon, 1990; Williams et coll., 2006). La dramatisation de la douleur pourrait être l'un des liens manquants entre les données contradictoires en douleur expérimentale et les résultats plus nets dans les échelles de douleur auto-rapportée chez les participants déprimés. Selon cette hypothèse, ce serait donc l'interprétation de la douleur et de ses conséquences qui serait problématique dans la DM. Conformément à cette hypothèse incriminant la composante cognitive de la douleur, une vaste littérature clinique a montré que les patients atteints de la DM ont tendance à ruminer et à donner une interprétation négative aux événements de leur vie (Watkins & Teasdale, 2001), et qu'ils ont tendance, dans le cas plus spécifique de la douleur, à exagérer la signification de celle-ci (Sullivan & D'Eon, 1990). Nos résultats au PCS-CF ne permettent pas d'appuyer cette hypothèse, car les sujets sains et les participants déprimés n'ont pas eu des scores statistiquement différents. Il s'agit cependant toujours d'une hypothèse valable pour expliquer les écarts entre les mesures de douleur expérimentale et celles des questionnaires de douleur auto-rapportée.

5.6.3 : L'effet des médicaments antidépresseurs sur l'humeur

Le duloxétine et le desvenlafaxine sont tous deux des molécules ayant un effet antidépresseur reconnu (Hirschfeld, Mallinckrodt, Lee, & Detke, 2005; Lieberman & Massey, 2009). Dans l'étude « Évaluation de la douleur expérimentale chez des participants atteints de DM, avant et après un traitement au duloxétine ou au desvenlafaxine », nous avons utilisé l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD) pour

évaluer les symptômes de dépression. De plus, comme lors des études cliniques de phase III du desvenlafaxine, nous avons utilisé l'échelle d'impression clinique globale (CGI-S) comme échelle secondaire pour évaluer l'amélioration des patients impliqués dans l'étude (Lieberman & Massey, 2009). Les résultats de ces échelles montrent que les participants à l'étude ont eu des symptômes de dépression considérablement réduits, en moyenne d'environ 22 points sur le HAMD. L'impression clinique globale s'est aussi améliorée au point où la majorité des participants avaient l'air en bonne santé à la fin des 13 ou 16 semaines de leurs protocoles respectifs. Notre étude soutient donc que ces médicaments ont un effet antidépresseur efficace pour traiter les patients atteints de DM.

5.6.4 : L'effet de la médication sur la douleur auto-rapportée et la dramatisation

Les participants à notre étude n'ont pas montré de variation significative de leurs scores au PCS-CF, aux deux sous-échelles du BPI et aux neuf VAS. Nous pouvons donc affirmer que la douleur quotidienne rapportée par les participants est généralement inchangée par rapport au début de l'étude. Il importe toutefois de mentionner qu'avant leur entrée dans l'étude, la plupart des patients n'affichaient pas des niveaux élevés de symptômes somatiques douloureux. Dans la littérature, un certain nombre d'études contrôlées ont montré que la duloxétine produit un soulagement modeste des symptômes somatiques douloureux associés à la DM (Brannan et coll., 2005; McIntyre & Konarski, 2005). Or, dans l'étude de Brannan et coll. (2005), à titre d'exemple, les patients devaient avoir un niveau minimum de douleur clinique de 2 sur 10 au score du BPI au point de départ. Mais en pratique, les patients avaient un niveau de 4,7 sur l'échelle intensité du BPI alors que dans les résultats présentés ici, les participants montraient plutôt une douleur

moyenne de 2,5 à la même échelle et plusieurs n'éprouvaient aucune douleur en début d'étude.

5.6.5 : L'effet de la médication sur la douleur expérimentale

Comme la duloxétine et la desvenlafaxine sont des molécules aux vertus analgésiques, il était attendu que les participants en les consommant montrent des signes d'hypoalgésie, c'est-à-dire que les seuils de douleur augmentent ou alors que la douleur rapportée pendant les différentes phases de l'expérience diminue. Nous croyons aussi que la capacité d'inhibition de la douleur, en théorie réduite au début de l'expérience, aurait pu être rétablie avec la médication. Dans les faits, aucune différence n'a été notée dans les différents paramètres de douleur expérimentale par rapport au début du traitement, à l'exception du CIDN qui a été aboli. Ces résultats sont à priori étonnants puisque les deux molécules sont en pratique (ou en théorie) sensées être efficaces dans le traitement des symptômes somatiques douloureux de la DM, de la fibromyalgie, des douleurs ostéoarthriques, des douleurs neuropathiques diabétiques et même chez les sujets sains soumis à des tests de douleur en laboratoire (Brannan et coll., 2005; Karp et coll., 2010; Lieberman & Massey, 2009; Lopez-Sola et coll., 2010; Pae, 2011; Perahia, Quail, Desai, Montejo, & Schatzberg, 2009; Russell et coll., 2008; Septien-Velez, Pitrosky, Padmanabhan, Germain, & Tourian, 2007; Skljarevski et coll., 2011).

Pour donner un sens à ces résultats inattendus, il est crucial de les remettre en perspective. Certaines mesures de douleur expérimentale obtenues en laboratoire, notamment pour ce qui est des mesures de seuils de douleur, ne sont que très faiblement corrélées avec la douleur rapportée en clinique (Giesecke et coll., 2005). C'est donc dire

que certains des résultats obtenus par des tests de douleur en laboratoire ne peuvent pas permettre d'établir si les médicaments antidépresseurs sont analgésiques ou non. Cependant, d'autres mesures, comme les mesures de douleur tonique (la pression constante sur le doigt ou le test du garrot) ou des mesures de sensibilisation, sont plus révélatrices de la douleur ressentie par un patient tous les jours. Les participants déprimés de cette étude ne montraient pas, sur le plan expérimental, de signes de sensibilité accrue à la douleur avant de commencer le traitement. Au contraire, nous avons plutôt observé des signes d'hypoalgésie par rapport aux sujets sains. Il est possible que l'effet analgésique de ces deux IRSN ne soit pas détectable au niveau des tests de douleur expérimentale simplement parce que les participants ne montraient aucun signe d'une perception pathologique de la douleur au point de départ. Pour ce qui est du CIDN, les résultats post traitement montrent l'annulation totale de l'effet analgésique obtenu suite à la stimulation ischémique. Il importe toutefois de mentionner d'entrée de jeu que l'annulation du CIDN ne se traduit pas par une hausse de la douleur rapportée par les participants en clinique. Malgré tout, ce résultat aurait pu paraître alarmant puisque les antidépresseurs de la famille des IRSN sont censés avoir un effet analgésique via l'augmentation de la transmission sérotoninergique et noradrénergique au niveau des voies descendantes du tronc cérébral, responsables du CIDN (Brannan et coll., 2005; Skljarevski et coll., 2011). Cette présomption se base cependant sur des résultats obtenus dans des populations éprouvant des douleurs chroniques (Skljarevski et coll., 2011). Il est reconnu que ces populations ont généralement un CIDN inefficace (Lewis et coll., 2012) et des études préliminaires ont montré que, dans ces circonstances, les antidépresseurs peuvent restaurer l'intégrité des mécanismes de freinage. À l'opposé, les

participants déprimés de notre étude montraient un CIDN tout à fait normal. Notre étude est la première évaluant l'effet d'antidépresseurs de type IRSN sur le CIDN de participants ayant la DM. Chez des participants ayant un CIDN normal, il semble que l'administration d'IRSN donne un effet paradoxal annulant l'effet du CIDN. Cet effet paradoxal est inexplicable dans l'état actuel des connaissances. Cela dit, il est possible que l'annulation du CIDN par le duloxétine et le desvenlafaxine mette en relief une relation en U inversée entre la sérotonine et la noradrénaline d'une part, et l'efficacité des mécanismes de freinage de la douleur d'autre part. Ainsi, chez des personnes dont le CIDN est déficitaire, les antidépresseurs favoriseraient une plus grande disponibilité de sérotonine ou de noradrénaline dans les voies descendantes de la douleur, ce qui entraînerait en retour une normalisation du CIDN. Chez les personnes dont le CIDN est normal, en revanche, les antidépresseurs produiraient un surplus de sérotonine et/ou de noradrénaline, ce qui pourrait entraver le fonctionnement des mécanismes inhibiteurs de la douleur.

5.7 : Conclusion étude 2

En conclusion, les participants ont, de façon générale, rapporté une douleur quotidienne similaire suite à un traitement avec des IRSN. Par contre, les résultats des tests de douleur expérimentale sont demeurés stables dans le temps, à l'exception du CIDN qui a été aboli. Ces résultats ne permettent pas de conclure si les molécules étudiées ont un effet analgésique ou non dans la DM. Ils permettent toutefois d'affirmer que l'hypothèse selon laquelle les patients déprimés verraient leurs symptômes somatiques douloureux diminués par l'effet des IRSN sur les systèmes inhibiteurs de la douleur semble fausse.

Des facteurs cognitifs comme la dramatisation de la douleur pourraient expliquer, du moins partiellement, la diminution de la douleur rapportée par les participants souffrant de DM et de symptômes somatiques douloureux traités avec des IRSN. Cependant, cette étude ne permet pas de le confirmer puisque la diminution du PCS-CF suite au traitement antidépresseur n'a pas atteint le seuil de significativité et qu'il n'y a aucun changement dans les échelles de douleur auto-rapportée.

5.8 : Forces et limites de l'étude

Certaines forces et faiblesses de l'étude sont à soulever. Premièrement, il s'agit d'une étude exploratoire. Elle permet donc d'évaluer nos hypothèses de recherche rapidement sur un nombre réduit de participants. De plus, aucune étude n'avait, jusqu'à présent, caractérisé les mécanismes de freinage de douleur chez les patients souffrant de DM non médicamenteux, et aucune étude n'avait cherché à comprendre l'impact des médicaments antidépresseurs de type IRSN sur les systèmes de freinage de la douleur. Cependant, plusieurs éléments viennent limiter la portée de ces résultats. Dans un premier temps, il aurait été souhaitable d'avoir deux groupes de participants, chacun traité avec une molécule spécifique, plutôt que de compter sur un seul groupe comprenant des patients traités avec l'une ou l'autre des médications. En effet, il est impossible, pour le moment, d'attribuer un effet à l'une ou l'autre des molécules en particulier. La poursuite du recrutement va permettre de répondre à cette faille méthodologique. Il aurait aussi été souhaitable d'avoir un groupe contrôle, afin de pouvoir comparer l'effet des médicaments IRSN avec une molécule d'une autre famille. On peut penser que les participants de la recherche auraient été moins influencés par leurs attentes s'ils avaient

été distribués, de façon aléatoire, dans un groupe expérimental recevant une molécule aux vertus analgésiques ou dans un groupe contrôle recevant un autre antidépresseur sans propriété analgésique. Le recrutement de participants déprimés ayant tous des symptômes somatiques douloureux évidents aurait aussi pu permettre de mieux évaluer l'effet analgésique des IRSN dans cette population. Il faut admettre que le fait que les patients aient présenté peu de symptômes douloureux en début d'étude limite la portée de nos résultats, car la possibilité de détecter un effet analgésique du traitement était, au point de départ, minimale. Finalement, l'appariement des résultats de notre recherche avec des participants déjà recrutés à l'université de Sherbrooke représente aussi une faiblesse méthodologique. Cependant, en tenant compte du caractère préliminaire des résultats, il était préférable de pouvoir comparer les résultats des participants à l'étude avec ceux des participants sains, même s'ils n'ont pas été recrutés et testés par le même personnel.

Chapitre 6 : Discussion générale

Les deux études présentées dans ce projet de recherche permettent de mieux comprendre le rôle de la sérotonine au sein des mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur et de mieux comprendre le rôle des systèmes endogènes d'inhibition de la douleur dans la DM.

Cinq conclusions majeures peuvent être tirées des résultats présentés. **Premièrement**, la gélatine hydrolysate est un produit efficace pour générer la déplétion aiguë du tryptophane. Les analyses du tryptophane plasmatique et de la tâche de cotation affective d'images viennent en appui à cette affirmation. **Deuxièmement**, l'ajout de 2,3 g de tryptophane à la gélatine pour en faire un breuvage équilibré au point de vue nutritionnel est trop élevé. Cela rend la condition dite «placebo» potentiellement active via la synthèse d'un surplus de sérotonine plasmatique. **Troisièmement**, l'étude 1 suggère que la déplétion aiguë du tryptophane pourrait abolir le phénomène du CIDN chez des participants sains. Cela indique, comme postulé dans la théorie du CIDN (Willer et coll., 1999), que la sérotonine pourrait être impliquée dans les processus d'inhibition descendante de la douleur. Il s'agit des premiers éléments de preuve scientifique se basant sur une étude avec un devis expérimental montrant l'implication de la sérotonine sur le CIDN de l'être humain. Nous savons que le CIDN, ou plutôt l'inefficacité du CIDN, pourrait être impliqué dans plusieurs formes de douleurs fonctionnelles telles la fibromyalgie (Lewis et coll., 2012). Le fait que le CIDN puisse être directement affecté par la baisse de la transmission de la sérotonine au niveau du cerveau nous permet d'associer une nouvelle fois ces troubles avec une altération du système sérotoninergique, sans toutefois avoir d'évidence directe qui soutienne cette hypothèse.

Cela étant dit, la DM est un trouble psychiatrique où les patients atteints présentent une quantité significative de symptômes somatiques douloureux (Brnabic et coll., 2012). Ils pourraient même faire partie des symptômes clé de la maladie (Maes, 2009). Comme la DM est associée depuis plusieurs années à une baisse de la sérotonine au niveau du cerveau (Belmaker & Agam, 2008), qu'une baisse expérimentale de la sérotonine entraîne l'inefficacité des systèmes inhibiteurs descendants et que la dépression est associée avec des symptômes somatiques douloureux, il était logique de s'attendre à ce que le CIDN soit inefficace chez les patients atteints de la DM. Or, le **quatrième** résultat majeur de ce mémoire est que le CIDN des participants déprimés est aussi efficace que celui des sujets sains. Il s'agit d'une découverte d'importance puisque, conceptuellement, cela différencie la DM des douleurs fonctionnelles comme la fibromyalgie. Bien que la DM et la fibromyalgie soient liées par leur importante comorbidité et leurs symptômes parfois similaires, il semble qu'au niveau de la perception de la douleur induite expérimentalement les patients déprimés montrent un profil à peu près normal alors que les patients atteints de fibromyalgie ont clairement un déficit du CIDN (Lewis et coll., 2012). Le **cinquième** résultat notable concerne l'évolution du CIDN lors d'un traitement avec des antidépresseurs de type IRSN. Nous croyions que le desvenlafaxine ou le duloxétine, deux IRSN, auraient pour effet de dynamiser le CIDN chez les participants déprimés. Or, nous avons plutôt observé un affaissement complet du CIDN après 13 ou 16 semaines de traitement médicamenteux. Cet effet paradoxal pourrait indiquer une relation en U inversée entre la sérotonine et le CIDN. Nous savons qu'un manque de sérotonine peut mener à une baisse du CIDN. Il est aussi possible qu'un surplus de sérotonine puisse avoir le même effet. Il s'agit cependant de pure spéculation. Il est

surtout important de noter que les IRSN n'améliorent pas le CIDN lorsque celui-ci fonctionne déjà normalement, comme cela semble être le cas dans la DM.

Chapitre 7 : Conclusion générale

L'ensemble de ce mémoire permet donc de soulever une possible incohérence théorique au niveau du lien entre la DM et les douleurs chroniques fonctionnelles. Certes, la DM et les douleurs chroniques sont très liées au niveau conceptuel à cause de l'importance de la comorbidité, des traitements pharmacologiques disponibles pour les deux conditions et des hypothèses neurobiologiques qui les sous-tendent (notamment la baisse de la sérotonine au niveau central). Cependant, les résultats préliminaires des études exploratoires que nous avons menées suggèrent plutôt que les douleurs chroniques et la DM demeurent des construits théoriques distincts, notamment en ce qui a trait à l'effet de la sérotonine et potentiellement de la norépinephrine dans les systèmes d'inhibition descendante de la douleur. Ces conclusions demeurent partielles et soumises aux limites méthodologiques importantes des deux études.

Chapitre 8 : Perspectives pour la recherche future

Dans le futur, il serait intéressant d'évaluer par quels mécanismes la baisse de la sérotonine au niveau du cerveau affecte le CIDN. Pour ce faire, de futures études pourraient compléter les résultats comportementaux obtenus dans l'étude « L'influence de la déplétion du tryptophane sur les mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur: une étude expérimentale chez des sujets sains », grâce à un protocole semblable appliqué lors d'une séance en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ou en

tomographie par émission de positrons. Il serait aussi intéressant de raffiner la connaissance de l'influence des différents récepteurs sérotoninergiques sur le CIDN en utilisant des agonistes ou des antagonistes spécifiques à l'un ou l'autre des multiples récepteurs sérotoninergiques plutôt que d'utiliser une procédure produisant une baisse généralisée de la sérotonine au niveau du cerveau. De façon plus générale, il serait important de comprendre pourquoi le CIDN, qui est probablement influencé par la sérotonine, n'est pas affecté chez les patients déprimés. Il serait aussi pertinent d'étudier d'autres mécanismes de modulation de la douleur chez les patients atteints de la DM. Par exemple, la sensibilisation à la douleur est un autre mécanisme de modulation de la douleur qui pourrait être affecté chez eux (Woolf, 2011). Cela pourrait permettre d'expliquer, du moins en partie, la présence de symptômes somatiques douloureux chez cette population. Dans un autre ordre d'idée, les IRSN sont des molécules réputées pour leurs propriétés analgésiques (Stalh 2008). Or, leurs effets analgésiques semblent plutôt modérés (Stalh 2008). Il serait aussi intéressant d'étudier davantage les antidépresseurs de la catégorie des tricycliques dans le champ de la douleur. Bien que le profil d'effets secondaires des tricycliques en limite l'utilisation clinique, il n'en demeure pas moins que cette classe d'antidépresseurs semble posséder la meilleure efficacité analgésique. Une meilleure compréhension de cette relative supériorité analgésique pourrait permettre, à terme, d'améliorer l'efficacité analgésique des antidépresseurs (Thase, 2003). Finalement, la mirtazapine est une molécule qui a suscité peu d'intérêt en ce qui concerne le traitement des symptômes somatiques douloureux associés à la DM, mais elle gagnerait possiblement à être étudiée davantage. La mirtazapine est déjà jugée efficace pour traiter la douleur cancéreuse (Theobald, Kirsh, Holtsclaw, Donaghy, &

Passik, 2002) et la fibromyalgie (Yeephu et coll., 2013). De plus, elle réduit la douleur ressentie par les participants sains chez lesquels on a induit de la douleur en contexte expérimental (Arnold, Vuadens, Kuntzer, Gobelet, & Deriaz, 2008). Finalement, une méta-analyse récente a démontré que la mirtazapine est un médicament plus efficace et plus tolérable que les IRSN les plus communs, à l'exception de la desvenlafaxine (Cipriani et coll., 2009). La douleur et la DM sont des problématiques connexes et la médecine demeure toutefois relativement démunie devant ces symptômes. La recherche de nouvelles alternatives de traitement demeure une voie à privilégier pour améliorer la qualité de vie des individus affectés.

Bibliographie

- Abbott, F. V., Etienne, P., Franklin, K. B., Morgan, M. J., Sewitch, M. J., & Young, S. N. (1992). Acute tryptophan depletion blocks morphine analgesia in the cold-pressor test in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, *108*(1-2), 60-66.
- Abeles, A. M., Pillinger, M. H., Solitar, B. M., & Abeles, M. (2007). Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med*, *146*(10), 726-734.
- Aguglia, A., Salvi, V., Maina, G., Rossetto, I., & Aguglia, E. (2011). Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. *J Affect Disord*, *128*(3), 262-266.
- Altamura, A. C., Dell'Osso, B., Mundo, E., & Dell'Osso, L. (2007). Duration of untreated illness in major depressive disorder: a naturalistic study. *Int J Clin Pract*, *61*(10), 1697-1700.
- Altman, S. E., Shankman, S. A., & Spring, B. (2010). Effect of acute tryptophan depletion on emotions in individuals with personal and family history of depression following a mood induction. *Neuropsychobiology*, *62*(3), 171-176.
- Ang, Q. Q., Wing, Y. K., He, Y., Sulaiman, A. H., Chiu, N. Y., Shen, Y. C., . . . Dossenbach, M. (2009). Association between painful physical symptoms and clinical outcomes in East Asian patients with major depressive disorder: a 3-month prospective observational study. *Int J Clin Pract*, *63*(7), 1041-1049.
- Aoki, J., Hayashida, M., Tagami, M., Nagashima, M., Fukuda, K., Nishizawa, D., . . . Iwahashi, K. (2010). Association between 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene polymorphism and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. *Neurosci Lett*, *479*(1), 40-43.
- APA, American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorder : DSM-IV-TR* (4 rev ed.). Washington, DC.
- Arnold, L. M., Keck, P. E., Jr., & Welge, J. A. (2000). Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics*, *41*(2), 104-113.
- Arnold, P., Vuadens, P., Kuntzer, T., Gobelet, C., & Deriaz, O. (2008). Mirtazapine decreases the pain feeling in healthy participants. *Clin J Pain*, *24*(2), 116-119.
- Artigas, F. (2013). Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacol Ther*, *137*(1), 119-131.

- Bahk, W. M., Park, S., Jon, D. I., Yoon, B. H., Min, K. J., & Hong, J. P. (2011). Relationship between painful physical symptoms and severity of depressive symptomatology and suicidality. *Psychiatry Res, 189*(3), 357-361.
- Bair, M. J., Robinson, R. L., Katon, W., & Kroenke, K. (2003). Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med, 163*(20), 2433-2445.
- Bantick, S. J., Wise, R. G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S. M., & Tracey, I. (2002). Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain, 125*(Pt 2), 310-319.
- Bar, K. J., Brehm, S., Boettger, M. K., Boettger, S., Wagner, G., & Sauer, H. (2005). Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain, 117*(1-2), 97-103.
- Bar, K. J., Terhaar, J., Boettger, M. K., Boettger, S., Berger, S., & Weiss, T. (2011). Pseudohypoalgesia on the skin: a novel view on the paradox of pain perception in depression. *J Clin Psychopharmacol, 31*(1), 103-107.
- Beaulieu, Pierre. (2008). applied physiology of nociception. In P. Macintyre, D. Rowbotham & S. Walker (Eds.), *Clinical Pain Management* (Vol. 1). London: Hodder Arnold.
- Beck, Aaron T, Steer, Robert A, & Carbin, Margery G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical psychology review, 8*(1), 77-100.
- Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *N Engl J Med, 358*(1), 55-68.
- Berrios, G. E. (1988). Melancholia and depression during the 19th century: a conceptual history. *Br J Psychiatry, 153*, 298-304.
- Boettger, M. K., & Bar, K. J. (2007). Perception for ischemic pain shows similarities in adjustment disorder and major depression. *Eur J Pain, 11*(7), 819-822.
- Bondy, B., Spaeth, M., Offenbaecher, M., Glatzeder, K., Stratz, T., Schwarz, M., . . . Ackenheil, M. (1999). The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis, 6*(5), 433-439.
- Bouvard, M., & Cottaux, J. (2005). *Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie, 4e ed., Collection pratique en psychothérapie*. Paris: Mason.
- Brannan, S. K., Mallinckrodt, C. H., Brown, E. B., Wohlreich, M. M., Watkin, J. G., &

- Schatzberg, A. F. (2005). Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 39(1), 43-53.
- Bril, V., England, J., Franklin, G. M., Backonja, M., Cohen, J., Del Toro, D., . . . Zochodne, D. (2011). Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 76(20), 1758-1765.
- Brnabic, A., Lin, C., Monkul, E. S., Duenas, H., & Raskin, J. (2012). Major depressive disorder severity and the frequency of painful physical symptoms: a pooled analysis of observational studies. *Curr Med Res Opin*, 28(12), 1891-1897.
- Brodie, B. B., & Shore, P. A. (1957). A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain. *Ann N Y Acad Sci*, 66(3), 631-642.
- Buskila, D., & Sarzi-Puttini, P. (2006). Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*, 8(5), 218.
- Bylund, D. B. (2007). Alpha- and beta-adrenergic receptors: Ahlquist's landmark hypothesis of a single mediator with two receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293(6), E1479-1481.
- Callahan, C. M., Kroenke, K., Counsell, S. R., Hendrie, H. C., Perkins, A. J., Katon, W., . . . Unutzer, J. (2005). Treatment of depression improves physical functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 53(3), 367-373.
- Chaudhry, Haroon Rashid, Arshad, Nadia, Javed, Faeza, & Asif, Aftab. (2010). Frequency of psychological and somatic symptoms in patients with major depressive disorder. *Asian Journal of Psychiatry*, 3(3), 152-154.
- Chitour, D., Dickenson, A. H., & Le Bars, D. (1982). Pharmacological evidence for the involvement of serotonergic mechanisms in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Res*, 236(2), 329-337.
- Chou, K. L. (2007). Reciprocal relationship between pain and depression in older adults: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *J Affect Disord*, 102(1-3), 115-123.
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Geddes, J. R., Higgins, J. P., Churchill, R., Barbui, C. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 373(9665), 746-758.

- Colasanti, A., Esquivel, G., den Boer, E., Horlings, A., Dandachi, A., Oostwegel, J. L., Schruers, K. (2011). Effects of tryptophan depletion and tryptophan loading on the affective response to high-dose CO₂ challenge in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 215(4), 739-748. doi: 10.1007/s00213-011-2177-8
- Conrath, Marie, & Van Steenwinckel, Juliette. (2009). Rôle du récepteur 5-HT_{2A} de la sérotonine dans la douleur neuropathique périphérique. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 10(3), 127-135.
- Crockett, MJ, Clark, Luke, Roiser, JP, Robinson, OJ, Cools, Roshan, Chase, HW, Seymour, Ben. (2011). Converging evidence for central 5-HT effects in acute tryptophan depletion. *Molecular psychiatry*, 17(2), 121-123.
- D'Agostino, Maria Antonietta, Breban, Maxime, Said-Nahal, Roula, & Dougados, Maxime. (2002). Refractory inflammatory heel pain in spondylarthropathy: a significant response to infliximab documented by ultrasound. *Arthritis & Rheumatism*, 46(3), 840-841.
- Dagenais, S., Caro, J., & Haldeman, S. (2008). A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *Spine J*, 8(1), 8-20.
- de Souza, J. B., Potvin, S., Goffaux, P., Charest, J., & Marchand, S. (2009). The deficit of pain inhibition in fibromyalgia is more pronounced in patients with comorbid depressive symptoms. *Clin J Pain*, 25(2), 123-127.
- Delgado, P. L., & Moreno, F. A. (2000). Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 1, 5-12.
- Demyttenaere, K., Bonnewyn, A., Bruffaerts, R., Brugha, T., De Graaf, R., & Alonso, J. (2006). Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking. *J Affect Disord*, 92(2-3), 185-193.
- Detke, M. J., Wiltse, C. G., Mallinckrodt, C. H., McNamara, R. K., Demitrack, M. A., & Bitter, I. (2004). Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 14(6), 457-470.
- Dogrul, A., Ossipov, M. H., & Porreca, F. (2009). Differential mediation of descending pain facilitation and inhibition by spinal 5HT-3 and 5HT-7 receptors. *Brain Res*, 1280, 52-59.
- Dohrenwend, B. P., Raphael, K. G., Marbach, J. J., & Gallagher, R. M. (1999). Why is depression comorbid with chronic myofascial face pain? A family study test of alternative hypotheses. *Pain*, 83(2), 183-192.

- Dubin, A. E., & Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*, *120*(11), 3760-3772.
- Eckert, L., & Lancon, C. (2006). Duloxetine compared with fluoxetine and venlafaxine: use of meta-regression analysis for indirect comparisons. *BMC Psychiatry*, *6*, 30.
- Edwards, R. R., Grace, E., Peterson, S., Klick, B., Haythornthwaite, J. A., & Smith, M. T. (2009). Sleep continuity and architecture: associations with pain-inhibitory processes in patients with temporomandibular joint disorder. *Eur J Pain*, *13*(10), 1043-1047.
- Edwards, R. R., Haythornthwaite, J. A., Sullivan, M. J., & Fillingim, R. B. (2004). Catastrophizing as a mediator of sex differences in pain: differential effects for daily pain versus laboratory-induced pain. *Pain*, *111*(3), 335-341.
- Elhwuegi, A. S. (2004). Central monoamines and their role in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *28*(3), 435-451.
- Ellenbogen, M. A., Young, S. N., Dean, P., Palmour, R. M., & Benkelfat, C. (1996). Mood response to acute tryptophan depletion in healthy volunteers: sex differences and temporal stability. *Neuropsychopharmacology*, *15*(5), 465-474.
- Evers, EAT, Tillie, DE, Van Der Veen, FM, Lieben, CK, Jolles, J, Deutz, NEP, & Schmitt, JAJ. (2004). Effects of a novel method of acute tryptophan depletion on plasma tryptophan and cognitive performance in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, *177*(1-2), 217-223.
- Feder, Adriana, Skipper, Jamie, Blair, James R, Buchholz, Katherine, Mathew, Sanjay J, Schwarz, Markus, . . . Neumeister, Alexander. (2011). Tryptophan depletion and emotional processing in healthy volunteers at high risk for depression. *Biological psychiatry*, *69*(8), 804-807.
- Fijal, B., Perlis, R. H., Heinloth, A. N., & Houston, J. P. (2010). The association of single nucleotide polymorphisms in the catechol-O-methyltransferase gene and pain scores in female patients with major depressive disorder. *J Pain*, *11*(9), 910-915, 915 e911-919.
- Fox, Kenneth R. (1999). The influence of physical activity on mental well-being. *Public Health Nutrition*, *2 s3a*, 411-418.
- Franzen, P. L., & Buysse, D. J. (2008). Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci*, *10*(4), 473-481.
- Freeman, M. P., Fava, M., Lake, J., Trivedi, M. H., Wisner, K. L., & Mischoulon, D. (2010).

Complementary and alternative medicine in major depressive disorder: the American Psychiatric Association Task Force report. *J Clin Psychiatry*, 71(6), 669-681.

French, Douglas J, Noël, Marc, Vigneau, François, French, Julie A, Cyr, Chantal P, & Evans, R Thomas. (2005). L'Échelle de dramatisation face à la douleur PCS-CF: Adaptation canadienne en langue française de l'échelle Pain Catastrophizing Scale. *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue canadienne des sciences du comportement*, 37(3), 181.

Gadelrab, H. F., Cabello, M., Vieta, E., Valle, J., Leonardi, M., Chatterji, S., & Ayuso-Mateos, J. L. (2010). Explaining functional outcomes in depression treatment: a multilevel modelling approach. *Disabil Rehabil*, 32 Suppl 1, S105-115.

Gauthier, Janel, & Bouchard, Stéphane. (1993). Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger. *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue canadienne des sciences du comportement*, 25(4), 559.

Gerrits, M. M., Vogelzangs, N., van Oppen, P., van Marwijk, H. W., van der Horst, H., & Penninx, B. W. (2012). Impact of pain on the course of depressive and anxiety disorders. *Pain*, 153(2), 429-436.

Giesecke, T., Gracely, R. H., Williams, D. A., Geisser, M. E., Petzke, F. W., & Clauw, D. J. (2005). The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum*, 52(5), 1577-1584.

Gloaguen, V., Cottraux, J., Cucherat, M., & Blackburn, I. M. (1998). A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord*, 49(1), 59-72.

Gormsen, L., Ribe, A. R., Raun, P., Rosenberg, R., Videbech, P., Vestergaard, P., . . . Jensen, T. S. (2004). Pain thresholds during and after treatment of severe depression with electroconvulsive therapy. *Eur J Pain*, 8(5), 487-493.

Gracely, R. H., Ceko, M., & Bushnell, M. C. (2012). Fibromyalgia and depression. *Pain Res Treat*, 2012, 486-590.

Graff-Guerrero, A., Pellicer, F., Mendoza-Espinosa, Y., Martinez-Medina, P., Romero-Romo, J., & de la Fuente-Sandoval, C. (2008). Cerebral blood flow changes associated with experimental pain stimulation in patients with major depression. *J Affect Disord*, 107(1-3), 161-168.

Gupta, A., Silman, A. J., Ray, D., Morriss, R., Dickens, C., MacFarlane, G. J., . . . McBeth, J. (2007). The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population-based study.

Rheumatology (Oxford), 46(4), 666-671.

- Gursoy, S. (2002). Absence of association of the serotonin transporter gene polymorphism with the mentally healthy subset of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*, 21(3), 194-197.
- Gursoy, S., Erdal, E., Herken, H., Madenci, E., & Alasehirli, B. (2001). Association of T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*, 21(2), 58-61.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hasin, D. S., Goodwin, R. D., Stinson, F. S., & Grant, B. F. (2005). Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 62(10), 1097-1106.
- Hirschfeld, R. M., Mallinckrodt, C., Lee, T. C., & Detke, M. J. (2005). Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine. *Depress Anxiety*, 21(4), 170-177.
- Hood, S. D., Bell, C. J., & Nutt, D. J. (2005). Acute tryptophan depletion. Part I: rationale and methodology. *Aust N Z J Psychiatry*, 39(7), 558-564.
- Hou, C., Jia, F., Liu, Y., & Li, L. (2006). CSF serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid and neuropeptide Y levels in severe major depressive disorder. *Brain Res*, 1095(1), 154-158.
- Hsu, Y. W., Somma, J., Hung, Y. C., Tsai, P. S., Yang, C. H., & Chen, C. C. (2005). Predicting postoperative pain by preoperative pressure pain assessment. *Anesthesiology*, 103(3), 613-618.
- IASP Task Force on Taxonomy. (1994). Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. In H. Merskey & N. Bogduk (Eds.), *Classification of Chronic Pain, Second Edition*. Seattle: IASP Press.
- Jacobs, B. L., & Azmitia, E. C. (1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev*, 72(1), 165-229.
- Jorenby, D. E., Leischow, S. J., Nides, M. A., Rennard, S. I., Johnston, J. A., Hughes, A. R., . . . Baker, T. B. (1999). A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med*, 340(9), 685-691.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Maser, J. D., Zeller, P. J., Endicott, J., Coryell, W., . . . Keller, M. B. (1998). A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive

- symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 55(8), 694-700.
- Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413(6852), 203-210.
- Kadouri, Alane, Corruble, Emmanuelle, & Falissard, Bruno. (2007). The improved Clinical Global Impression Scale (iCGI): development and validation in depression. *BMC psychiatry*, 7(1), 7.
- Karp, J. F., Weiner, D. K., Dew, M. A., Begley, A., Miller, M. D., & Reynolds, C. F., 3rd. (2010). Duloxetine and care management treatment of older adults with comorbid major depressive disorder and chronic low back pain: results of an open-label pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 25(6), 633-642.
- Keszthelyi, D., Troost, F. J., Jonkers, D. M., van Donkelaar, E. L., Dekker, J., Buurman, W. A., & Masclee, A. A. (2012). Does acute tryptophan depletion affect peripheral serotonin metabolism in the intestine? *Am J Clin Nutr*, 95(3), 603-608.
- Khalifa, S., Roy, M., Rainville, P., Dalla Bella, S., & Peretz, I. (2008). Role of tempo entrainment in psychophysiological differentiation of happy and sad music? *Int J Psychophysiol*, 68(1), 17-26.
- Khan, A., Faucett, J., Lichtenberg, P., Kirsch, I., & Brown, W. A. (2012). A systematic review of comparative efficacy of treatments and controls for depression. *PLoS One*, 7(7), e41778.
- Khan, R.S., Ahmed, K., Blakeway, E., Skapinakis, P., Nihoyannopoulos, L., Macleod, K., . . . Athanasiou, T. (2011). Catastrophizing: a predictive factor for postoperative pain. *Am J Surg*, 201(1), 122-131.
- Kilkens, T. O., Honig, A., van Nieuwenhoven, M. A., Riedel, W. J., & Brummer, R. J. (2004). Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls. *Gut*, 53(12), 1794-1800.
- King, M., Walker, C., Levy, G., Bottomley, C., Royston, P., Weich, S., . . . Nazareth, I. (2008). Development and validation of an international risk prediction algorithm for episodes of major depression in general practice attendees: the PredictD study. *Arch Gen Psychiatry*, 65(12), 1368-1376.
- Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J., & Johnson, B. T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*, 5(2), e45.
- Klauenberg, S., Maier, C., Assion, H. J., Hoffmann, A., Krumova, E. K., Magerl, W., . . . Juckel,

- G. (2008). Depression and changed pain perception: hints for a central disinhibition mechanism. *Pain*, *140*(2), 332-343.
- Klengel, T., Heck, A., Pfister, H., Bruckl, T., Hennings, J. M., Menke, A., . . . Ising, M. (2011). Somatization in major depression--clinical features and genetic associations. *Acta Psychiatr Scand*, *124*(4), 317-328.
- Korff, M Von, & Simon, Gregory. (1996). The relationship between pain and depression. *British Journal of Psychiatry*, *168*(30), 101-108.
- Kosek, E., & Ordeberg, G. (2000). Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain*, *88*(1), 69-78.
- Kroenke, K., Wu, J., Bair, M. J., Krebs, E. E., Damush, T. M., & Tu, W. (2011). Reciprocal relationship between pain and depression: a 12-month longitudinal analysis in primary care. *J Pain*, *12*(9), 964-973.
- Kunisato, Y., Okamoto, Y., Okada, G., Aoyama, S., Demoto, Y., Munakata, A., . . . Yamawaki, S. (2011). Modulation of default-mode network activity by acute tryptophan depletion is associated with mood change: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Res*, *69*(2), 129-134.
- Lang, Peter J, Bradley, Margaret M, & Cuthbert, Bruce N. (2008). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. *Technical Report A-8*.
- Lantéri-Laura, G. (2003). Introduction historique et critique à la notion de dépression en psychiatrie. *Psychiatrie, Sciences humaines, Neurosciences*, *1*(3), 8.
- Lariviere, M., Goffaux, P., Marchand, S., & Julien, N. (2007). Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clin J Pain*, *23*(6), 506-510.
- Lautenbacher, S., Sernal, J., Schreiber, W., & Krieg, J. C. (1999). Relationship between clinical pain complaints and pain sensitivity in patients with depression and panic disorder. *Psychosom Med*, *61*(6), 822-827.
- Le Bars, D., & Adam, F. (2002). Nocicepteurs et médiateurs dans la douleur aiguë inflammatoire. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, *21*(4), 315-335.
- Leonard, B. E. (1997). Noradrenaline in basic models of depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, *7 Suppl 1*, S11-16; discussion S71-13.
- Lewis, G. N., Heales, L., Rice, D. A., Rome, K., & McNair, P. J. (2012). Reliability of the

conditioned pain modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways. *Pain Res Manag*, 17(2), 98-102.

Lieberman, Daniel Z, & Massey, Suena H. (2009). Desvenlafaxine in major depressive disorder: an evidence-based review of its place in therapy. *Core evidence*, 4, 67.

Lindstedt, F., Berrebi, J., Greayer, E., Lonsdorf, T. B., Schalling, M., Ingvar, M., & Kosek, E. (2011). Conditioned pain modulation is associated with common polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS One*, 6(3), e18252.

Linton, S. J., Nicholas, M. K., MacDonald, S., Boersma, K., Bergbom, S., Maher, C., & Refshauge, K. (2011). The role of depression and catastrophizing in musculoskeletal pain. *Eur J Pain*, 15(4), 416-422.

Linton, S. J., & Shaw, W. S. (2011). Impact of psychological factors in the experience of pain. *Phys Ther*, 91(5), 700-711.

Lopez-Sola, M., Pujol, J., Hernandez-Ribas, R., Harrison, B. J., Contreras-Rodriguez, O., Soriano-Mas, C., Cardoner, N. (2010). Effects of duloxetine treatment on brain response to painful stimulation in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 35(11), 2305-2317.

Lucki, I. (1998). The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry*, 44(3), 151-162.

Maes, M. (2009). "Functional" or "psychosomatic" symptoms, e.g. a flu-like malaise, aches and pain and fatigue, are major features of major and in particular of melancholic depression. *Neuro Endocrinol Lett*, 30(5), 564-573.

Maes, M., Yirmiya, R., Noraberg, J., Brene, S., Hibbeln, J., Perini, G., . . . Maj, M. (2009). The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis*, 24(1), 27-53.

Mann, J. J., Malone, K. M., Sweeney, J. A., Brown, R. P., Linnoila, M., Stanley, B., & Stanley, M. (1996). Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology*, 15(6), 576-586.

Marazziti, D., Castrogiovanni, P., Rossi, A., Rosa, C., Ghione, S., Di Muro, A., . . . Cassano, G. B. (1998). Pain threshold is reduced in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 1(1), 45-48.

Marchand, S. (2008). The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin North Am*, 34(2), 285-309.

- Matsuda, Josie Budag, Barbosa, Flávia Regina, Morel, Lucas Junqueira Fernandes, França, Suzelei de Castro, Zingaretti, Sonia Marli, Silva, Lucienir Maria da, . . . Fachin, Ana Lúcia. (2010). Serotonin receptor (5-HT 2A) and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms: Triggers of fibromyalgia? *Revista brasileira de reumatologia*, 50(2), 141-145.
- Max, M. B., Wu, T., Atlas, S. J., Edwards, R. R., Haythornthwaite, J. A., Bollettino, A. F., . . . Belfer, I. (2006). A clinical genetic method to identify mechanisms by which pain causes depression and anxiety. *Mol Pain*, 2, 14.
- Mazzola, L., Isnard, J., & Mauguiere, F. (2006). Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses. *Cereb Cortex*, 16(7), 960-968.
- McIntyre, R. S., & Konarski, J. Z. (2005). Duloxetine: pharmacoeconomic implications of an antidepressant that alleviates painful physical symptoms. *Expert Opin Pharmacother*, 6(5), 707-713.
- McKinney, Jeffrey, Knappskog, Per M, & Haavik, Jan. (2005). Different properties of the central and peripheral forms of human tryptophan hydroxylase. *Journal of neurochemistry*, 92(2), 311-320.
- McNair, D., Lorr, M., & Droppleman, L. (1992). *EdITS manual for the profile of mood states (POMS)*. San Diego: EdITS/Educational and Industrial Testing Service.
- Mease, Philip J, Dundon, Kelly, & Sarzi-Puttini, Piercarlo. (2011). Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 25(2), 285-297.
- Melzack, R. (1996). Gate control theory: On the evolution of pain concepts. *Pain Forum*, 5(2), 128-138.
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150(3699), 971-979.
- Millan, M. J. (1999). The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*, 57(1), 1-164.
- Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Prog Neurobiol*, 66(6), 355-474.
- Miller, L. R., & Cano, A. (2009). Comorbid chronic pain and depression: who is at risk? *J Pain*, 10(6), 619-627.
- Minor, K. L., Champion, J. E., & Gotlib, I. H. (2005). Stability of DSM-IV criterion symptoms for major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 39(4), 415-420.

- Muller, J. E., Wentzel, I., Nel, D. G., & Stein, D. J. (2008). Depression and anxiety in multisomatoform disorder: prevalence and clinical predictors in primary care. *S Afr Med J*, *98*(6), 473-476.
- Murphy, F. C., Smith, K. A., Cowen, P. J., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2002). The effects of tryptophan depletion on cognitive and affective processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, *163*(1), 42-53.
- Mutschler, I., Ball, T., Wankerl, J., & Strigo, I. A. (2012). Pain and emotion in the insular cortex: evidence for functional reorganization in major depression. *Neurosci Lett*, *520*(2), 204-209.
- Nishizawa, S., Benkelfat, C., Young, S. N., Leyton, M., Mzengeza, S., de Montigny, C., . . . Diksic, M. (1997). Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *94*(10), 5308-5313.
- Normand, E., Potvin, S., Gaumond, I., Cloutier, G., Corbin, J. F., & Marchand, S. (2011). Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, *72*(2), 219-224.
- Ohayon, M. M., & Schatzberg, A. F. (2010). Chronic pain and major depressive disorder in the general population. *J Psychiatr Res*, *44*(7), 454-461.
- Ossipov, M. H., Dussor, G. O., & Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *J Clin Invest*, *120*(11), 3779-3787.
- Pae, C. U. (2011). Desvenlafaxine in the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother*, *12*(18), 2923-2928.
- Papakostas, G.I., & Fava, M. (2008). Monoaminergic-based Pharmacotherapy. In J. Licinio & M.-L. Wong (Eds.), *Biology of Depression* (Vol. 1, pp. 87-210). Weinheim: Wiley-VCH.
- Parker, G., & Parker, K. (2008). Psychosocial and Environmental Formulaions of Depression. In J. Licinio & M.-L. Wong (Eds.), *Biology of Depression* (Vol. 1, pp. 13-32). Weinheim: Wiley-VCH.
- Parker, G., Roy, K., Wilhelm, K., & Mitchell, P. (2001). Assessing the comparative effectiveness of antidepressant therapies: a prospective clinical practice study. *J Clin Psychiatry*, *62*(2), 117-125.
- Patten, S. B., Wang, J. L., Williams, J. V., Currie, S., Beck, C. A., Maxwell, C. J., & El-Guebaly, N. (2006). Descriptive epidemiology of major depression in Canada. *Can J Psychiatry*, *51*(2), 84-90.

- Paul-Savoie, E., Bourgault, P., Rattanaovong, V., Brissette, N., & Marchand, S. (2011). A new procedure for the evaluation of DNIC's efficacy in clinical practice. *Journal of Pain*, 12(4).
- Paul-Savoie, E., Potvin, S., Daigle, K., Normand, E., Corbin, J. F., Gagnon, R., & Marchand, S. (2011). A deficit in peripheral serotonin levels in major depressive disorder but not in chronic widespread pain. *Clin J Pain*, 27(6), 529-534.
- Penny, K. I., Purves, A. M., Smith, B. H., Chambers, W. A., & Smith, W. C. (1999). Relationship between the chronic pain grade and measures of physical, social and psychological well-being. *Pain*, 79(2-3), 275-279.
- Perahia, D. G., Quail, D., Desai, D., Montejo, A. L., & Schatzberg, A. F. (2009). Switching to duloxetine in selective serotonin reuptake inhibitor non- and partial-responders: effects on painful physical symptoms of depression. *J Psychiatr Res*, 43(5), 512-518.
- Perl, E. R. (2011). Pain mechanisms: a commentary on concepts and issues. *Prog Neurobiol*, 94(1), 20-38.
- Pertovaara, A. (2006). Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol*, 80(2), 53-83.
- Pielsticker, A., Haag, G., Zaudig, M., & Lautenbacher, S. (2005). Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain*, 118(1-2), 215-223.
- Piet, J., & Hougaard, E. (2011). The effect of mindfulness-based cognitive therapy for prevention of relapse in recurrent major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 31(6), 1032-1040.
- Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 88-109.
- Poleshuck, E. L., Bair, M. J., Kroenke, K., Damush, T. M., Krebs, E. E., & Giles, D. E. (2010). Musculoskeletal pain and measures of depression: response to comment on the article by Poleshuck et coll. *Gen Hosp Psychiatry*, 32(1), 114-115.
- Potvin, S. (2011). L'évaluation expérimentale de la douleur dans la dépression majeure. *Douleur et Analgésie*, 24(3), 144-151.
- Potvin, S., Larouche, A., Normand, E., de Souza, J. B., Gaumond, I., Marchand, S., & Grignon, S. (2010). No relationship between the ins del polymorphism of the serotonin transporter promoter and pain perception in fibromyalgia patients and healthy controls. *Eur J Pain*, 14(7), 742-746.
- Preskorn, S. H., Nichols, A. I., Paul, J., Patroneva, A. L., Helzner, E. C., & Guico-Pabia, C. J.

- (2008). Effect of desvenlafaxine on the cytochrome P450 2D6 enzyme system. *J Psychiatr Pract*, 14(6), 368-378.
- Price, D. D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288(5472), 1769-1772.
- Pud, D., Golan, Y., & Pesta, R. (2009). Hand dominancy--a feature affecting sensitivity to pain. *Neurosci Lett*, 467(3), 237-240.
- Rainville, P., J., Charron, & Marchand, S. (2005). L'analgésie placebo. In P. Beaulieu (Ed.), *Pharmacologie de la douleur*. Montréal: Presse de l'Université de Montréal.
- Reddy, S., Kane, C., Pitrosky, B., Musgnung, J., Ninan, P. T., & Guico-Pabia, C. J. (2010). Clinical utility of desvenlafaxine 50 mg/d for treating MDD: a review of two randomized placebo-controlled trials for the practicing physician. *Curr Med Res Opin*, 26(1), 139-150.
- Rhebergen, D., Lamers, F., Spijker, J., de Graaf, R., Beekman, A. T., & Penninx, B. W. (2012). Course trajectories of unipolar depressive disorders identified by latent class growth analysis. *Psychol Med*, 42(7), 1383-1396.
- Rief, W., Hennings, A., Riemer, S., & Euteneuer, F. (2010). Psychobiological differences between depression and somatization. *J Psychosom Res*, 68(5), 495-502.
- Roussel, Virginie, Tardieu, Sophie, Micallef, Joëlle, & Blin, Olivier. (2003). Le test de déplétion en tryptophane: aspects méthodologiques et pratiques. *Thérapie*, 58(4), 295-303.
- Rubinsztein, J. S., Rogers, R. D., Riedel, W. J., Mehta, M. A., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2001). Acute dietary tryptophan depletion impairs maintenance of "affective set" and delayed visual recognition in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 154(3), 319-326.
- Russell, I. J., Mease, P. J., Smith, T. R., Kajdasz, D. K., Wohlreich, M. M., Detke, M. J., . . . Arnold, L. M. (2008). Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*, 136(3), 432-444.
- Russell, I. J., Vaeroy, H., Javors, M., & Nyberg, F. (1992). Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 35(5), 550-556.

- Salvatore, P., Baldessarini, R. J., Tohen, M., Khalsa, H. M., Sanchez-Toledo, J. P., Zarate, C. A., Jr., . . . Maggini, C. (2009). McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry, 70*(4), 458-466.
- Sambeth, A., Riedel, W. J., Tillie, D. E., Blokland, A., Postma, A., & Schmitt, J. A. (2009). Memory impairments in humans after acute tryptophan depletion using a novel gelatin-based protein drink. *J Psychopharmacol, 23*(1), 56-64.
- Saveanu, R. V., & Nemeroff, C. B. (2012). Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr Clin North Am, 35*(1), 51-71.
- Savitz, J. B., & Drevets, W. C. (2013). Neuroreceptor imaging in depression. *Neurobiol Dis, 52*, 49-65.
- Septien-Velez, L., Pitrosky, B., Padmanabhan, S. K., Germain, J. M., & Tourian, K. A. (2007). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol, 22*(6), 338-347.
- Shansis, Flávio M, Busnello, João V, Quevedo, João, Forster, Letícia, Young, Simon, Izquierdo, Ivan, & Kapczinski, Flávio. (2000). Behavioural effects of acute tryptophan depletion in healthy male volunteers. *Journal of Psychopharmacology, 14*(2), 157-163.
- Skljarevski, V., Zhang, S., Iyengar, S., D'Souza, D., Alaka, K., Chappell, A., & Wernicke, J. (2011). Efficacy of Duloxetine in Patients with Chronic Pain Conditions. *Curr Drug Ther, 6*(4), 296-303.
- Solvason, H.B., & Schatzberg, A. F. (2008). Current pronosis of depression. In J. Licinio & M.-L. Wong (Eds.), *Biology of Depression* (Vol. 1, pp. 223-251). Weinheim: Wiley-VCH.
- Sommer, C. (2006). Is serotonin hyperalgesic or analgesic? *Curr Pain Headache Rep, 10*(2), 101-106.
- Stahl, S.M. (2008). *Depression and bipolar disorder : Stahl's essential psychopharmacology* (3rd ed.). Cambridge ; New York: Cambridge University Press.
- Strigo, I. A., Simmons, A. N., Matthews, S. C., Craig, A. D., & Paulus, M. P. (2008). Association of major depressive disorder with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain. *Arch Gen Psychiatry, 65*(11), 1275-1284.
- Sullivan, Michael J, & D'Eon, Joyce L. (1990). Relation between catastrophizing and

- depression in chronic pain patients. *Journal of Abnormal Psychology*, 99(3), 260.
- Suzuki, R., Rygh, L. J., & Dickenson, A. H. (2004). Bad news from the brain: descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol Sci*, 25(12), 613-617.
- Thase, M. E. (2003). New approaches to managing difficult-to-treat depressions. *J Clin Psychiatry*, 64 Suppl 1, 3-4.
- Theobald, D. E., Kirsh, K. L., Holtsclaw, E., Donaghy, K., & Passik, S. D. (2002). An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage*, 23(5), 442-447.
- Torrance, N., Elliott, A. M., Lee, A. J., & Smith, B. H. (2010). Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *Eur J Pain*, 14(4), 380-386.
- Torrance, N., Smith, B. H., Bennett, M. I., & Lee, A. J. (2006). The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*, 7(4), 281-289.
- Torres-Sanchez, S., Perez-Caballero, L., Mico, J. A., Elorza, J., & Berrocoso, E. (2012). Preclinical discovery of duloxetine for the treatment of depression. *Expert Opin Drug Discov*, 7(8), 745-755.
- Tousignant-Laflamme, Yannick, Pagé, Stéphanie, Goffaux, Philippe, & Marchand, Serge. (2008). An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain research*, 1230, 73-79.
- Treister, R., Pud, D., Ebstein, R. P., Laiba, E., Raz, Y., Gershon, E., . . . Eisenberg, E. (2011). Association between polymorphisms in serotonin and dopamine-related genes and endogenous pain modulation. *J Pain*, 12(8), 875-883.
- Trivedi, M. H., Greer, T. L., Church, T. S., Carmody, T. J., Grannemann, B. D., Galper, D. I., . . . Blair, S. N. (2011). Exercise as an augmentation treatment for nonremitted major depressive disorder: a randomized, parallel dose comparison. *J Clin Psychiatry*, 72(5), 677-684.
- Turk, D. C. (2001). Chronic Pain: Models and Treatment Approaches. In J. S. Neil & B. B. Paul (Eds.), *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences* (pp. 1782-1789). Oxford: Pergamon.
- Ursin, R. (2002). Serotonin and sleep. *Sleep Med Rev*, 6(1), 55-69.
- Vaccarino, A. L., Sills, T. L., Evans, K. R., & Kalali, A. H. (2009). Multiple pain complaints in

- patients with major depressive disorder. *Psychosom Med*, 71(2), 159-162.
- van Donkelaar, E. L., van den Hove, D. L., Blokland, A., Steinbusch, H. W., & Prickaerts, J. (2009). Stress-mediated decreases in brain-derived neurotrophic factor as potential confounding factor for acute tryptophan depletion-induced neurochemical effects. *Eur Neuropsychopharmacol*, 19(11), 812-821.
- Van Houdenhove, Boudewijn, & Luyten, Patrick. (2006). Stress, depression and fibromyalgia. *Acta neurologica belgica*, 106(4), 149.
- van Nieuwenhoven, M. A., & Kilkens, T. O. (2012). The effect of acute serotonergic modulation on rectal motor function in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and healthy controls. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 24(11), 1259-1265.
- Verbruggen, F., Logan, G. D., & Stevens, M. A. (2008). STOP-IT: Windows executable software for the stop-signal paradigm. *Behav Res Methods*, 40(2), 479-483.
- Verdu, B., Decosterd, I., Buclin, T., Stiefel, F., & Berney, A. (2008). Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs*, 68(18), 2611-2632.
- Vohringer, P. A., & Ghaemi, S. N. (2011). Solving the antidepressant efficacy question: effect sizes in major depressive disorder. *Clin Ther*, 33(12), B49-61.
- Voscopoulos, C., & Lema, M. (2010). When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth*, 105 Suppl 1, i69-85.
- Wakefield, J. C. (2013). The DSM-5 debate over the bereavement exclusion: Psychiatric diagnosis and the future of empirically supported treatment. *Clin Psychol Rev*.
- Wang, J., Patten, S. B., Currie, S., Sareen, J., & Schmitz, N. (2012). A population-based longitudinal study on work environmental factors and the risk of major depressive disorder. *Am J Epidemiol*, 176(1), 52-59.
- Wang, W., Zhang, M., Wang, Y., Jin, C., Yan, B., & Ma, S. (2010). 5-HT modulation of pain in SI and SII revealed by fMRI. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Central South University. Medical sciences*, 35(3), 185.
- Watkins, E., & Teasdale, J. D. (2001). Rumination and overgeneral memory in depression: effects of self-focus and analytic thinking. *J Abnorm Psychol*, 110(2), 353-357.
- Wei, F., Gu, M., & Chu, Y. X. (2012). New tricks for an old slug: descending serotonergic system in pain. *Sheng Li Xue Bao*, 64(5), 520-530.
- Wells, K. B., Stewart, A., Hays, R. D., Burnam, M. A., Rogers, W., Daniels, M., . . . Ware, J. (1989). The functioning and well-being of depressed patients. Results from the

Medical Outcomes Study. *JAMA*, 262(7), 914-919.

Werner, M. U., Duun, P., & Kehlet, H. (2004). Prediction of postoperative pain by preoperative nociceptive responses to heat stimulation. *Anesthesiology*, 100(1), 115-119.

Willer, J. C., Bouhassira, D., & Le Bars, D. (1999). [Neurophysiological bases of the counterirritation phenomenon: diffuse control inhibitors induced by nociceptive stimulation]. *Neurophysiol Clin*, 29(5), 379-400.

Williams, Lana J., Jacka, Felice N., Pasco, Julie A., Dodd, Seetal, & Berk, Michael. (2006). Depression and pain: an overview. *Acta Neuropsychiatrica*, 18(2), 79-87.

Woolf, C. J. (2010). What is this thing called pain? *J Clin Invest*, 120(11), 3742-3744.

Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S2-15.

Wozniak, M., Schramm, N.L., & Limbird, L.E. (2000). Noradrenergic Receptor Subtype. In F. E. Bloom & D. J. Kupfer (Eds.), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* (pp. 275-298). New York: Raven press.

Yarnitsky, D., Arendt-Nielsen, L., Bouhassira, D., Edwards, R. R., Fillingim, R. B., Granot, M., . . . Wilder-Smith, O. (2010). Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain*, 14(4), 339.

Yarnitsky, D., Crispel, Y., Eisenberg, E., Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E., . . . Granot, M. (2008). Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*, 138(1), 22-28.

Yeephu, S., Suthisisang, C., Suttiruksa, S., Prateepavanich, P., Limampai, P., & Russell, I. J. (2013). Efficacy and safety of mirtazapine in fibromyalgia syndrome patients: a randomized placebo-controlled pilot study. *Ann Pharmacother*, 47(7-8), 921-932.

Yoshimura, M., & Furue, H. (2006). Mechanisms for the anti-nociceptive actions of the descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord. *J Pharmacol Sci*, 101(2), 107-117.

Young, S. N., Smith, S. E., Pihl, R. O., & Ervin, F. R. (1985). Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology (Berl)*, 87(2), 173-177.

Zhang, Z. J., Chen, H. Y., Yip, K. C., Ng, R., & Wong, V. T. (2010). The effectiveness and safety of acupuncture therapy in depressive disorders: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 124(1-2), 9-21.

Zisook, S., Shear, K., & Kendler, K. S. (2007). Validity of the bereavement exclusion criterion for the diagnosis of major depressive episode. *World Psychiatry, 6*(2), 102-107.