

**UNIVERSITÉ DE LIMOGES**

**Faculté de Médecine**

ANNÉE 2014

THÈSE N°

**Hypersensibilisation centrale et Douleur  
dans la Polyarthrite Rhumatoïde**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 13 octobre 2014

par

**Emilie RICARD**

née le 28 mai 1986, à La Roche sur Yon

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur Vergne-Salle .....Présidente

Mme le Professeur Fauchais .....Juge

M le Professeur Magy.....Juge

M le Professeur Trèves .....Juge

Mme le Docteur Dufauret-Lombard ..... Membre invité



UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2014

THÈSE N°

**Hypersensibilisation centrale et Douleur  
dans la Polyarthrite Rhumatoïde**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 13 octobre 2014

par

**Emilie RICARD**

née le 28 mai 1986, à La Roche sur Yon

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur Vergne-Salle .....Présidente  
Mme le Professeur Fauchais ..... Juge  
M le Professeur Magy..... Juge  
M le Professeur Trèves ..... Juge  
Mme le Docteur Dufauret-Lombard ..... Membre invité

**UNIVERSITE de LIMOGES**  
**FACULTE de MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>ABOYANS</b> Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
<b>AUBRY</b> Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENERELOGIE Responsable de service
<b>BERTIN</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
<b>BONNAUD</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire

<b>BORDESSOULE</b> Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
<b>COGNE</b> Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
<b>COLOMBEAU</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
<b>DANTOINE</b> Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
<b>DARDE</b> Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE

	Responsable de service
<b>ESSIG Marie</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service
<b>FAUCHAIS Anne-Laure</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
<b>FEUILLARD Jean</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE Laurent</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service
<b>FUNALOT Benoît</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>GAINANT Alain</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS Vincent</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
<b>JACCARD Arnaud</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE François</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
<b>LACROIX Philippe</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE Marie-Laure</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LASKAR Marc</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
<b>LIENHARDT-ROUSSIE Anne</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service

<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE
<b>MABIT</b> Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
<b>MAGY</b> Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
<b>MARQUET</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
<b>MATHONNET</b> Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
<b>MERLE</b> Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>MOHTY</b> Dania	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
<b>MOUNAYER</b> Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION Responsable de service
<b>PARAF</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service

<b>PREUX</b> Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
<b>SALLE</b> Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
<b>SAUTEREAU</b> Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
<b>STURTZ</b> Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
<b>VINCENT</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

## PHYSIOLOGIE

**VIROT** Patrice  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
CARDIOLOGIE

**WEINBRECK** Pierre  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
MALADIES INFECTIEUSES  
Responsable de service

**YARDIN** Catherine  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE  
Responsable de service

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

**BUCHON** Daniel  
Professeur des Universités  
MEDECINE GENERALE

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

**AJZENBERG** Daniel  
Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**BOURTHOUMIEU** Sylvie  
Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE** Bernard  
Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**CHABLE** Hélène  
Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**DURAND** Karine  
Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOLOGIE CELLULAIRE

**DURAND-FONTANIER** Sylvaine  
Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier  
ANATOMIE

**ESCLAIRE** Françoise  
Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOLOGIE CELLULAIRE

**HANTZ** Sébastien  
Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**LE GUYADER** Alexandre  
Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE

**LIA-BALDINI** Anne-Sophie  
Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**MARIN** Benoît  
Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION



# Remerciements

**A ma Présidente de Jury et directrice de thèse,**

**Madame le Professeur Pascale VERGNE-SALLE**

Professeur de Thérapeutique,

Rhumatologue des Hôpitaux,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse et d'accepter la présidence de mon jury.

Vous êtes à l'initiative de ce projet. Je vous remercie de vos conseils et de votre aide tout au long de mon parcours.

Permettez-moi de vous témoigner ici toute ma gratitude et ma profonde estime.

**A mes juges,**

**Madame le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS**

Professeur de Médecine Interne,

Interniste des Hôpitaux,

Chef de service de Médecine Interne A au CHU Dupuytren,

Je te remercie d'avoir aimablement accepté de participer à ce jury de thèse.

Je suis heureuse d'avoir pu travailler avec toi sur d'autre projet.

Reçois ici le témoignage de ma profonde admiration. Tu es un exemple pour moi.

**Monsieur le Professeur Laurent MAGY**

Professeur de Neurologie,

Neurologue des Hôpitaux,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

La richesse de vos connaissances et vos compétences m'ont permis d'apprendre une spécialité complémentaire à la rhumatologie.

Veuillez trouver ici l'assurance de ma profonde estime.

**Monsieur le Professeur Richard TREVES**

Professeur de Rhumatologie,  
Rhumatologue des Hôpitaux,

Vos connaissances et votre expérience sont, pour moi, source d'estime et d'enseignement. J'ai eu le privilège d'apprécier la richesse de votre approche clinique. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

**Madame le Docteur Carine DUFAURET-LOMBARD**

Rhumatologue des Hôpitaux,

Je te suis reconnaissante d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.

J'ai pu apprécier ta rigueur clinique, tes nombreuses connaissances et tes qualités humaines.

Reçois ici le témoignage de ma profonde considération.

Je tiens également à remercier,

**Les médecins des services de Rhumatologie, Neurologie, Médecine Interne et Maladies Infectieuses, ainsi que le personnel soignant,**

Je vous remercie d'avoir partagé vos connaissances tout au long de mon parcours et de m'avoir permis de travailler dans la bonne humeur.

**Le Docteur Lambert de Cursey,**

Praticien hospitalier au CH Brive,

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris en Rhumatologie. Vous m'avez fait découvrir et aimer cette spécialité.

J'ai été profondément heureuse d'avoir passé ce semestre avec vous.

**Monsieur François Dalmay du service CEBIMER,**

Je vous remercie de l'aide que vous m'avez apportée pour les analyses statistiques.

**Les internes ayant participé au projet jeune chercheur en rhumatologie,**

Je vous remercie de votre aide.

**A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans ce travail.**

**A mes amis,**

**Emilie, Morgane, Sophie, Sophie, Delphine, Jean Philippe, Delphine, Marie,**

Pour tous ces bons moments passés ensemble. J'espère en partager encore de nombreux avec vous. Je vous remercie pour cette belle amitié qui nous lie.

**A mes amis lillois,**

**Stephanie, Thibaut, Thomas, Jean-Luc,**

Pour votre bonne humeur et pour toutes ces superbes vacances partagées.

A chaque fois, c'est un bonheur de venir vous voir.

**A mes co-internes et chefs croisés en chemin,**

**Pauline, Eymeric, Marie, Claire, Yvan, Guillaume, Anne, Julie, Aurélie, Charlotte,**

**Jean-Charles et ceux que j'oublie,**

Merci d'avoir pu travailler dans la bonne humeur.

J'espère que nos chemins continueront à se croiser.

**Emilie, Elodie,**

Sans vous l'apprentissage de la rhumatologie aurait été différent. Merci pour ces agréables moments passés ensemble.

**A toute ma famille, mes oncles, tantes, cousins et cousines,**

Vous avez tous une place dans mon cœur.

**A Christel, Françoise, Martine, Daniel et Jean,**

Pour tous ces moments agréables que nous avons partagés.

Merci de votre soutien dans ces moments difficiles traversés ensemble.

Je suis si heureuse que vous fassiez parti de ma famille.

**A mes grands parents, Robert et Lucette,**

Pour tout ce que nous avons vécu, ces vacances inoubliables.

Pour votre force, votre courage, votre générosité et votre tendresse.

Vous êtes pour toujours dans mon cœur.

**A ma mère,**

Pour toute l'affection que tu m'as donnée.

Je te remercie de m'avoir toujours aidée.

**A mon père,**

J'espère que depuis les étoiles tu peux voir tout ce travail effectué et que tu es fier de moi.

Tu me manques.

**A Céline, ma sœur,**

Sans toi ma vie n'aurait pas été pareille.

Pour tout ce que nous avons vécu, tous ces moments que je n'oublierai jamais.

Merci de me comprendre aussi bien et d'être toujours là pour moi.

Je suis tellement fière d'être ta sœur.

## Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

## Liste des Abréviations

AMPA	Acide aminométhylphosphonique
Anti-CCP	Anticorps anti peptide C citrulliné
ASIC	Acid-Sensing Ionic Channel
ATP	Adénosine triphosphate
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BLT	Leukotriene B4 receptor
BPI	Brief Pain Inventory
B2	Récepteur B2 de la bradykinine
CCK	Cholécystokinine
CCVD	Canaux calciques voltage dépendants
CGRP	Calcitonine gene-related peptide
CIDN	Contrôle inhibiteur diffus nociceptif
COX-2	Cyclo-oxygénase 2
CO2	Dioxyde de carbone
CRP	Protéine C Réactive
DAS 28	Disease Activity Score in 28 Joints
DCN	Douleur de caractère neuropathique
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs
DN4	Douleur neuropathique quatre questions
EN	Echelle numérique
EP2	Prostaglandin E2 receptor
EVA	Evaluation visuelle analogique
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
H <sup>+</sup>	Hydrogène
H1	Récepteur H1 de l'histamine
IL-1	Interleukine-1
IL-6	Interleukine-6
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRSNa	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
Nav	Canaux sodiques voltage-dépendants
NGF	Nerve growth factor
NMDA	Acide N-méthyl-D-aspartique
NO	Monoxyde d'azote
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
PAF	Platelet Activating Factor

PGE2	Prostaglandine E2
PKA	Protéine Kinase A
PKC	Protéine Kinase C
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
P2X	Purinergic receptors ionotropic
RANK-RANK-L	Receptor activator of nuclear factor kappa-B - Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
SENS	Simple Erosion Narrowing Score
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SP	Substance P
TEP	Tomographie par émission de positons
TNF $\alpha$	Tumor necrosis factor $\alpha$
Trk A	Tyrosine kinase receptor A
TrkB	Tyrosine kinase receptor B
TRP	Transient receptor potential
TTXr	Tetrodotoxin-resistant
TTXs	Tetrodotoxin-sensible
VR-1	Récepteur vanilloïde -1
VS	Vitesse de sédimentation
5-HT <sub>1A</sub>	5-hydroxytryptamine 1A
5-HT <sub>1B</sub>	5-hydroxytryptamine 1B
5-HT <sub>3</sub>	5-hydroxytryptamine 3
5LO	5-lipoxygénase

# Table des matières

Introduction .....	18
1). Généralités.....	19
1.1. Physiologie de la douleur.....	19
1.1.1. Transmission du message nociceptif .....	19
1.1.2. Sensibilisation périphérique .....	24
1.1.3. Sensibilisation centrale .....	29
1.2. Douleur dans la polyarthrite rhumatoïde .....	33
1.2.1. Hypothèse d'une sensibilisation centrale dans la polyarthrite rhumatoïde.....	33
1.2.2. Mécanisme responsable de sensibilisation dans la polyarthrite rhumatoïde.....	34
1.2.3. Manifestations cliniques d'hypersensibilisation dans la polyarthrite rhumatoïde..	37
1.2.4. Evaluation clinique des douleurs de caractère neuropathique.....	38
2). Matériel et méthode.....	40
2.1. Méthode .....	40
2.2. Objectif .....	43
2.3. Analyses statistiques .....	44
3). Résultats .....	45
3.1. Caractéristiques de la population.....	45
3.2. Douleurs de caractère neuropathique et profil clinique .....	50
3.3. Caractéristiques neurologiques de la population à l'examen clinique.....	51
4). Discussion.....	52
Conclusion .....	57
Références bibliographiques .....	58

# Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent. Les patients atteints de PR identifient la douleur comme le principal élément (1,2) responsable de handicap fonctionnel, de retentissement psychologique et de troubles du sommeil.

La douleur dans la PR était initialement considérée comme étant due à un excès de nociception. La présence de douleur persistante malgré le contrôle de la maladie et dans des tissus d'apparence saine suggère une possible amplification du message douloureux (3,4). Les phénomènes de sensibilisation centrale sont déjà décrits dans les douleurs neuropathiques et dans la fibromyalgie. Ils semblent pouvoir participer au processus douloureux dans la PR. Quelques auteurs ont déjà cherché à étudier la participation de la sensibilisation centrale dans ce rhumatisme inflammatoire.

L'objectif de notre étude est d'évaluer la fréquence des douleurs de caractère neuropathique dans la PR. Les objectifs secondaires sont de chercher une corrélation entre la présence de douleurs de caractère neuropathique et le profil clinique des patients.

# 1). Généralités

## 1.1. Physiologie de la douleur

### 1.1.1. Transmission du message nociceptif

Le message nociceptif est transmis depuis la périphérie jusqu'aux centres supérieurs. Il existe dans ce transport différentes étapes (périphérie, moelle épinière, tronc cérébral, thalamus, cortex) avec à chaque niveau une modulation de l'information nociceptive qui subit des influences inhibitrices ou excitatrices.

À la périphérie au niveau des nocicepteurs, l'énergie (mécanique, thermique, chimique) des stimulations nociceptives est transformée en énergie électrique sous l'action des phénomènes de transduction. Le potentiel d'action ainsi généré est transmis de la périphérie vers les cordons postérieurs de la moelle via les fibres A $\delta$  (myélinisées et de petit calibre) et C (amyéliniques, de faible calibre et de conduction lente) (5).

Ces premiers neurones font synapse avec le deuxième neurone dans les couches I, V de la corne postérieure de la moelle et à un moindre degré la couche II pour les fibres A $\delta$  et dans les couches essentiellement I et II pour les fibres C d'origine cutanée mais aussi V-VII lorsqu'elles sont d'origine viscérale. En revanche, les fibres A $\alpha\beta$ , qui acheminent les informations tactiles et proprioceptives, envoient leurs axones vers les couches III à V (Figure 1). Les fibres A $\beta$  sont de grosses fibres myélinisées à conduction rapide, qui encodent, dans des conditions normales, des informations non nociceptives mais qui peuvent participer à la modulation de la douleur.

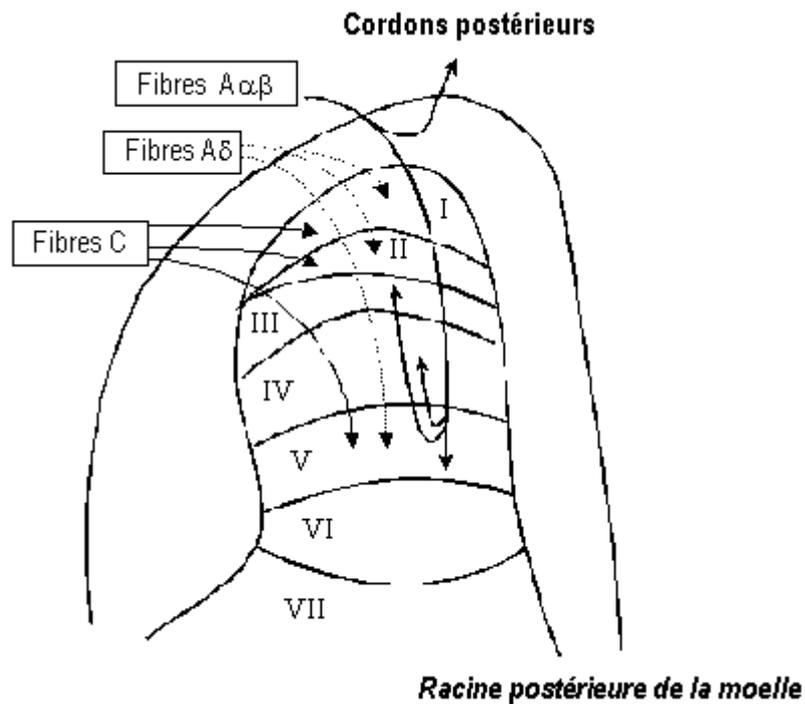


Figure 1 : Fibres afférentes de la douleur dans la corne postérieure de la moelle  
Guirimand et Le Bars, 1996 (6)

Au niveau médullaire, il existe un important réseau de convergences synaptiques impliquant des fibres collatérales, des interneurones et des fibres des voies descendantes, si bien que la moelle sensorielle est une étape importante de modulation des informations nociceptives avant qu'elles ne soient transmises vers les centres supérieurs.

En effet, il existe des interneurones inhibiteurs au niveau de la corne postérieure de la moelle, inhibant les petites fibres A $\delta$  et C et étant stimulés par les grosses fibres A $\beta$  du tact. Il s'agit de la théorie du *gate control* (7,8) (Figure 2). Des stimulations nociceptives ou non nociceptives vont activer des interneurones inhibiteurs qui peuvent être détruits dans certaines douleurs telles que les douleurs neuropathiques.

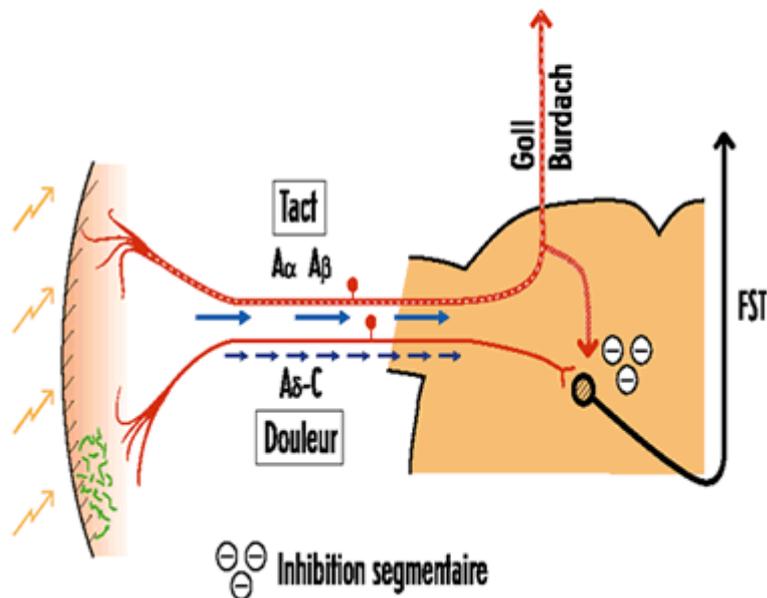


Figure 2 : Action inhibitrice des fibres du tact sur les fibres nociceptives au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière  
[www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/](http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/)

Les fibres A $\delta$  et C font synapse avec les deuxièmes neurones dans la corne postérieure de la moelle ce qui permet la transmission des messages douloureux. Les deuxièmes neurones (appelés aussi neurones de projections) se classent en deux groupes (9) :

- les neurones nociceptifs spécifiques qui ne répondent qu'à des stimulations d'origine mécanique ou thermique, dont l'intensité est potentiellement douloureuse,
- et les neurones nociceptifs non spécifiques qui reçoivent des afférences des fibres A $\delta$  et C, mais aussi des fibres non nociceptives de type A $\beta$ , si bien que ces neurones répondent à des stimulations variées. Ces récepteurs non nociceptifs sont dynamiques, leurs champs récepteurs étant composés de surfaces excitatrices mais aussi inhibitrices.

La majeure partie des deuxièmes neurones transmettant des messages nociceptifs croise la ligne médiane au niveau de la commissure grise antérieure puis chemine dans le quadrant antérolatéral de la moelle épinière en deux principaux faisceaux (Voies extrallemniscals de la douleur) (10) (Figure 3) :

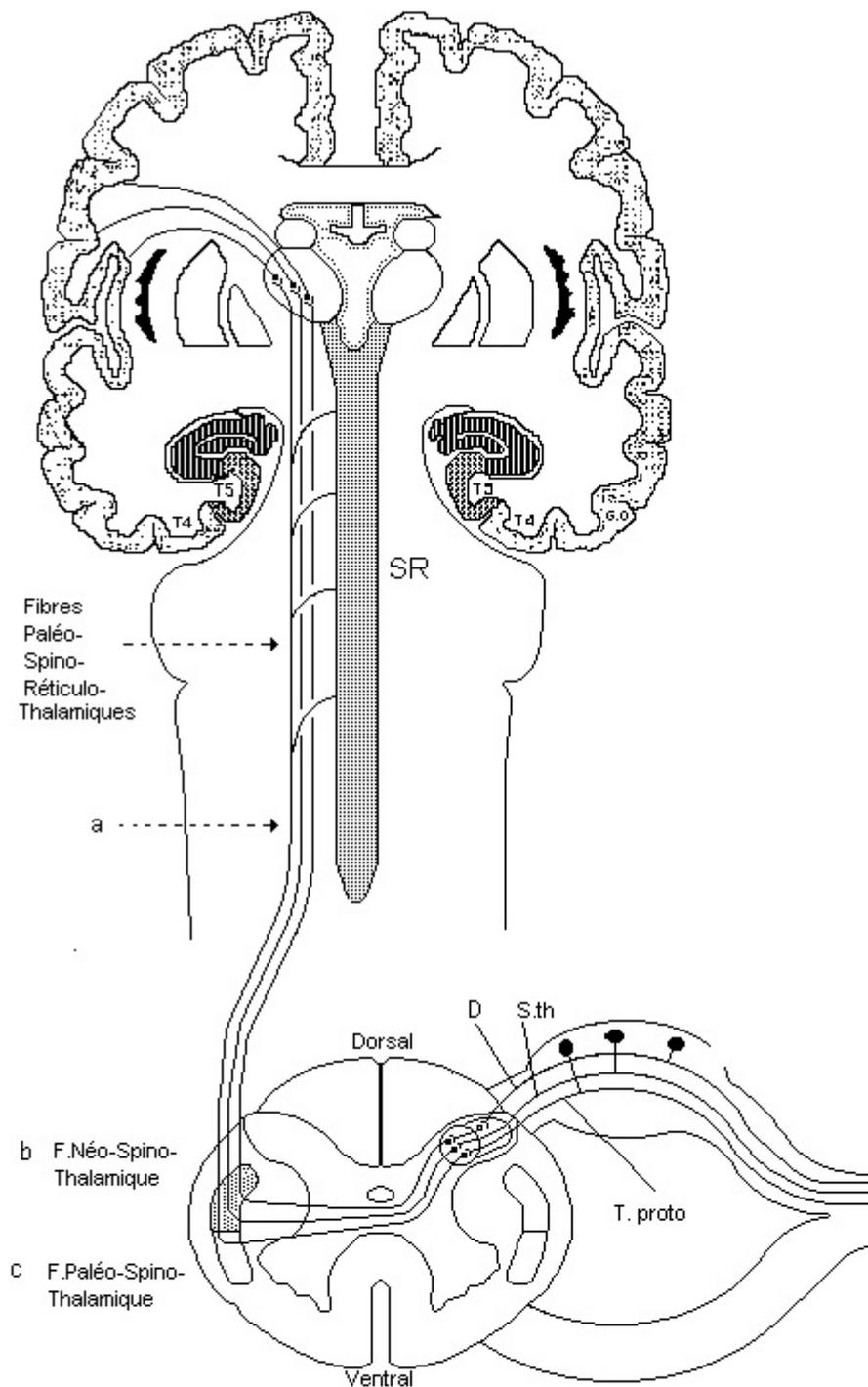
1. Le faisceau spinothalamique latéral, dont les cellules de projection proviennent principalement des couches I et IV-VI, se projette directement vers les noyaux thalamiques

latéraux du complexe ventrobasal (ventro-postéro-latéral et ventro-postéro-médian) dont les neurones se projettent à leur tour vers le cortex somatosensoriel primaire et secondaire (S1, S2). Le faisceau spinothalamique latéral et les aires S1 et S2 sont principalement impliqués dans la composante sensori-discriminative de la douleur (11).

2. Le faisceau spinoréticulaire en position plus médiane (faisceau spinothalamique médian), dont les cellules de projection proviennent principalement des couches profondes VII et VIII, se projettent vers les noyaux médians du thalamus et certaines structures du tronc cérébral dont la substance grise périacqueducale et les noyaux du raphé (10). Ces noyaux se projettent à leur tour vers différentes structures du système limbique (cortex cingulé antérieur et l'insula). Le faisceau spinoréticulaire et le système limbique sont impliqués dans la composante affective et émotionnelle de la douleur.

Certains messages vont cependant monter directement dans les cordons dorsaux de la moelle, puis atteignent la moelle allongée du tronc cérébral, et se regroupent pour former un tractus sensitif appelé Lemniscus (ruban de Reil). Ainsi, la sensibilité tactile épicritique, la sensibilité proprioceptive consciente, la baresthésie et la pallesthésie constituent le système des sensibilités lemniscales.

Enfin, un dernier groupe de sensibilité se rapporte à la sensibilité proprioceptive inconsciente. Leur trajet va de la moelle épinière au cervelet. Elles sont appelées sensibilités spino-cérébelleuses.



- a : Faisceau spino - thalamique (avec fibres collatérales spino - réticulo - thalamiques)  
 b : Faisceau Néo - spino - thalamique. c : Faisceau Paléo - spino - thalamique  
 D : fibres de la douleur. S.th. : fibres de la sensibilité thermique.  
 Tact proto: fibres du tact protopathique.  
 R : substance gélatineuse de Rolando. SR : Substance réticulée

Figure 3 : Voies de la sensibilité extra-lemniscale

[www.anatomie-humaine.com](http://www.anatomie-humaine.com)

A l'état basal, des voies descendantes partant du tronc cérébral (substance grise périaqueducale, noyaux du raphé) exercent des contrôles inhibiteurs au niveau médullaire via des fibres monoaminergiques (sérotonine, noradrénaline et dopamine), cholinergiques et la voie des opiacés endogènes (enképhaline,  $\beta$ endorphine et dynorphine) (12). Il s'agit du contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN). Des dérèglements des contrôles inhibiteurs descendants seraient présents dans des douleurs diffuses, telles que celles de la fibromyalgie.

Les techniques d'imagerie cérébrale notamment la tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (13,14) ont permis de mieux connaître le rôle des structures corticales dans la perception de la douleur. 4 principaux centres cérébraux sont impliqués dans la douleur : le cortex somatosensoriel primaire (S1) dans la circonvolution post-centrale du lobe pariétal, le cortex somato-sensoriel secondaire (S2) dans l'operculum pariétal, le cortex cingulé antérieur au niveau de la circonvolution du corps calleux et l'insula dans le lobe du cortex insulaire, sous le lobe temporal et frontal au niveau de la scissure de Sylvius. Les deux premières structures sont impliquées dans la composante sensori-discriminative de la douleur, tandis que les deux suivantes sont plus impliquées dans la composante motivo-affective de la douleur.

Ainsi, l'activité du cortex cingulé antérieur, associée à la composante émotive de la douleur, peut être prépondérante sur l'activité du cortex somatosensoriel, associée à la composante sensori-discriminative. Dans ces cas, les thérapies cognitives et comportementales (par exemple l'hypnose) qui agissent sur l'activité du système limbique, sont particulièrement efficaces pour réduire le caractère désagréable de la douleur.

### **1.1.2. Sensibilisation périphérique**

La majorité des récepteurs périphériques sont polymodaux dans la mesure où ils répondent à des stimuli nociceptifs de différentes natures : thermique, mécanique ou chimique. Ils sont très sensibles aux phénomènes de sensibilisation qui apparaissent après répétition d'un stimulus nociceptif et qui se caractérisent par la diminution de leur seuil d'activation, par l'augmentation de leurs réponses à un même stimulus supraliminaire et par une activité spontanée. Par ailleurs, il existe un certain nombre de nocicepteurs C, dits « silencieux », qui ne sont activés que lorsque le système est sensibilisé, notamment lors

des processus inflammatoires. En outre, certains récepteurs articulaires complètement inactifs à l'état normal peuvent répondre aux mouvements de l'articulation en présence d'une inflammation.

Les nocicepteurs périphériques sensibilisés sont à l'origine des états d'hyperalgésie primaire. L'hyperalgésie primaire siège au niveau de la lésion en zone inflammatoire et peut être déclenchée aussi bien par une stimulation mécanique que thermique. Elle doit être distinguée de l'hyperalgésie secondaire qui siège en dehors de la lésion et qui reflète une hyperexcitabilité centrale.

La biologie moléculaire a permis d'identifier un certain nombre de récepteurs biochimiques au niveau de la membrane des fibres afférentes primaires. Certains sont des transducteurs, capables de transformer un processus physique ou chimique en un courant dépolarisant de membrane (15). Il s'agit de récepteurs ionotropiques non sélectifs qui laissent entrer dans la cellule des charges positives (cations comme le sodium et le calcium) à l'origine de potentiels de plaque (16) et des canaux sodiques sélectifs voltage-dépendants dans la membrane des fibres afférentes primaires. À partir d'un certain niveau de dépolarisation créé par les potentiels de plaque, les canaux sodiques sont activés, ils s'ouvrent et déclenchent des potentiels d'action, dont la fréquence et la durée conditionnent l'intensité et la durée de la stimulation nociceptive.

Les récepteurs ionotropiques sont les récepteurs vanilloïdes ou VR-1 (sensibles à la chaleur), les récepteurs à l'acidité (ASIC) et les récepteurs purinergiques (ATP). Les canaux sodiques voltage-dépendants présents à la terminaison des fibres afférentes primaires ont la particularité de posséder non seulement des canaux sensibles à la tétrotoxine (TTXs), bloqués par les anesthésiques locaux, mais également des canaux résistants à la tétrotoxine (TTXr). Par ailleurs, des canaux sodiques TTXr spécifiques aux nocicepteurs ont été récemment clonés : les canaux Nav1,8 et Nav1,9, présents dans les neurones de petit diamètre, à leur périphérie pour les deux types de canaux et en plus au niveau des terminaisons axonales pour les récepteurs Nav1,9 (17). L'effet antihyperalgésique des anesthésiques locaux s'explique principalement par le blocage des récepteurs TTXs (18).

### **Médiateurs de l'inflammation et sensibilisation périphérique**

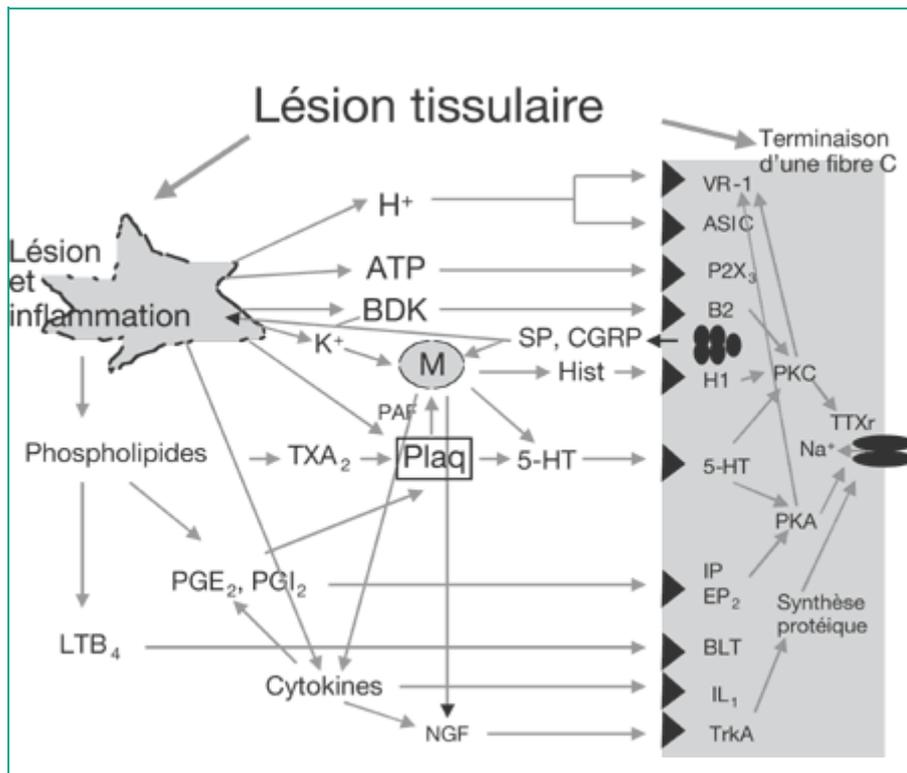
Outre leurs capacités à réagir à certaines variations mécaniques et thermiques, la majorité des nocicepteurs se comportent comme des chémorécepteurs, c'est-à-dire qu'ils réagissent à une stimulation chimique (15,16). Cette fonction chémoréceptrice est déterminante pour engendrer les douleurs inflammatoires. Les substances algogènes

peuvent être formées localement ou être des substances circulantes, dont l'action est facilitée par la fréquente contiguïté des terminaisons A $\delta$  et C avec les artérioles ou des veinules.

Ces substances algogènes sont (Figure 4) :

- ions H<sup>+</sup> et ATP à partir des cellules lésées,
  - cytokines pro-inflammatoires et neurotrophines (facteur de croissance) à partir des cellules inflammatoires locales (macrophages),
  - bradykinine à partir des kininogènes plasmatiques,
  - sérotonine à partir des plaquettes, qui augmente elle aussi la perméabilité des capillaires sanguins et contribue ainsi à la réaction inflammatoire,
  - histamine à partir des mastocytes,
  - peptides (substance P, Calcitonin Gene-Related Peptide ou CGRP, neurokine A) libérés par les nocicepteurs eux-mêmes et capables directement (réflexe d'axone) ou indirectement de les sensibiliser. Cette libération en périphérie, atypique puisqu'elle va dans le sens contraire pour un neurone sensoriel (efférent plutôt qu'afférent), étend et amplifie la douleur en provenance de la zone lésée. Cette libération de substance P va d'ailleurs amener certaines cellules comme les mastocytes à libérer eux aussi de l'histamine, provoquant ainsi une activation supplémentaire des fibres nociceptives dans cette région élargie.
- Le CGRP présente une activité vasodilatatrice à la fois directement, par son activité sur les cellules musculaires lisses, et indirectement en favorisant lui aussi la libération d'histamine par les mastocytes. Cette dilatation locale des capillaires produisant l'œdème favorisera à son tour la libération de bradykinine.
- prostaglandines à partir de l'acide arachidonique sous l'action de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) induites localement par des agents pro-inflammatoires (cytokines, mitogènes, endoxines) (19).

Ainsi, par une cascade de réactions auto-entretenues, ces différentes substances interagissent entre elles pour créer vasodilatation, inflammation et activation des nocicepteurs.



ASIC: acid-sensing ionic channel – ATP: adénosine triphosphate – B2: récepteur B2 de la bradykinine – BLT: récepteurs des leucotriènes (LTB<sub>4</sub>) – CGRP: calcitonin gene-related peptide – COX-2: cyclo-oxygénase 2 – EP, IP: récepteurs des prostaglandines (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) – H1: récepteur H1 de l’histamine – 5-HT: sérotonine et récepteurs de la sérotonine – IL-1, IL-6: interleukine-1, interleukine-6 – 5-LO: 5-lipoxygénase – NGF: nerve growth factor - PAF: platelet activating factor - P2X3: récepteur purinergique de l’ATP – PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>: prostaglandine E2 et I2 – SP: substance P – TNF: tumor necrosis factor – TrkA: récepteur tyrosine kinase A du NGF – VR-1: récepteur vanilloïde VR-1

Figure 4 : Facteurs de sensibilisation des nocicepteurs à la suite d'une lésion tissulaire

Le Bars D, Adam F, 2002 (16)

Ces médiateurs vont soit stimuler le nocicepteur soit le sensibiliser via une phosphorylation des récepteurs ionotropiques et des canaux sodiques voltage-dépendants. Dans une seconde phase, la production de nouveaux canaux et récepteurs apparaît suite à une sensibilisation post-transcriptionnelle. La surexpression des canaux sodiques voltage-dépendants est particulièrement nette en cas de processus inflammatoire. Cette amplification de la réactivité du nocicepteur participe avec les éléments précités aux phénomènes cliniques d'allodynie et d'hyperalgésie primaire.

## Mécanismes périphériques des douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques, qui sont indépendantes des phénomènes inflammatoires, peuvent néanmoins conduire à une hyperexcitabilité périphérique sous l'effet direct des lésions des fibres périphériques.

Plusieurs mécanismes sont évoqués :

- Une des conséquences d'une lésion nerveuse périphérique est l'apparition d'activités électriques anormales au sein des fibres lésées, survenant en l'absence de stimulation périphérique. De telles activités, dites ectopiques car elles ne sont pas générées au niveau des terminaisons nerveuses, peuvent naître directement au niveau des bourgeons de régénération d'une plaque de démyélinisation sur un tronc nerveux ou encore des corps cellulaires localisés dans les ganglions rachidiens. De telles décharges aberrantes sont vraisemblablement liées pour une large part à des remaniements des canaux ioniques qui règlent l'excitabilité membranaire. Il existe notamment, comme pour les douleurs inflammatoires, une surexpression et une accumulation de certains sous-types de canaux sodiques (les canaux Nav 1.8, 1.9, 1.3) au niveau de la lésion, qui pourraient entraîner un abaissement du seuil d'activation des fibres (20,21). La genèse des décharges ectopiques pourraient avoir aussi d'autres origines qui concerneraient notamment certains canaux potassiques ou encore les récepteurs de la famille TRP (*transient receptor potential*) (15,17).
- Par ailleurs, les lésions nerveuses induisent de profondes modifications métaboliques au niveau des corps cellulaires des neurones afférents primaires localisés dans les ganglions rachidiens. Ces modifications se traduisent par une réduction ou une augmentation de l'expression de centaines de gènes dont ceux impliqués dans la synthèse et la libération de divers neuropeptides (substance P, CGRP, somatosatine, etc.) dont on a cité ci-dessus l'importance dans la transmission des messages nociceptifs (22).
- Des transformations phénotypiques ont également été décrites, de telle sorte que des fibres de gros calibres (les fibres A $\beta$ ), qui véhiculent normalement les messages non nociceptifs, se comportent comme des nocicepteurs (les fibres de type C ou A $\delta$ ) et synthétisent des neuropeptides pronociceptifs tels que la substance P ou le BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*).

### 1.1.3. Sensibilisation centrale

La mise en évidence de phénomène de sensibilisation centrale date de 1983. Woolf (23) a découvert qu'une stimulation répétée de stimuli chaud entraînait lors d'enregistrement électrophysiologique une augmentation de l'excitabilité des neurones. Celle-ci se poursuivait pendant plusieurs heures avec une diminution du seuil de stimulation et un élargissement de la zone cutanée réceptive. Il s'agit de la première expérience ayant permis de montrer des modifications du système nerveux central puisque la stimulation des fibres nerveuses commençait à déclencher une réponse des neurones moteurs après plusieurs stimuli de chaleur alors que les premiers stimuli ne déclenchaient pas de réponse auparavant. Deuxièmement, l'hypersensibilisation produite par le stimuli de chaleur appliqué pendant 20 secondes au niveau du nerf sural pour stimuler les fibres C entraînait une activation des fibres pendant 10 minutes. En stimulant les fibres C par le message de chaleur, il existait une modification de la plasticité centrale du système nociceptif. De ceci a découlé l'hypothèse qu'une stimulation répétée des fibres C pouvait mener à un état de sensibilisation du système central en produisant un changement des propriétés des neurones de la corne dorsale.

#### **Neuromédiateurs de la corne postérieure de la moelle**

L'activation des fibres afférentes nociceptives (A $\delta$  et C) provoque l'excitation de neurones spinaux situés dans les couches superficielles et profondes de la corne dorsale de la moelle.

Deux groupes principaux de substances sont responsables de la transmission des messages nociceptifs périphériques vers les neurones spinaux : les acides aminés excitateurs comme le glutamate qui sont des neurotransmetteurs et les neuropeptides qui modulent les effets des premiers. Plus d'une vingtaine de substances sont ainsi libérées par la fibre présynaptique (Figure 5) (24).

Le glutamate est un neurotransmetteur engendrant un potentiel postsynaptique excitateur rapide contrairement aux neuropeptides qui eux sont lents et prolongent l'action du glutamate.

Parmi les neuropeptides citons : la substance P, le CGRP, la somatostatine, la cholécystokinine (CCK), le neuropeptide FF, la neurokinine A... Leur libération se fait par l'exocytose des vésicules synaptiques, déclenchée par le calcium cytosolique des terminaisons des fibres afférentes primaires. Il est intéressant de souligner qu'une surexpression de la sous-unité  $\alpha 2\beta$  des canaux calciques voltage dépendants (CCVD) présynaptiques a également été mise en évidence après une lésion nerveuse périphérique.

Cette sous-unité régulatrice des CCVD représente le principal site de fixation de la gabapentine. Outre leur rôle dans la régulation de la libération médullaire des neuromédiateurs, les CCVD pourraient participer au développement des phénomènes de sensibilisation centrale. Il est à noter que ces changements phénotypiques, notamment la surexpression des CCVD, est également présente dans les douleurs inflammatoires (25). Ainsi, le blocage des canaux calciques voltage-dépendants présynaptiques par des substances comme la gabapentine permet, en diminuant la libération présynaptique des neuromédiateurs, de réduire la sensibilisation des fibres postsynaptiques qui s'observe dans les douleurs inflammatoires et neuropathiques périphériques.

Au niveau présynaptique, il existe d'autres mécanismes susceptibles de favoriser ou d'inhiber la libération des neuromédiateurs par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. Les mécanismes favorisant leur libération sont constitués de l'ATP (avec les récepteurs P2X), de la sérotonine (avec les récepteurs 5-HT<sub>3</sub>) et des prostaglandines (avec les récepteurs EP). Les mécanismes diminuant leur libération sont constitués des opioïdes (avec les récepteurs morphiniques essentiellement  $\mu$ ), de la sérotonine (récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>1B</sub>), de la noradrénaline (récepteurs  $\alpha$ 2) et de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) (avec les récepteurs GABA<sub>B</sub>).

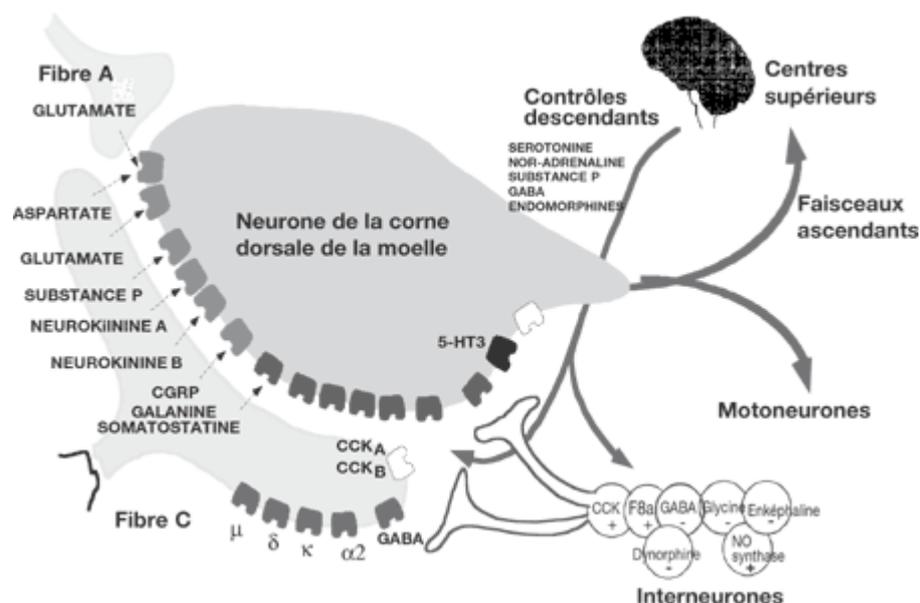


Figure 5 : Libération des neuromédiateurs par les terminaisons centrales des fibres afférentes primaires  
Chauvin, 2006 (24)

## Hyperexcitabilité des neurones spinaux

Les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière peuvent être sensibilisés d'une manière identique aux nocicepteurs périphériques.

Dans une première phase, les neuromédiateurs libérés en excès par la fibre périphérique stimulent et sensibilisent la membrane postsynaptique via une phosphorylation des canaux ioniques. Dans une deuxième phase, des changements transcriptionnels à l'origine de changements phénotypiques des neurones qui vont générer l'activation de certains gènes à l'origine d'activations cellulaires à long terme.

Les mécanismes de sensibilisation centrale sont très proches pour différents types de douleurs, qu'elles soient inflammatoires ou neuropathiques. La sensibilisation centrale débute avec une cascade d'événements dans la corne postérieure de la moelle qui est déclenchée par une libération excessive de neuromédiateurs par la fibre présynaptique. Ceci aboutit à des modifications dans l'activation, la cinétique, le seuil de déclenchement et la densité des récepteurs postsynaptiques avec pour conséquence une augmentation considérable de la transmission de la douleur (26).

Le système glutamate-récepteur NMDA (Acide N-méthyl-D-aspartique) joue un rôle central. À l'état basal, le récepteur NMDA est inactif, seuls les récepteurs ionotropiques AMPA (Acide aminométhylphosphonique) s'ouvrent sous l'effet du glutamate. À la suite d'un stimulus nociceptif répété (effet de sommation temporelle), la dépolarisation du neurone ouvre le canal ionique associé au récepteur NMDA par défixation du magnésium, avec entrée massive de calcium dans la cellule. La forte concentration de calcium intracellulaire active notamment la NO synthase, source de production de NO intracellulaire et la cyclooxygénase de type 2 (COX 2) à l'origine de la synthèse de prostaglandines centrales. Le NO et les prostaglandines peuvent diffuser dans les éléments présynaptiques ou dans les cellules gliales, et par ce mécanisme être à l'origine d'une augmentation de la libération présynaptique de glutamate. Ainsi des boucles à rétrocontrôle positif s'installent et contribuent au développement d'une hyperexcitabilité centrale. Outre leur faculté d'accroître la libération présynaptique de neuromédiateurs comme le glutamate, les prostaglandines sont susceptibles également d'agir en postsynaptique sur les protéines kinases (PKC et PKA) et ainsi de favoriser l'activation de récepteurs et canaux ioniques postsynaptiques. Par ailleurs, elles inhibent les interneurons inhibiteurs ayant pour médiateur le GABA.

Le NO et le calcium agissent aussi au niveau transcriptionnel en modifiant l'expression de certains gènes, dont les gènes dits à expression immédiate (c-FOS, c-JUN et COX 2) et à réponse tardive comme les gènes codant notamment pour la prodynorphine, le récepteur de la substance P (récepteur NK1), des neurotrophines tel que le BDNF (*brain nerve growth*

*factor*), ou des récepteurs tel que le récepteur TrkB (Tyrosine kinase receptor B) sur lequel le BDNF agit. Ces protéines ainsi synthétisées sont responsables d'activations cellulaires à long terme à l'origine d'une neuroplasticité centrale qui pourrait expliquer la chronicisation des douleurs postchirurgicales et les phénomènes de mémorisation de la douleur (27).

Parmi les différents mécanismes impliqués dans la sensibilisation centrale, un ensemble de données expérimentales récentes a mis l'accent sur le rôle des interactions neuro-immunes, médiées par les cytokines et les cellules gliales (28). Les cellules gliales peuvent être activées par différentes substances comme les acides aminés excitateurs, le NO, les prostaglandines, et l'ATP. Ces cellules sont susceptibles de libérer des cytokines pro-inflammatoires et du NO, qui vont participer à majorer encore la réponse douloureuse.

### **Structures cérébrales**

La neuroplasticité centrale pourrait également intéresser les structures cérébrales comme le montrent des études reposant sur la neuroimagerie fonctionnelle par IRM réalisée directement chez l'homme. Ainsi, d'importants remaniements de la représentation somatotopique corticale ont été mis en évidence chez des patients présentant une douleur de membre fantôme, une lombalgie chronique et une fibromyalgie par comparaison à des patients non douloureux (29–31). Les principales régions affectées par l'augmentation de l'activité cérébrale sont le cortex somatosensoriel primaire et secondaire, l'insula, le cortex cingulé antérieur et le thalamus. Ces structures sont comme nous l'avons décrit antérieurement impliquées dans la perception de la douleur.

## 1.2. Douleur dans la polyarthrite rhumatoïde

La PR est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent mais reste responsable d'une altération de la qualité de vie malgré l'amélioration de la prise en charge de cette pathologie ces dernières années. Les patients atteints de PR identifient la douleur comme le principal élément (1,2) responsable de handicap fonctionnel, de retentissement psychologique et de troubles du sommeil. En effet, la douleur peut contribuer à aggraver plus le handicap que les lésions structurales seules (32–35).

Les facteurs de risque identifiés de douleur plus sévère dans cette maladie sont les lésions structurales radiographiques et une forte activité inflammatoire. Par contre, la présence de facteurs rhumatoïdes qui est associée à une activité plus importante de la maladie ne semble pas corrélée à des douleurs plus sévères (36).

La douleur de la PR est améliorée lorsque les traitements de type DMARDs (*disease-modifying antirheumatic drugs*) et les corticoïdes sont introduits rapidement (37) et sont réévalués régulièrement (38). Cependant la douleur peut persister même lorsque l'activité inflammatoire est maîtrisée et peut même s'aggraver.

### 1.2.1. Hypothèse d'une sensibilisation centrale dans la polyarthrite rhumatoïde

Les mécanismes physiologiques de la douleur dans la PR sont de mieux en mieux définis. La douleur de la polyarthrite rhumatoïde était considérée initialement comme liée à un excès de nociception (39).

Cependant, il a été montré que la douleur peut survenir spontanément ou être déclenchée par des stimulations non douloureuses de l'articulation (4). De plus, la douleur n'est pas seulement présente au niveau des articulations atteintes mais apparaît aussi au niveau des tissus périphériques non atteints. Les symptômes douloureux ne sont pas nécessairement corrélés à la sévérité de la maladie et peuvent persister après contrôle de l'activité inflammatoire (3). Une étude portée sur 882 patients atteints de PR a montré que la douleur diminuait initialement dans les 3 premières années de la maladie grâce au contrôle de l'inflammation puis qu'elle augmenterait après (40).

Ces données suggèrent une facilitation ou amplification de transmission du message nociceptif. Les phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale ont été décrits dans des modèles expérimentaux (41,42).

En comparaison avec des sujets sains, les patients atteints de PR ont une augmentation des amplitudes de réponse corticale lors de stimulation douloureuse par des stimuli intranasal d'injection de gaz CO<sub>2</sub> à des intervalles réguliers de 2 secondes (43). Ces résultats semblent montrer une diminution de l'adaptation aux stimuli douloureux, ce qui pourrait contribuer à la douleur chronique. Cette observation pourrait refléter une adaptation du cerveau plutôt qu'une adaptation périphérique à la douleur puisque des zones non atteintes par la PR étaient stimulées (muqueuse nasale). Une tendance à la diminution du seuil douloureux a également été montrée par Dhondt et Garcia-fernandez (44,45). Ces trois études semblent montrer la présence de sensibilisation dans la PR.

### **1.2.2. Mécanisme responsable de sensibilisation dans la polyarthrite rhumatoïde**

La PR est associée à une inflammation synoviale responsable d'activation de médiateurs transmettant un message douloureux. La synoviale n'est pas la seule source de douleur dans la PR. En effet, la capsule, les ligaments, les ménisques, le périoste et l'os sous-chondral sont richement innervés par un réseau de fibres myéliniques et amyéliniques. La synoviale est essentiellement innervée par les fibres amyéliniques alors que le cartilage ne possède aucune innervation (46).

Au cours de ce rhumatisme inflammatoire, les processus pathologiques vont recruter des macrophages produisant des cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6), activer des fibroblastes engagés dans la voie inflammatoire, activer des ostéoclastes et des chondrocytes via le système RANK-RANK-L et les métalloprotéases pour la voie de destruction articulaire (47) (Figure 6). Ces mêmes cellules (macrophages et fibroblastes) vont, en parallèle produire des substances engagées dans la voie de la douleur, comme les PGE<sub>2</sub> et le NGF (48).

Ces substances vont sensibiliser les nocicepteurs périphériques, la PGE<sub>2</sub> se liant à son récepteur EP<sub>4</sub>, et le NGF à son récepteur TrkA. Cela va déclencher le potentiel d'action transmettant la douleur dans le protoneurone mais aussi le réflexe axone avec libération de

substances algogènes telle que la substance P, la bradykinine, la sérotonine ou le CGRP (49).

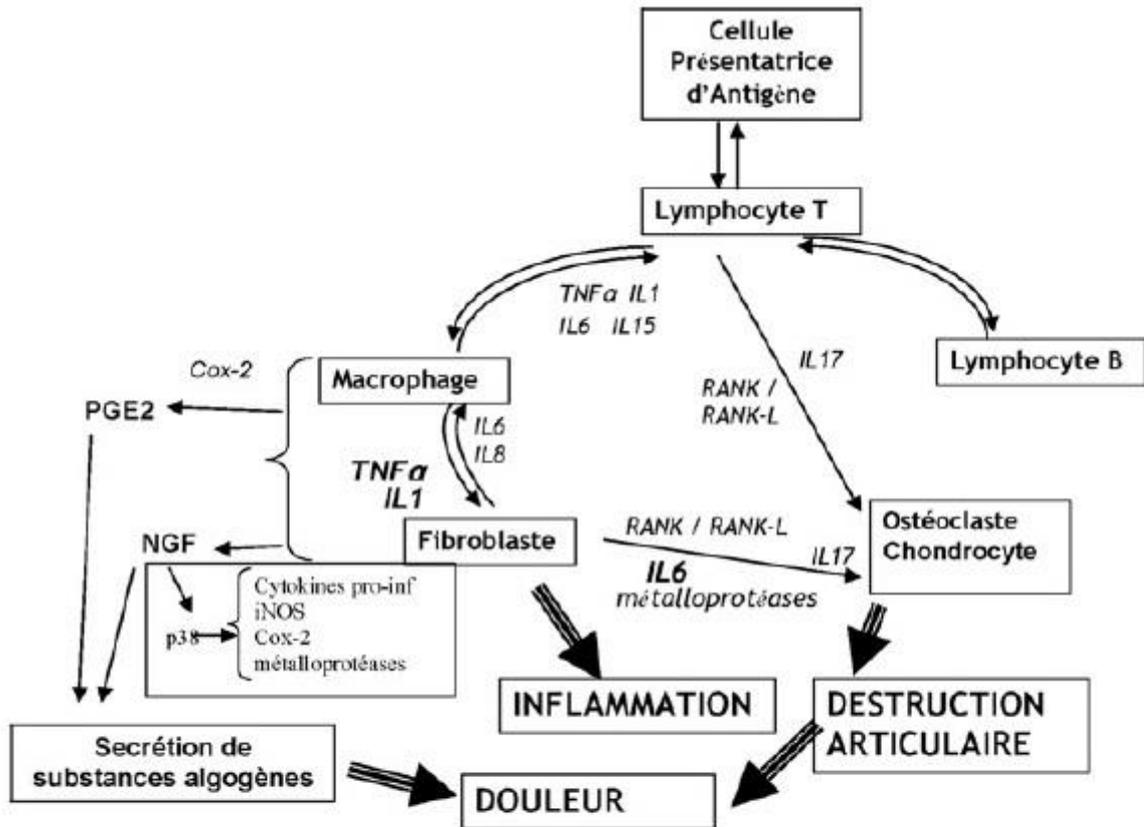


Figure 6 : Lien entre inflammation et douleur

O.Mejjad, 2009 (50)

La sensibilisation des nocicepteurs va diminuer leur seuil d'activation aboutissant à une augmentation de l'activité spontanée, une diminution du seuil d'activation, et une augmentation de la réponse aux stimuli. Les fibres Aβ qui ne répondent normalement qu'aux stimuli mécaniques vont être sensibilisées et vont médier une allodynie au tact prolongée lors de l'inflammation chronique. Un message douloureux est donc transmis par des stimuli normalement non douloureux (4,51).

Du fait de la stimulation continue nociceptive, les neurones de la corne postérieure sont sensibilisés. Les patients atteints de PR montrent une réponse accrue aux stimuli, indiquant une action croissante du phénomène de sensibilisation (43–45).

L'hypothèse d'une modification du système de contrôle inhibiteur descendant a été évoquée mais n'a pas été prouvée par Leffler (52). Il a étudié l'activité du système inhibiteur de la douleur en évaluant l'effet de stimulations nociceptives hétérotopiques chez 11 patients PR et 10 sujets sains. Il n'y avait pas de différence entre le groupe PR et les témoins. Cependant, le nombre de patients testés était faible et ces expériences mériteraient d'être réalisées sur un échantillon plus important.

Dessein (39) a émis l'hypothèse d'une dérégulation du cortisol pouvant entraîner une participation à la sensibilisation centrale. Une diminution du taux de corticoïdes serait responsable d'une augmentation des concentrations de glutamate, du NGF, et des prostaglandines. Aucun essai bien conduit n'a confirmé cette hypothèse. Concernant le 5-HT qui participe normalement au contrôle inhibiteur descendant au niveau de la corne dorsale, Alstergren (53) rapporte son rôle dans la modulation du seuil douloureux des articulations temporo-mandibulaires des patients atteints de PR.

L'amplification de la douleur au niveau central peut également être liée à la sensibilisation émotionnelle cérébrale. Les informations douloureuses centrales peuvent être modulées par différents facteurs émotionnels ou cognitifs tel que les émotions, l'attention, la motivation (54). Son rôle semble peut-être présent dans la PR (3). En réponse à un stimulus douloureux chaud, les patients atteints de PR montrent une diminution des réponses corticales et sous-corticales par rapport à des sujets sains. La différence était significative dans les zones préfrontale et cingulaire antérieure ce qui diffère des patients ayant une participation psychologique des douleurs chroniques. Schweinhardt (55) montre cependant que l'activation des régions limbiques et des régions intervenant dans le processus douloureux articulaire dans la PR est superposable aux régions activées dans la dépression. Il suggère que ces régions importantes pour la participation émotionnelle de la douleur contribuent au maintien et à l'exacerbation de la douleur dans la PR.

Les centres du système limbique tel que le cortex cingulaire et insulaire, semblent modifiés par la présence du TNF $\alpha$ . Le blocage de l'activité du TNF $\alpha$  empêche l'activation du système nociceptif au niveau du système limbique dans une étude chez 5 patients atteints de PR. 24 heures après l'injection d'anticorps monoclonaux d'anti-TNF $\alpha$ , l'activité cérébrale du système nociceptif (thalamus, cortex somatosensoriel et système limbique) est bloquée alors que les marqueurs de l'inflammation ne sont pas encore modifiés. La région cingulaire semble être particulièrement impliquée dans la formation et le traitement des émotions et de la mémoire alors que l'insula est impliquée dans les sensations subjectives de la douleur et des émotions (56).

Jones (57) a observé en IRM que le flux vasculaire cérébral du cortex préfrontal dorsolatéral et cingulaire antérieur était plus faible chez les PR par rapport aux sujets sains après exposition à des stimuli chauds.

### **1.2.3. Manifestations cliniques d'hypersensibilisation dans la polyarthrite rhumatoïde**

Des auteurs ont cherché à étudier la présence clinique de douleur liée à l'hypersensibilisation centrale dans la PR. La diminution des seuils de la douleur a été objectivée au niveau des tissus atteints et des tissus sains (58).

5 études utilisant un algomètre de pression sur des zones inflammatoires et non inflammatoires, articulaires et non articulaires ont rapportés une hyperalgésie à la pression (44,45,52,53,59). L'allodynie mécanique a été retrouvée en utilisant les filaments de Von Frey au niveau de tissus inflammatoires dans l'étude d'Hendiani (60) et au niveau des sites non articulaires dans deux autres études (3,61). L'hyperalgésie thermique à la fois sur des zones articulaires et non articulaires a été mise en évidence dans 2 études (52,59).

Toutes ces études rapportent une hyperalgésie ou une allodynie chez des patients atteints de PR versus sujets sains.

L'étude d'Alstergren (53) compare le niveau du seuil douloureux des articulations temporo-mandibulaires chez des patients avec facteurs rhumatoïdes (FR) positifs versus FR négatifs. Il montre que malgré une inflammation systémique plus importante chez les patients FR positifs, le seuil de douleur est plus faible chez les patients FR négatifs.

Leffler (52) a montré que l'allodynie à la pression prédominait chez des sujets avec une PR ancienne (plus de 5 ans) versus récente (moins d'un an). De même, l'hyperesthésie au frottement et au froid était significativement plus élevée dans le groupe PR ancienne.

Paradoxalement au phénomène d'hyperalgésie, quelques études ont rapporté la présence d'une hypoesthésie des articulations chez des patients atteints de PR (52,60). L'hypoesthésie semble plutôt présente chez des PR anciennes. Les PR récentes présentent uniquement une augmentation de la sensibilité douloureuse à la pression des tissus atteints, alors que les PR anciennes ont également une augmentation de la sensibilité au froid, au frottement dans les tissus voisins des articulations inflammatoires reflétant la présence d'une sensibilisation centrale (52).

#### 1.2.4. Evaluation clinique des douleurs de caractère neuropathique

Les sensations douloureuses présentes lors des phénomènes de sensibilisation ressemblent à celles des douleurs neuropathiques à savoir hyperalgésie, allodynie, hypoesthésie. L'examen clinique à la recherche d'hyposensibilisation centrale peut donc être assimilé à celui habituel des douleurs neuropathiques.

L'examen clinique neurologique d'un patient souffrant de douleur neuropathique doit comporter une évaluation de la localisation, de l'étendue de la zone douloureuse, la recherche d'un déficit, d'une allodynie, d'une hyperalgésie et doit s'attacher à mettre en évidence des troubles vasomoteurs et sudoraux.

La recherche d'un déficit comporte en premier lieu une étude des différents types de sensibilité (tact, piqûre, vibration, sensibilité thermique au chaud et au froid). En effet, une douleur neuropathique s'accompagne en règle d'un déficit sensitif qui porte le plus souvent sur la sensibilité thermoalgique (62–64). Cette recherche de déficit doit être comparative à une zone saine.

Tableau 1 : Evaluation des déficits sensitifs par un examen standardisé (65)

Fibres explorées	Sensation	Examen
A beta	Tact	Coton Graphesthésies / Sens du mouvement Localisation d'un stimulus Discrimination entre deux points
	Proprioception	Sens de position des segments de membre
	Vibration	Diapason
A delta	Piqûre	Épingle à bout « mousse »
	Froid	Rouleau thermique (25°C)
C	Chaud	Rouleau thermique (40°C)

La recherche d'une allodynie au frottement (allodynie mécanique dynamique) est la plus aisée en pratique (Tableau 1). Elle est effectuée le plus souvent à l'aide d'un pinceau (appliqué lentement sur la peau en deux ou trois mouvements consécutifs doux, sans exercer de pression) (62). Il est possible de mesurer son intensité par une échelle numérique (EN) et son étendue. Ce type d'allodynie semble le plus sensible aux traitements des douleurs neuropathiques (notamment anesthésiques locaux, opiacés, kétamine, capsaïcine) (66).

La recherche d'une allodynie/hyperalgésie à la pression (allodynie/hyperalgésie mécanique statique) peut être réalisée au moyen du doigt (appui digital) ou par simple pincement de la peau pour la pression large, ou au moyen d'une épingle à bout mousse pour la pression fine.

La recherche d'une allodynie thermique peut être effectuée au moyen de tubes d'eau chaude ou froide, de rouleaux thermiques (Somedic®) de température stable et calibrées (40 et 25°C), ou d'une goutte d'acétone pour l'allodynie au froid (63).

Il est également possible de rechercher à l'examen des phénomènes de sommation temporelle (correspondant à l'apparition d'une nouvelle douleur après stimulations répétitives), souvent associés à une allodynie mécanique.

Tableau 2 : Evaluation clinique de l'allodynie et de l'hyperalgésie.

<b>Douleur évoquée</b>	<b>Examen clinique</b>
Allodynie au frottement (mécanique dynamique)	Frottement avec une brosse/pinceau
Allodynie/hyperalgésie à la pression (mécanique statique)	Pression large (doigt ou pincement) Pression fine (épingle à bout « mousse »)
Allodynie au chaud ou au froid	Rouleau thermique Goutte d'acétone (allodynie au froid)
Hyperalgésie au chaud ou au froid	Tube d'eau chaude (44-46°C) Glace
Sommation temporelle	Stimulations répétées (1 à 3 par seconde) avec épingle bout mousse, pinceau

## 2). Matériel et méthode

### 2.1. Méthode

Il s'agit d'une étude d'observation descriptive prospective multicentrique (Bordeaux, Montpellier, Limoges).

Nous avons cherché à étudier la présence de douleurs de caractère neuropathique dans la PR. Les patients ont été inclus de juillet 2013 à juin 2014 dans les CHU de Limoges, Montpellier, Bordeaux.

Les critères d'inclusion étaient tous les patients ayant une PR douloureuse avec une échelle numérique de la douleur des 7 derniers jours supérieure ou égale à 4.

Les critères d'exclusion étaient les pathologies confondantes ou les traitements associés pouvant entraîner des douleurs neuropathiques (Tableau 3) :

- une fibromyalgie associée,
- la présence d'une neuropathie quelque soit l'étiologie,
- un traitement actuel par Arava,
- la présence de cancers ou d'hémopathies,
- des troubles psychiatriques graves ou pathologies démentielles,
- un diabète associé.

Tableau 3 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
PR douloureuses Avec EN douleur globale des 7 derniers jours supérieure ou égale à 4 Avec ou sans biothérapie	Fibromyalgie associée Autre maladie douloureuse associée pouvant interférer (comme neuropathie périphérique de la PR, ou neuropathie d'autre origine...) Traitement par Arava actuel Pathologies cancéreuses et hémopathies Troubles psychiatriques graves ou pathologies démentielles Diabète

L'évaluation de la douleur a été réalisée en étudiant l'intensité globale de la douleur par le médecin lors d'un entretien. Nous avons demandé pour chaque patient une évaluation de l'échelle numérique (EN) de la douleur des 7 derniers jours (de 0 : pas de douleur, à 10 : douleur maximale imaginable). De plus, il était donné à chaque patient un carnet de la douleur. Il s'agissait de remplir pendant 7 jours consécutifs une EN de la douleur le matin, le midi, le soir et lors d'efforts physiques. Le nombre de pics douloureux et leur durée étaient également recueillis.

Nous avons ensuite cherché la présence de douleurs de caractère neuropathique.

Pour cela, l'échelle DN4 était réalisée pour faire un « screening » rapide des symptômes neuropathiques (Annexe 1). Il s'agit d'un outil validé de dépistage des douleurs neuropathiques comprenant 7 items pour l'interrogatoire des patients et 3 items cliniques. Lorsque le score est supérieur ou égale à 4, le test est positif et confirme la présence de douleur neuropathique (67).

Nous avons également utilisé le questionnaire *Neuropathic Pain Symptom Inventory* (NPSI) (68) qui est à ce jour le seul questionnaire spécifique des douleurs neuropathiques ayant fait l'objet d'une validation extensive dans ce type de douleurs (Annexe 2). Il s'agit d'un auto-questionnaire comportant 10 descripteurs dont l'intensité est évaluée sur une échelle numérique en 10 points. S'y ajoutent deux items temporeux évaluant la durée de la douleur spontanée et la fréquence des paroxysmes douloureux. Les descripteurs de ces questionnaires peuvent être regroupés en 5 dimensions cliniques distinctes : brûlure, douleur profonde, douleur paroxystique, paresthésies/dysesthésies et douleurs provoquées. Le NPSI est utilisé pour évaluer et suivre l'évolution des différents symptômes douloureux neuropathiques ainsi que dans la recherche clinique. Ses avantages sont sa structure multidimensionnelle, l'étude des douleurs spontanées et provoquées, et l'étude des aspects temporels.

Nous avons ensuite étudié l'impact des douleurs de caractère neuropathique avec l'évaluation du retentissement fonctionnel et sur la qualité de vie. Pour cela nous avons utilisé le questionnaire *Brief Pain Inventory* (BPI) (69) et l'*EUROQUOL 5D* (70).

Le score BPI n'est pas spécifique à l'étude des douleurs neuropathiques mais a été validé dans la douleur post-zostérienne (71) et dans les neuropathies diabétiques (72) (Annexe 3). Il comporte 12 items dont :

- 5 items qui étudient l'intensité de la douleur en général (douleur la plus intense, la plus faible, en général au cours des dernières 24 heures, la douleur au moment du

remplissage du questionnaire, le pourcentage d'amélioration obtenue avec les traitements). Les items sont évalués sur 10 et l'amélioration obtenue en pourcentage.

- 7 items évaluent le retentissement global (sur le sommeil, le gout de vivre, la relation avec les autres, le travail habituel, l'humeur et la capacité à marcher). Chaque item est coté sur 10.

De même, le questionnaire EUROQUOL 5D est une mesure générique de la qualité de vie qui évalue 5 domaines : la mobilité, l'autonomie de la personne, les activités courantes, la douleur/gêne, l'anxiété/dépression ; et une échelle visuelle analogique (de 0 : pire état de santé imaginable, à 100 : meilleur état de santé imaginable) (Annexe 4). L'évaluation des 5 domaines de qualité de vie sont cotés de 1 (pas de problème) à 3 (problème majeur). Ce questionnaire n'est pas spécifique des douleurs neuropathiques.

Les médecins évaluateurs devaient également colliger :

- Les traitements en cours (traitement de fond, présence d'une corticothérapie, les traitements antalgiques, les traitements pouvant agir sur les douleurs neuropathiques),
- Le statut immunologique (Facteurs rhumatoïdes, anti-CCP),
- Le statut radiographique. Le Score de SENS était calculé sur des radiographies des mains et avants-pieds de moins de 6 mois. Ce score est une simplification du score de Sharp validé (73). Il évalue la présence d'érosions et de pincements articulaires au niveau des mains et avants-pieds et peut être compris entre 0 et 86.
- Le syndrome inflammatoire biologique (VS, CRP),
- L'évaluation clinique de l'activité de la maladie (nombre d'articulations douloureuses, nombre d'articulations gonflées, présence de réveil nocturne et dérouillage matinal, évaluation globale de la PR, calcul du DAS 28).

Chaque évaluateur devait ensuite réaliser un examen clinique spécifique et standardisé des douleurs neuropathiques. L'examineur devait choisir 3 articulations douloureuses mais sans synovite clinique au niveau des mains ou des genoux. L'absence de synovite était si possible confirmée par une échographie ostéoarticulaire des articulations choisies. Une zone test non articulaire non douloureuse était également testée (face dorsale de la main, avant bras, face antérieure de la cuisse...).

Pour chaque articulation et la zone test, le médecin recherchait la présence d'une hypoesthésie au tact (avec un coton) ou à la pique (avec une épingle). La présence d'une allodynie mécanique statique était évaluée à la pression large au doigt, et à la pression fine

avec une aiguille à bout « mousse ». La recherche d'une allodynie dynamique était également évaluée avec un pinceau.

Il était également testé la présence d'une sommation temporelle par des stimulations mécaniques répétitives. A l'aide d'une épingle, on réalisait une stimulation sur chaque zone puis on demandait au patient une EN de la douleur. Ce test était répété trois fois de suite. Ensuite, on réalisait un deuxième test de sommation temporelle en faisant 10 stimulations consécutives sur chaque zone puis on demandait une EN de la douleur, en le répétant 3 fois comme ci-dessus.

Nous avons considéré que la stimulation temporelle était présente lorsque l'EN de la douleur augmentait de plus d'un point.

## 2.2. Objectif

L'objectif de notre étude est d'évaluer la fréquence des douleurs de caractère neuropathique (DCN) dans la PR.

Le critère de jugement principal est la positivité du score DN4.

Les objectifs secondaires sont de chercher une corrélation entre la présence de DCN et :

- l'atteinte radiographique (Score de SENS total)
- le statut immunologique (Facteur rhumatoïde, anti-CCP)
- l'activité de la maladie (DAS 28)
- le syndrome inflammatoire (CRP, VS)
- la durée d'évolution de la maladie
- le retentissement sur la qualité de vie (score EUROQUOL 5D, score BPI)
- l'intensité de la douleur (Echelle numérique de la douleur sur 7 jours).

Nous étudierons également le profil douloureux des patients pour préciser les caractéristiques les plus fréquentes avec les différents questionnaires réalisés et avec le carnet de la douleur rempli pendant 7 jours.

## 2.3. Analyses statistiques

Les différentes variables recueillies sont de deux types : qualitatives et quantitatives.

Nous avons réalisé des analyses descriptives de notre échantillon. Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne  $\pm$  écart-type. Ceux des variables qualitatives sont présentés sous la forme fréquence et pourcentage.

Les comparaisons des variables qualitatives entre deux groupes ont été réalisées par des tests du Chi2 ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques des groupes considérés.

Les comparaisons de distributions des variables quantitatives ont été réalisées par des tests de Mann-Whitney (test non paramétrique choisi en raison du faible nombre de patient dans les groupes comparés).

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de  $p$  inférieur ou égale à 0,05.

Les logiciels utilisés ont été Statview 5.0 et SAS 8.0 (SAS Institute, Cary, USA).

## 3). Résultats

### 3.1. Caractéristiques de la population

Nous avons inclus 36 patients ayant une PR douloureuse dont 26 à Limoges, 4 à Bordeaux et 6 à Montpellier. Tous les patients ont été inclus lors d'hospitalisation (hôpital de jour ou hospitalisation conventionnelle).

32 patients étaient des femmes (89%), avec un âge moyen de  $62,5 \pm 11,7$  ans et une durée moyenne d'évolution de la maladie de  $14,3 \pm 10,8$  ans. (Tableau 4)

3 patients avaient un traitement de fond par DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) en monothérapie (1 sous salazopyrine et 2 sous méthotrexate) et 2 patients n'avaient pas de traitement de fond. 18 patients (50%) avaient une corticothérapie au long cours.

31 patients (86%) étaient traités par biothérapie dont 28% par rituximab, 19% par tozilizumab, 22% par abatacept et 14% par anti-TNF $\alpha$ . Cette surreprésentation de patients sous biothérapie et notamment sous rituximab peut être liée au fait que les patients inclus étaient hospitalisés et donc avec potentiellement une maladie plus sévère.

Près d'un quart des patients ne prenaient aucun antalgique (22%) alors que l'EN de la douleur est évaluée à  $53 \pm 13$ .

Seul 2 patients (5,5%) avaient un traitement efficace sur les douleurs neuropathiques mais instaurés pour dépression. Il s'agissait d'un antidépresseur tricyclique (amitriptyline) et d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine).

La majorité des patients avaient une maladie modérément active puisque le DAS 28 était en moyenne à  $3,9 \pm 1,2$  avec une EVA de l'activité de la maladie à  $50 \pm 16$  et un nombre de synovite moyen de  $3,8 \pm 4,4$ . 75% des patients se plaignaient de réveils nocturnes et le dérouillage matinal était en moyenne de  $44 \pm 41$  minutes.

Tableau 4 : Caractéristiques générales de la population.

<b>Caractéristiques</b>	<b>(n=36)</b>
Age moyen (année)	62,5±11,7
Sexe femme	32 (89%)
Durée évolution de la PR (années)	14,3±10,8
<u>Traitement de fond de la PR</u>	
Corticothérapie	18 (50%)
DMARDS	12 (33%)
Anti TNF $\alpha$	5 (14%)
Abatacept	8 (22%)
Tocilizumab	7 (19%)
Rituximab	10 (28%)
<u>Traitements antalgiques</u>	
Aucun antalgique	8 (22%)
Palier I	13 (36%)
Palier II	18 (50%)
Palier III	3 (8,3%)
AINS	9 (25%)
<u>Traitement actif sur les douleurs neuropathiques</u>	2 (5,6%)
<u>Statut immunologique</u>	
Facteurs rhumatoïdes	20 (57%)
Anticorps anti-peptides citrullinés	30 (88%)
<u>Syndrome inflammatoire biologique</u>	
CRP (mg/L)	11±17
VS (mm)	16±14
<u>Score de SENS total</u>	11±13
<u>Clinique</u>	
Nombre moyen d'articulations douloureuses	6,0±5,4
Nombre moyen d'articulations gonflées	3,8±4,4
Déroutillage matinal (min)	44±41
Réveil nocturne	27 (75%)
EVA activité globale PR (sur 100)	50±16
DAS 28	3,9±1,2

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la fréquence des douleurs de caractère neuropathique dans la PR.

L'étude du profil douloureux des patients a permis de montrer que 26 patients (56%) avaient un test DN4 positif et donc présentaient des douleurs de caractère neuropathique (Tableau 5). Ceci signifie que plus de la moitié des patients atteints de PR auraient des douleurs qui ne seraient pas exclusivement nociceptives.

L'analyse du carnet de la douleur rempli pendant 7 jours a montré que l'échelle numérique de la douleur était en moyenne de  $5,3 \pm 1,3$ , avec une douleur plus importante le matin (EN douleur moyenne à  $4,0 \pm 1,7$ ). La plupart des patients avaient un nombre de pics douloureux inférieur à 5 par jour (13 patients (39,4%)).

Il manque cependant certaines données notamment les EN du carnet douleur puisque certains patients n'ont pas rendu le questionnaire (4 patients) ou n'ont pas complété la totalité du questionnaire (5 patients). De même, pour les scores EUROQUOL 5D, BPI et NPSI, 3 patients n'ont pas rempli le questionnaire et 3 patients n'ont pas répondu à la totalité des questions.

Le retentissement de la douleur évalué par le questionnaire BPI était le plus important sur le travail habituel avec une cotation en moyenne à  $5,3 \pm 3,0$  sur 10 et sur la marche ( $4,6 \pm 3,3$ ). 38% des patients ont une perte d'autonomie pour accomplir leur toilette et 56% ont des problèmes de mobilité.

Le domaine psychologique lors de l'évaluation par questionnaire EUROQUOL 5D semble également altéré puisque 65% des patients ont une sensation d'anxiété ou de dépression. Cependant, les cotations aux questions du BPI sur les troubles de l'humeur, le sommeil ou le goût de vivre sont moins altérés que le domaine physique. En effet, l'humeur était en moyenne évaluée à  $3,0 \pm 3,0$  sur 10, le sommeil à  $3,3 \pm 3,2$  et le goût de vivre à  $2,7 \pm 2,9$ .

Le retentissement de la maladie apparaît donc majoritairement physique plutôt que psychologique (humeur, goût de vivre, relation avec autrui).

L'état de santé global était évalué (EUROQUOL 5D) en moyenne à  $52\pm 19$  (sur 100). Il existe un retentissement majeur de la douleur sur la qualité de vie puisque les patients estiment que leur état de santé est en moyenne à  $52\pm 19$  % de leur meilleur état de santé.

L'amélioration avec les traitements donnés semble faible puisque le pourcentage d'amélioration moyen est seulement de  $44\pm 23$  %.

L'analyse des questionnaires NPSI a permis d'objectiver que les patients se plaignaient essentiellement de paresthésies ( $3,0\pm 2,6$  sur 10) puis de brûlures ( $2,5\pm 2,8$  sur 10) et de douleurs paroxystiques (décharges électriques, coup de couteau) ( $2,5\pm 2,4$  sur 10). Les douleurs évoquées qui sont provoquées par le frottement, la pression ou le contact d'un objet froid sur la zone douloureuse sont moins importantes.

Tableau 5 : Profil douleur de la population.

<b>Caractéristiques</b>	<b>(n=36)</b>
Score DN4 positif	20 (56%)
Score DN4 moyen (sur 10)	3,9±1,9
<u>Questionnaire NPSI</u>	
NPSI brûlures (sur 10)	2,5±2,8
NPSI douleurs spontanées profondes	2,4±2,6
NPSI douleurs paroxystiques	2,5±2,4
NPSI douleurs évoquées	2,2±1,9
NPSI paresthésies	3,0±2,6
NPSI Total	25±18
<u>Questionnaire BPI</u>	
Activité générale (sur 10)	4,3±2,9
Humeur	3,0±3,0
Capacité à marcher	4,6±3,3
Travail habituel	4,9±3,0
Sommeil	3,3±3,2
Gout de vivre	2,7±2,9
Amélioration (%) de la douleur obtenue avec traitement	44±23
Douleur la plus intense des 24h précédentes	6,2±2,0
Douleur la plus faible des 24h précédentes	2,3±1,8
Douleur en général des 24h précédentes	4,5±2,0
<u>Questionnaire EUROQUOL 5D</u>	
Etat de santé (sur 100)	52±19
Problème de mobilité	18 (56%)
Perte d'autonomie pour toilette	12 (38%)
Problème pour accomplir les activités courantes	24 (75%)
Douleur ou gêne	32 (100%)
Sensation d'anxiété ou dépression	21 (65%)
<u>Carnet douleur (pendant 7 jours)</u>	
EN douleur (sur 10)	5,3±1,3
EN douleur moyenne matin	4,0±1,7
EN douleur moyenne soir	3,7±1,9
EN douleur moyenne nuit	2,6±2,0
EN douleur lors efforts	4,0±2,1
<u>Pics douloureux</u>	
Plus de 20 par jour	5 (15,2%)
Entre 11 et 20 par jour	5 (15,2%)
Entre 6 et 10 par jour	5 (15,2%)
Entre 1 à 5 par jour	13 (39,4%)

## 3.2. Douleurs de caractère neuropathique et profil clinique

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de chercher une corrélation entre la présence de DCN et le profil clinique des patients.

Nous avons pu montrer que la présence de DCN était corrélée à une atteinte structurale plus sévère. En effet, le score de SENS est de  $5,7 \pm 10,6$  dans le groupe absence de DCN versus  $15,6 \pm 14,3$  dans le groupe présence de DCN ( $p=0,014$ ). (Tableau 6)

Il n'y a pas de corrélation significative entre l'activité de la maladie, la durée d'évolution ou le syndrome inflammatoire biologique et la présence de DCN. De même, le retentissement sur la qualité de vie évalué par le score EUROQUOL 5D n'était pas significativement différent dans les 2 groupes ( $53,8 \pm 19,6$  vs  $50,6 \pm 18,3$ ,  $p=0,662$ ).

L'EN de la douleur pendant 7 jours était plus élevée dans le groupe de patients ayant des DCN ( $57,5 \pm 13,7$  vs  $48,1 \pm 11,1$ ,  $p=0,030$ ).

Il n'y avait pas de corrélation significative entre la présence d'une séropositivité FR et anti-CCP et d'une DCN ( $p=0,278$ ,  $p=0,613$ ).

Tableau 6 : Profil clinique de la population et douleurs de caractère neuropathique.

	Absence de DCN	Présence de DCN	<i>p</i>
<b>Durée d'évolution</b>	12,4±8,9	15,8±12,0	0,434
<b>SENS total</b>	5,7±10,6	15,6±14,3	0,014
<b>DAS 28</b>	3,5±1,0	4,2±1,3	0,101
<b>CRP</b>	8,9±17,2	13,5±16,5	0,226
<b>VS</b>	16,1±13,5	16,6±15,0	0,920
<b>Score EUROQUOL 5D</b>	53,8±19,6	50,6±18,3	0,662
<b>EN douleur 7 jours</b>	48,1±11,1	57,5±13,7	0,030
<b>FR positifs</b>	7 (35%)	13 (65%)	0,278
<b>Anti-CCP positifs</b>	14 (47%)	16 (53%)	0,613

### 3.3. Caractéristiques neurologiques de la population à l'examen clinique

La recherche de déficit sensitif à l'examen clinique neurologique standardisé a permis de montrer que sur presque une articulation douloureuse sur trois il existait une allodynie statique (à la pression  $0,9\pm 1,1$  et à l'épingle bout mousse  $0,9\pm 1,1$ ). Par contre, il n'y avait pas d'allodynie au frottement ( $0,0\pm 0,0$ ). (Tableau 7)

En moyenne  $0,4\pm 0,9$  articulations douloureuses sur 3 avait une hypoesthésie au tact et  $0,6\pm 1,0$  à la pique.

En ce qui concerne l'examen de la zone test non articulaire, il existait principalement une allodynie statique à l'épingle constatée chez 10 patients (19%). L'allodynie dynamique n'était présente chez aucun patient et l'allodynie statique au doigt chez 4 patients. De même, l'hypoesthésie au tact et à la pique est de 8%.

Nous avons recherché à l'examen des phénomènes de sommation temporelle qui correspondent à l'apparition d'une douleur après des stimulations répétitives fréquentes dans les douleurs liées à une hypersensibilisation centrale.

39% des patients avaient une sommation temporelle présente après une stimulation et 33% après dix stimulations sur les zones articulaires.

Sur les zones non articulaires, il existait également une sommation temporelle mais de façon moins fréquente (22% après une stimulation et 19% après dix stimulations).

Tableau 7 : Caractéristiques neurologiques à l'examen clinique.

	3 articulations	zone test
<b>Hypoesthésie au tact</b>	$0,4\pm 0,9$	3 (8,3%)
<b>Hypoesthésie à la pique</b>	$0,6\pm 1,0$	3 (8,3%)
<b>Allodynie statique au doigt</b>	$0,9\pm 1,3$	4 (11%)
<b>Allodynie statique à l'épingle</b>	$0,9\pm 1,1$	10 (19%)
<b>Allodynie mécanique</b>	$0,0\pm 0,0$	0 (0%)
<b>Sommation temporelle (une stimulation)</b>	14 (39%)	8 (22%)
<b>Sommation temporelle (dix stimulations)</b>	12 (33%)	7 (19%)

## 4). Discussion

L'étude réalisée a permis de montrer que 56% des patients ayant une PR douloureuse avaient des douleurs avec des caractéristiques neuropathiques. Ceci signifie que plus de la moitié des patients avec une PR douloureuse aurait des douleurs qui ne seraient pas uniquement d'origine nociceptive.

Une étude (74) a déjà évalué la présence de douleurs neuropathiques dans la PR chez 100 patients en utilisant le questionnaire DN4. 33% des patients avaient des douleurs neuropathiques. La différence de fréquence des douleurs neuropathiques entre notre étude et celle de Filatova est probablement liée aux critères d'inclusion car nos patients devaient être douloureux (avec une EN supérieure à 4) contrairement à l'étude de Filatova où il s'agissait de PR avec ou sans douleur. De plus, nos patients étaient inclus lors d'hospitalisation et la surreprésentation de patients sous biothérapie dans notre étude (notamment sous rituximab) peut suggérer que les patients avaient une PR plus sévère.

Filatova avait néanmoins inclus tous les patients ayant une PR sans éliminer les facteurs confondants pouvant être à l'origine de douleur neuropathique. Nous avons choisi d'exclure dans notre étude les facteurs de risque de développer une neuropathie tel que le diabète, la prise de traitements potentiellement inducteur de neuropathies, etc. De même, les patients ayant d'autre pathologie à risque de douleur chronique (fibromyalgie, dépression sévère) étaient exclus.

Des études ont déjà évalué de façon plus précise les douleurs évocatrices d'hypersensibilisation centrale dans la PR avec des appareils permettant d'appliquer des stimulus d'intensité contrôlée (quantitative sensory tests). Il s'agit de méthodes semi-objectives dans la mesure où le stimulus est contrôlé, la réponse dépendant de la subjectivité du sujet. Pour cela, il peut être utilisé un algomètre de pression qui réalise une stimulation statique large pour évaluer l'allodynie mécanique statique (75). Les filaments de Von Frey calibrés sont utilisés pour une étude plus fine de l'allodynie ou l'hyperalgésie mécanique statique et de la sommation temporelle (76,77). La sensibilité thermique au chaud ou froid peut être au mieux détectée au moyen d'un thermotest, permettant de faire varier la température d'une thermode appliquée sur la peau entre 5 et 50°C.

6 études ont étudié le seuil de sensibilité à la douleur évocateur d'allodynie dans la PR en utilisant un algomètre de pression (44,45,52,53,59,78) montrant une baisse du seuil douloureux en comparaison avec des sujets sains.

Il manque dans notre étude l'évaluation de l'hyperalgésie au chaud et au froid qui est déjà évoquée dans 2 études portant sur un faible nombre de sujets (52,59).

L'intérêt de notre étude est de rechercher un lien entre les paramètres cliniques et la présence de DCN.

Nous avons pu montrer que la présence de DCN était corrélée à une atteinte structurale plus importante. Par contre, les analyses statistiques n'ont pas permis de mettre en évidence de corrélation entre l'activité de la maladie, la durée d'évolution de la PR, le syndrome inflammatoire biologique, le statut immunologique et la présence de DCN. De même, le retentissement sur la qualité de vie évalué par le questionnaire EUROQUOL 5D n'est pas statistiquement différent chez les patients ayant des DCN. Ceci peut être lié à un manque de puissance de l'étude dû au faible nombre de patients inclus (36 patients).

Lee (79) qui a étudié le seuil douloureux chez 59 patients atteints de PR n'a pas mis en évidence de corrélation entre un seuil de sensibilité à la douleur abaissé, le statut immunologique et la durée d'évolution de la maladie. Par contre, la CRP était inversement corrélée au seuil de sensibilité à la douleur en ajustant à l'âge, aux troubles du sommeil et psychiatriques. D'autres études réalisées retrouvent des résultats contradictoires avec soit une absence de corrélation (80–82) soit une corrélation positive entre la CRP et le seuil de sensibilité à la douleur (53).

Filatova (74) a montré que 33% des patients (sur 100 inclus) ayant une PR développaient des douleurs neuropathiques qui étaient corrélées à la durée d'évolution de la maladie. Dans cette étude, un score DN4 plus élevé (supérieur à 6) était corrélé à une altération plus importante de la qualité de vie.

La présence d'une EN de la douleur pendant 7 jours plus élevée dans le groupe présence de DCN peut s'expliquer par l'absence de prise en charge thérapeutique spécifique ce type de douleurs.

Dans notre étude, seulement 2 patients avaient un traitement actif sur les douleurs neuropathiques. Un patient avait un antidépresseur tricyclique (amitriptyline) et le deuxième un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine). Ces traitements avaient été instaurés pour un épisode dépressif non sévère ancien.

L'utilisation de traitement antalgique spécifique des douleurs de caractère neuropathique pourrait permettre d'améliorer la prise en charge antalgique dans la PR. 4

études rapportent une amélioration significative de la douleur sous antidépresseur tricyclique (dothiepin, trimipramine, amitriptyline) chez des PR comparé à un placebo (83–86). L'étude de Chuck (87) avec le plus grand nombre de patients (184) montre une diminution de la douleur chez les patients traités par dothiepin mais la différence n'est pas statistiquement significative par rapport au groupe placebo.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) permettent de moduler les processus douloureux d'origine centrale comme dans la fibromyalgie et ont montré plus récemment une efficacité dans l'arthrose (88). Aucune étude n'a évalué les IRSNa dans la douleur de la PR.

De même, aucune étude n'a testé dans la PR l'effet des anticonvulsivants (gabapentine et prégabaline) qui sont des traitements de référence des douleurs neuropathiques. 3 études anciennes ont évalué la phénytoïne avec des résultats divergents (89–91).

La méta-analyse de la Cochrane (92) a précisée la faible preuve d'efficacité des traitements par nefopam et capsaïcine topique en tant que neuromodulateurs dans la PR.

D'autres études complémentaires sont donc nécessaires pour préciser le rôle des traitements utilisés dans la douleur chronique (tel que la fibromyalgie et les douleurs neuropathiques) chez les patients ayant une PR douloureuse.

L'analyse des caractéristiques cliniques de la douleur montre que la douleur présente un horaire inflammatoire mais également mécanique puisque l'EN douleur moyenne le matin est identique à celle lors des efforts. Ceci pourrait être lié à la destruction articulaire liée à la PR ou aux phénomènes dégénératifs puisque la moyenne d'âge des patients est de  $62,5 \pm 11,7$ .

Les patients ont une moyenne de pourcentage d'amélioration de la douleur de  $44 \pm 23$ . Heiberg (1) a montré que le soulagement des patients est leur priorité. Cependant, un tiers des patients PR douloureux ne prenait ni AINS ni antalgique. Dans notre étude, 36% des patients avaient un antalgique de palier I et 50% un antalgique de palier II. 8 patients (22%) ne prenaient aucun antalgique. Il faut donc améliorer la prise en charge antalgique qui doit être adaptée à chaque patient.

L'analyse du questionnaire BPI, qui est le seul questionnaire évaluant le retentissement fonctionnel spécifique de la douleur, a précisé que le retentissement de la PR

était essentiellement physique avec gêne dans les activités habituelles et de la marche. Le retentissement moral apparaissait moins important (goût de vivre, humeur). Une méta-analyse (93) évaluant chez 22355 patients la qualité de vie avec le questionnaire SF-36 (36-Item Short Form Health Survey) a déjà souligné le fait que les aptitudes physiques étaient plus altérées que le domaine psychologique.

Le retentissement sur le sommeil est évalué en moyenne à  $3,3 \pm 3,2$  (sur 10) dans notre étude. Lee (79) a montré qu'un seuil de sensibilité à la douleur abaissé était associé aux troubles du sommeil, à l'anxiété et à la dépression chez des patients atteints de PR.

L'intérêt de notre étude est également d'avoir utilisé un score déjà validé dans les douleurs neuropathiques avec le NPSI. Il a permis de montrer dans notre étude le caractère hétérogène des douleurs avec prédominance des paresthésies puis des brûlures et des douleurs paroxystiques. Le NPSI global est calculé mais il n'y a pas de seuil minimal à ce score pour juger de l'intensité des douleurs neuropathiques. Son utilisation serait surtout intéressante dans le suivi puisque l'évaluation de la sensibilité au changement de ce score dans la littérature (68) a montré une bonne corrélation entre l'évolution du score global et celle du soulagement de la douleur.

Nous avons par extrapolation utilisé des outils validés dans les douleurs neuropathiques (DN4, NPSI) dont la physiopathologie comprend des phénomènes de sensibilisation centrale. Cependant, il faudrait valider ces questionnaires ou développer des outils spécifiques des douleurs de sensibilisation centrale.

L'étude clinique des caractéristiques neurologiques a montré que sur les articulations douloureuses lors de la PR l'allodynie au tact prédominait par rapport à l'hypoesthésie. Par contre, l'allodynie au frottement est quasi-inexistante dans notre étude. Contrairement à nos résultats, l'étude de Filatova (74) utilisant le score DN4 chez des patients avec une PR, rapportait la prédominance de l'hypoesthésie retrouvée chez 67% des patients alors que l'allodynie était présente chez 39% des patients.

Peu d'études ont évalué l'hypoesthésie de façon objective. Hendiani et Leffler (52,60) ont néanmoins montré à l'aide de monofilaments de Von Frey que le seuil de sensibilité à des stimulus non douloureux était augmenté confirmant la présence d'hypoesthésie.

Dans notre étude, une sommation temporelle était présente après dix stimulations sur les zones articulaires chez 33% des patients et sur une zone non articulaire chez 19% des patients. La présence de sommation temporelle dans la PR a été objectivée par Dhondt (44)

qui a réalisé des stimuli répétés pendant 12 minutes avec un algomètre de pression chez 30 patients atteints de PR et leurs témoins sains. Il y avait une augmentation du seuil douloureux plus élevée après 12 minutes dans le groupe PR. Une sommation temporelle semble donc présente dans la PR. La présence de sommation temporelle dans les douleurs neuropathiques est classiquement associée à l'allodynie mécanique (62).

Sur les zones non articulaires, notre étude montre également la présence d'allodynie statique chez 19% des patients qui prédomine par rapport à l'hypoesthésie au tact et à la pique retrouvée chez 8,3% des patients. Il existe donc une diffusion des troubles à des zones non articulaires non atteintes par la PR avec des caractéristiques évoquant une hypersensibilisation centrale.

Ces deux éléments sommation temporelle et allodynie à distance des zones articulaires sont très en faveur d'une sensibilisation centrale.

Il s'agit de la seule étude recensée évaluant cliniquement de façon précise l'allodynie et l'hypoesthésie dans la PR. Il serait nécessaire de reproduire ces données cliniques avec des mesures objectives à l'aide d'un algomètre et de monofilaments de Von Frey calibrés.

L'intérêt est de montrer qu'un examen clinique simple durant quelques minutes peut permettre d'objectiver des caractéristiques neuropathiques et des phénomènes d'hypersensibilisation centrale afin d'instaurer des thérapeutiques adaptées.

## Conclusion

La présence de sensibilisation centrale semble jouer un rôle important chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde douloureuse, permettant d'expliquer la persistance de douleur lorsque l'activité de la maladie semble contrôlée et dans des zones périphériques non atteintes.

L'atteinte structurale apparaît être en corrélation avec la présence de douleur de caractère neuropathique. L'intensité de la douleur est plus élevée chez les patients ayant des douleurs de caractère neuropathique. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation significative entre l'activité de la maladie, la durée d'évolution de la maladie ou le syndrome inflammatoire biologique et la présence de douleur de caractère neuropathique.

Dans les situations de patients encore douloureux malgré un bon contrôle des arthrites, du syndrome inflammatoire et du DAS 28, il faut savoir rechercher des caractéristiques neuropathiques de la douleur pour pouvoir améliorer la prise en charge des patients et instaurer des thérapeutiques adaptées. Des études sont nécessaires pour évaluer les traitements utilisés dans la douleur chronique (comme la fibromyalgie ou les douleurs neuropathiques) pour améliorer la douleur dans la polyarthrite rhumatoïde qui reste le principal élément source de handicap fonctionnel et psychologique.

## Références bibliographiques

1. Heiberg T, Kvien TK. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: pain has highest priority. *Arthritis Rheum.* août 2002;47(4):391-397.
2. Taylor P, Manger B, Alvaro-Gracia J, Johnstone R, Gomez-Reino J, Eberhardt E, et al. Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Int Med Res.* août 2010;38(4):1213-1224.
3. Morris VH, Cruwys SC, Kidd BL. Characterisation of capsaicin-induced mechanical hyperalgesia as a marker for altered nociceptive processing in patients with rheumatoid arthritis. *Pain.* juin 1997;71(2):179-186.
4. Cheng H-YM, Penninger JM. DREAMing about arthritic pain. *Ann Rheum Dis.* nov 2004;63 Suppl 2:ii72-ii75.
5. Besson JM, Guilbaud G, Abdelmoumene M, Chaouch A. Physiology of nociception. *J Physiol (Paris).* 1982;78(1):7-107.
6. Guirimand F, Le Bars D. Physiology of nociception. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* 1996;15(7):1048-1079.
7. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 19 nov 1965;150(3699):971-979.
8. Wall PD. The gate control theory of pain mechanisms. A re-examination and re-statement. *Brain J Neurol.* mars 1978;101(1):1-18.
9. Meyer R, Campbell J, Raja S. Peripheral neural mechanisms of nociception. Wall Melzack Éd *Text Pain.* 1994;13-44.
10. Willis WD. Nociceptive pathways: anatomy and physiology of nociceptive ascending pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 19 févr 1985;308(1136):253-270.
11. Kenshalo D, Douglass D. The role of cerebral cortex on the experience of pain. *Bromm Desmedt Éd Pain Brain Nociception Cogn.* Raven Press. 1995;21-34.
12. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain.* juin 1979;6(3):283-304.
13. Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, Gjedde A, Bushnell MC, et al. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* juill 1994;14(7):4095-4108.
14. Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science.* mars 1991;251(4999):1355-1358.
15. Wang H, Woolf CJ. Pain TRPs. *Neuron.* avr 2005;46(1):9-12.

16. Le Bars D, Adam F. Nociceptors and mediators in acute inflammatory pain. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. avr 2002;21(4):315-335.
17. Woolf CJ, American College of Physicians, American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*. mars 2004;140(6):441-451.
18. Kawamata M, Takahashi T, Kozuka Y, Nawa Y, Nishikawa K, Narimatsu E, et al. Experimental incision-induced pain in human skin: effects of systemic lidocaine on flare formation and hyperalgesia. *Pain*. nov 2002;100(1-2):77-89.
19. Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA, Hallab NJ, Saha C, Negrescu C, et al. Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans. *Anesthesiology*. mars 2006;104(3):403-410.
20. Cummins TR, Dib-Hajj SD, Black JA, Waxman SG. Sodium channels and the molecular pathophysiology of pain. *Prog Brain Res*. 2000;129:3-19.
21. Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:371-397.
22. Costigan M, Befort K, Karchewski L, Griffin RS, D'Urso D, Allchorne A, et al. Replicate high-density rat genome oligonucleotide microarrays reveal hundreds of regulated genes in the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury. *BMC Neurosci*. oct 2002;3:16.
23. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 15 déc 1983;306(5944):686-688.
24. Chauvin M. *Physiologie et pharmacologie de la douleur. Les essentiels*. Elsevier Masson SAS. 2006. p. 323-334.
25. Rowbotham DJ. Gabapentin: a new drug for postoperative pain? *Br J Anaesth*. févr 2006;96(2):152-155.
26. Dickenson AH, Chapman V, Green GM. The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol*. mai 1997;28(5):633-638.
27. Eisenach JC. Preventing chronic pain after surgery: who, how, and when? *Reg Anesth Pain Med*. févr 2006;31(1):1-3.
28. Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR. Glial activation and pathological pain. *Neurochem Int*. août 2004;45(2-3):389-395.
29. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu W-C, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*. févr 2004;31(2):364-378.
30. Giesecke T, Gracely RH, Grant MAB, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum*. févr 2004;50(2):613-623.

31. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* mai 2002;46(5):1333-1343.
32. Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, Goupille P, Meyer O, Sibilia J, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R106.
33. Odegård S, Finset A, Mowinckel P, Kvien TK, Uhlig T. Pain and psychological health status over a 10-year period in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* sept 2007;66(9):1195-1201.
34. Sokka T, Kankainen A, Hannonen P. Scores for functional disability in patients with rheumatoid arthritis are correlated at higher levels with pain scores than with radiographic scores. *Arthritis Rheum.* févr 2000;43(2):386-389.
35. Häkkinen A, Kautiainen H, Hannonen P, Ylinen J, Arkela-Kautiainen M, Sokka T. Pain and joint mobility explain individual subdimensions of the health assessment questionnaire (HAQ) disability index in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* janv 2005;64(1):59-63.
36. McWilliams DF, Zhang W, Mansell JS, Kiely PDW, Young A, Walsh DA. Predictors of change in bodily pain in early rheumatoid arthritis: an inception cohort study. *Arthritis Care Res.* oct 2012;64(10):1505-1513.
37. Soubrier M, Lukas C, Sibilia J, Fautrel B, Roux F, Gossec L, et al. Disease activity score-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial and ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* avr 2011;70(4):611-615.
38. Van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Ten Wolde S, Han KH, van Krugten MV, et al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* juill 2007;56(7):2129-2134.
39. Dessein P, Shipton E, Budd K. Nociceptive and non-nociceptive rheumatological pain : recent developments in the understanding of pathophysiology and management in rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Pain Rev.* 2000;7:67-79.
40. Rupp I, Boshuizen HC, Roorda LD, Dinant HJ, Jacobi CE, van den Bos G. Course of patient-reported health outcomes in rheumatoid arthritis: comparison of longitudinal and cross-sectional approaches. *J Rheumatol.* févr 2006;33(2):228-233.
41. Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain.* oct 1993;55(1):5-54.
42. Neugebauer V, Schaible HG. Evidence for a central component in the sensitization of spinal neurons with joint input during development of acute arthritis in cat's knee. *J Neurophysiol.* juill 1990;64(1):299-311.
43. Hummel T, Schiessl C, Wendler J, Kobal G. Peripheral and central nervous changes in patients with rheumatoid arthritis in response to repetitive painful stimulation. *Int J Psychophysiol.* août 2000;37(2):177-183.

44. Dhondt W, Willaëys T, Verbruggen LA, Oostendorp RA, Duquet W. Pain threshold in patients with rheumatoid arthritis and effect of manual oscillations. *Scand J Rheumatol.* 1999;28(2):88-93.
45. García-Fernández E, Godoy-Izquierdo D, Pérez-García M, Jiménez-Alonso J, López-Chicheri I, Godoy JF. Differences in Pressure-Pain Threshold Between Healthy Women and Patients with Fibromyalgia Syndrome, Systemic Lupus Erythematosus, and Rheumatoid Arthritis. *J Musculoskelet Pain.* janv 2009;17(2):139-154.
46. Perrot S. Physiopathologie de la douleur articulaire. *Rev Rhum.* juin 2009;76(6):494-499.
47. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* mars 2001;344(12):907-916.
48. Samad TA, Sapirstein A, Woolf CJ. Prostanoids and pain: unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. *Trends Mol Med.* août 2002;8(8):390-396.
49. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci.* nov 2002;5 Suppl:1062-1067.
50. Mejjad O. Les douleurs des rhumatismes inflammatoires. 2009;76(6):562-565.
51. Niissalo S, Hukkanen M, Imai S, Törnwall J, Konttinen YT. Neuropeptides in experimental and degenerative arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* juin 2002;966:384-399.
52. Leffler A-S, Kosek E, Lerndal T, Nordmark B, Hansson P. Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis. *Eur J Pain.* avr 2002;6(2):161-176.
53. Alstergren P, Fredriksson L, Kopp S. Temporomandibular joint pressure pain threshold is systemically modulated in rheumatoid arthritis. *J Orofac Pain.* 2008;22(3):231-238.
54. Brosschot JF. Cognitive-emotional sensitization and somatic health complaints. *Scand J Psychol.* avr 2002;43(2):113-121.
55. Schweinhardt P, Kalk N, Wartolowska K, Chessell I, Wordsworth P, Tracey I. Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain. *NeuroImage.* avr 2008;40(2):759-766.
56. Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, et al. Blockade of TNF- $\alpha$  rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* mars 2011;108(9):3731-3736.
57. Jones AK, Derbyshire SW. Reduced cortical responses to noxious heat in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* oct 1997;56(10):601-607.
58. Meeus M, Vervisch S, De Clerck LS, Moorkens G, Hans G, Nijs J. Central Sensitization in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis Rheum.* févr 2012;41(4):556-567.
59. Edwards RR, Wasan AD, Bingham CO, Bathon J, Haythornthwaite JA, Smith MT, et al. Enhanced reactivity to pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):R61.

60. Hendiani JA, Westlund KN, Lawand N, Goel N, Lisse J, McNearney T. Mechanical sensation and pain thresholds in patients with chronic arthropathies. *J Pain Off J Am Pain Soc.* mai 2003;4(4):203-211.
61. Shenker NG, Haigh RC, Mapp PI, Harris N, Blake DR. Contralateral hyperalgesia and allodynia following intradermal capsaicin injection in man. *Rheumatol Oxf Engl.* sept 2008;47(9):1417-1421.
62. Attal N, Bouhassira D. Evaluation clinique des douleurs neuropathiques. *Encycl Méd-Chir Neurol.* Mise à jour 2002;17-035-A-68.
63. Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* oct 2001;429(1-3):1-11.
64. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain.* mars 2003;102(1-2):1-8.
65. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jørum E, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* mars 2004;11(3):153-162.
66. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* nov 2006;13(11):1153-1169.
67. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* mars 2005;114(1-2):29-36.
68. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain.* avr 2004;108(3):248-257.
69. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore.* mars 1994;23(2):129-138.
70. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy Amst Neth.* juill 1996;37(1):53-72.
71. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, Chan ISF, Choo P, Levin MJ, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain Off J Am Pain Soc.* août 2004;5(6):344-356.
72. Zelman DC, Gore M, Dukes E, Tai K-S, Brandenburg N. Validation of a modified version of the brief pain inventory for painful diabetic peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage.* avr 2005;29(4):401-410.
73. Van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* oct 1999;38(10):941-947.
74. Filatova E. Neuropathic pain in patients with rheumatoid arthritis. *Pain Pract.* fèvr 2012;12(S1):85-86.

75. Jensen K, Andersen HO, Olesen J, Lindblom U. Pressure-pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer. *Pain.* juin 1986;25(3):313-323.
76. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede R-D, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain.* août 2006;123(3):231-243.
77. Yarnitsky D. Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve.* févr 1997;20(2):198-204.
78. Gerez-Simon EM, Tunks ER, Heale JA, Kean WF, Buchanan WW. Measurement of pain threshold in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, and healthy controls. *Clin Rheumatol.* déc 1989;8(4):467-474.
79. Lee YC, Chibnik LB, Lu B, Wasan AD, Edwards RR, Fossel AH, et al. The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R160.
80. Huskisson EC, Hart FD. Pain threshold and arthritis. *Br Med J.* oct 1972;4(5834):193-195.
81. Hogeweg JA, Kuis W, Huygen AC, de Jong-de vos van Steenwijk C, Bernards AT, Oostendorp RA, et al. The pain threshold in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol.* janv 1995;34(1):61-67.
82. Konttinen YT, Honkanen VE, Grönblad M, Keinonen M, Santavirta N, Santavirta S. The relation of extraarticular tenderness to inflammatory joint disease and personality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* juin 1992;19(6):851-855.
83. Macfarlane JG, Jalali S, Grace EM. Trimipramine in rheumatoid arthritis: a randomized double-blind trial in relieving pain and joint tenderness. *Curr Med Res Opin.* 1986;10(2):89-93.
84. Sarzi Puttini P, Cazzola M, Boccassini L, Ciniselli G, Santandrea S, Caruso I, et al. A comparison of dothiepin versus placebo in the treatment of pain in rheumatoid arthritis and the association of pain with depression. *J Int Med Res.* oct 1988;16(5):331-337.
85. Frank RG, Kashani JH, Parker JC, Beck NC, Brownlee-Duffeck M, Elliott TR, et al. Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* nov 1988;15(11):1632-1638.
86. Ash G, Dickens CM, Creed FH, Jayson MI, Tomenson B. The effects of dothiepin on subjects with rheumatoid arthritis and depression. *Rheumatol Oxf Engl.* oct 1999;38(10):959-967.
87. Chuck AJ, Swannell AJ, House AO, Pownall R. The effects of dothiepin on subjects with rheumatoid arthritis and depression. *Rheumatol Oxf Engl.* déc 2000;39(12):1425-1427.
88. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, Iyengar S, Skljarevski V, Li LC, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain.* déc 2009;146(3):253-260.

89. Rao UR, Naidu MU, Kumar TR, Shobha U, Askar MA, Ahmed N, et al. Comparison of phenytoin with auranofin and chloroquine in rheumatoid arthritis-a double blind study. *J Rheumatol.* juill 1995;22(7):1235-1240.
90. Naidu MU, Ramesh Kumar T, Anuradha RT, Rao UR. Evaluation of phenytoin in rheumatoid arthritis-an open study. *Drugs Exp Clin Res.* 1991;17(5):271-275.
91. Richards IM, Fraser SM, Hunter JA, Capell HA. Comparison of phenytoin and gold as second line drugs in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* sept 1987;46(9):667-669.
92. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD008921.
93. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. [cité 27 juill 2014];0(0). Disponible sur: <http://www.semarthritisrheumatism.com/article/S0049017214000717/abstract>

## Table des annexes

Annexe 1. Questionnaire DN4 .....	66
Annexe 2. Questionnaire NPSI .....	67
Annexe 3. Questionnaire BPI .....	69
Annexe 4. Questionnaire EUROQUOL 5D .....	71

## Annexe 1. Questionnaire DN4

**QUESTION 1** : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	†	†
2. Sensation de froid douloureux	†	†
3. Décharges électriques	†	†

**QUESTION 2** : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	†	†
5. Picotements	†	†
6. Engourdissements	†	†
7. Démangeaisons	†	†

**QUESTION 3** : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence:

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	†	†
9. Hypoesthésie à la piqûre	†	†

**QUESTION 4** : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	†	†

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score	/10
-------	-----

## Annexe 2. Questionnaire NPSI

Nous voudrions savoir si vous avez des **douleurs spontanées**, c'est-à-dire des douleurs en l'absence de toute stimulation, qui peuvent être durables ou apparaître sous forme de crises douloureuses brèves. Il existe également des **douleurs provoquées** par diverses stimulations (frottement, pression, contact au froid). Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos douleurs spontanées en moyenne au cours des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur. Veuillez n'entourez qu'un seul chiffre.

Q1. Votre douleur est-elle ressentie comme une brûlure ?

Aucune	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
--------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Q2. Votre douleur est-elle ressentie comme un étau ?

Aucune	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
--------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Q3. Votre douleur est-elle ressentie comme une compression ?

Aucune	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
--------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Q4. Au cours des 24 dernières heures, vos douleurs spontanées ont été présentes :  
Veuillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état :

- en permanence?
- entre 8h à 12h par jour?
- entre 4h à 7h par jour?
- entre 1h à 3h par jour?
- entre 1h par jour?

Q5. Avez-vous des crises douloureuses ressenties comme des décharges électriques ?

Aucunes	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

Q6. Avez-vous des crises douloureuses ressenties comme des coups de couteau ?

Aucunes	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------------

Q7. Au cours des dernières 24h, combien de crises douloureuses avez-vous présenté ?

Veillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état :

- Plus de 20 par jour
- Entre 11 à 20 par jour
- Entre 6 à 10 par jour
- Entre 1 à 5 par jour
- Aucune

Q8. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse ?

Aucunes	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------------

Q9. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse ?

Aucunes	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------------

Q10. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le contact avec un objet froid sur la zone douloureuse ?

Aucunes	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------------

Q11. Avez-vous des picotements ?

Aucun	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
-------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------------

Q12. Avez-vous des fourmillements ?

Aucun	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
-------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------------

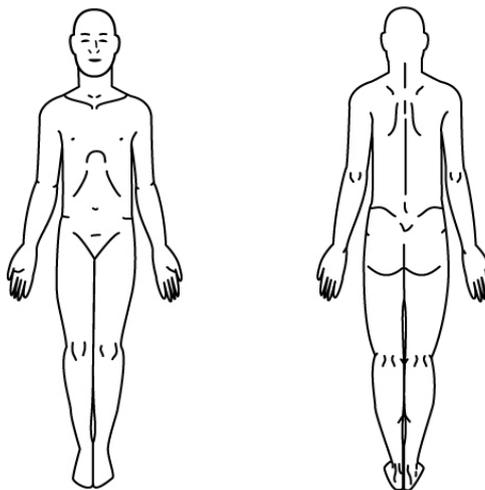
## Annexe 3. Questionnaire BPI

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

Oui

Non

2 - Indiquer sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « X » à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.



3 - S'il vous plait, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur **la plus intense** que vous avez ressenti pendant les dernières 24 heures.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur						Douleur maximale imaginable				

4 - S'il vous plait, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur **la plus faible** que vous avez ressenti pendant les dernières 24 heures.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur						Douleur maximale imaginable				

5 - S'il vous plait, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur **en général**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur						Douleur maximale imaginable				

6 – S'il vous plaît, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur **en ce moment**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur						Douleur maximale imaginable				

7 – Pendant les dernières 24 heures, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté ? Pouvez- vous indiquer le pourcentage **d'amélioration** obtenue avec ces traitements ?

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

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

- **Activité générale**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune gêne						Gêne complète				

- **Humeur**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune gêne						Gêne complète				

- **Capacité à marcher**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune gêne						Gêne complète				

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

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune gêne						Gêne complète				

- **Relation avec les autres**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune gêne						Gêne complète				

- **Sommeil**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune gêne						Gêne complète				

- **Goût de vivre**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aucune gêne						Gêne complète				

## Annexe 4. Questionnaire EUROQUOL 5D

Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui.

### **Mobilité**

Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied

J'ai des problèmes pour me déplacer à pied

Je suis obligé(e) de rester alité(e)

### **Autonomie de la personne**

Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi

J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)

Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

### **Activités courantes**

*(exemples : travail, études,*

*travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)*

Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes

J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes

Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

### **Douleurs/gêne**

Je n'ai ni douleurs ni gêne

J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)

J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

### **Anxiété/Dépression**

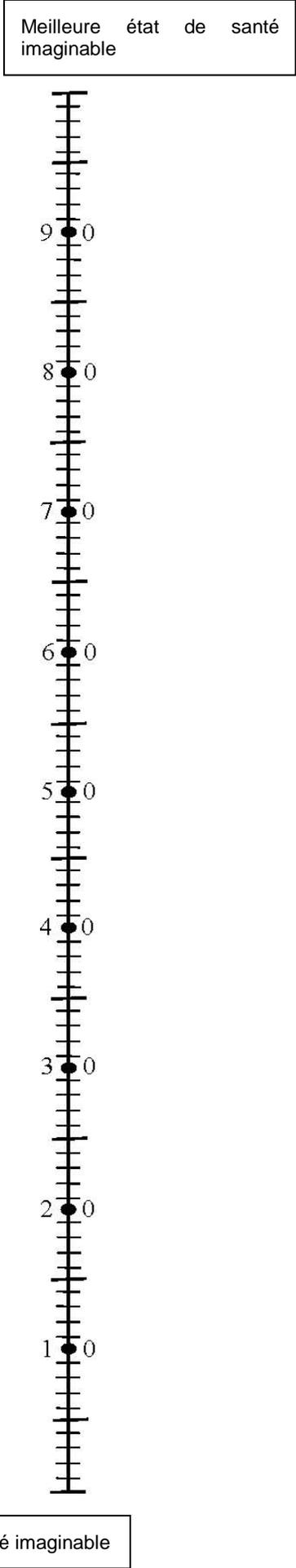
Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)

Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)

Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer. Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant de l'encadré ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui.

**Votre état de santé aujourd'hui**



## Table des illustrations

Figure 1 : Fibres afférentes de la douleur dans la corne postérieure de la moelle .....	20
Figure 2 : Action inhibitrice des fibres du tact sur les fibres nociceptives au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière .....	21
Figure 3 : Voies de la sensibilité extra-lemniscale .....	23
Figure 4 : Facteurs de sensibilisation des nocicepteurs à la suite d'une lésion tissulaire .....	27
Figure 5 : Libération des neuromédiateurs par les terminaisons centrales des fibres afférentes primaires.....	30
Figure 6 : Lien entre inflammation et douleur.....	35

## Table des tableaux

Tableau 1 : Evaluation des déficits sensitifs par un examen standardisé.....	38
Tableau 2 : Evaluation clinique de l'allodynie et de l'hyperalgésie .....	39
Tableau 3 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude.....	40
Tableau 4 : Caractéristiques générales de la population .....	46
Tableau 5 : Profil douleur de la population.....	49
Tableau 6 : Profil clinique de la population et douleurs de caractère neuropathique.....	50
Tableau 7 : Caractéristiques neurologiques à l'examen clinique.....	51

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



**Emilie RICARD**

## **Hypersensibilisation centrale et Douleur dans la Polyarthrite Rhumatoïde**

### Résumé :

Introduction : Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde identifient la douleur comme le principal élément responsable de handicap. Les phénomènes de sensibilisation centrale semblent pouvoir participer au processus douloureux dans la polyarthrite rhumatoïde.

Méthode : Nous avons évalué prospectivement les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde douloureuse (EN douleur $\geq$ 4) par un examen clinique neurologique standardisé et des questionnaires spécifiques de douleur neuropathique. Les patients ayant des facteurs confondant de risque de neuropathie étaient exclus.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la fréquence des douleurs de caractère neuropathique (DCN) dans la polyarthrite rhumatoïde. Les objectifs secondaires sont de chercher une corrélation entre la présence de DCN et le profil clinique des patients.

Résultats : 36 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde douloureuse ont été inclus. 56% avaient des douleurs de caractère neuropathique. La présence de DCN était corrélée à l'atteinte structurale (5,7 $\pm$ 10,6 vs 15,6 $\pm$ 14,3,  $p=0,014$ ). L'intensité de la douleur était plus élevée chez les patients ayant des DCN (57,5 $\pm$ 13,7 vs 48,1 $\pm$ 11,1,  $p=0,030$ ). Il n'y avait pas de corrélation significative entre l'activité de la maladie, la durée d'évolution ou la présence d'un syndrome inflammatoire biologique et la présence de DCN. La présence de sommation temporelle et d'allodynie à distance des zones articulaires retrouvées dans l'étude sont en faveur d'une sensibilisation centrale.

Conclusion : La présence de douleur de caractère neuropathique doit être recherchée pour pouvoir améliorer la prise en charge des patients et instaurer des thérapeutiques antalgiques adaptées.

Mots-clés : Polyarthrite rhumatoïde, Douleur, Hypersensibilisation centrale.

Discipline : Rhumatologie

Université de Limoges  
Faculté de Médecine  
2 rue du Docteur Marcland  
87025 Limoges Cedex