



**HAL**  
open science

# Etude des contrôles descendants de la douleur dans les rhumatismes inflammatoires au cours d'un traitement par biothérapie. L'étude RAPID

Anne-Priscille Trouvin

## ► To cite this version:

Anne-Priscille Trouvin. Etude des contrôles descendants de la douleur dans les rhumatismes inflammatoires au cours d'un traitement par biothérapie. L'étude RAPID. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Saclay, 2023. Français. NNT : 2023UPASL023 . tel-04536412

**HAL Id: tel-04536412**

**<https://theses.hal.science/tel-04536412>**

Submitted on 8 Apr 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Etude des contrôles descendants de la douleur dans les rhumatismes inflammatoires au cours d'un traitement par biothérapie. L'étude RAPID.

*Pain descending controls in chronic inflammatory rheumatism, after  
initiation of a biological therapy. The RAPID study.*

## Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°568 : signalisations et réseaux intégratifs en biologie (Biosigne)  
Spécialité de doctorat : Sciences de la santé  
Graduate School : Life Sciences and Health. Référent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité de recherche Laboratoire Physiopathologie et  
pharmacologie clinique de la douleur (**Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm**),  
sous la direction de **Didier BOUHASSIRA**, Directeur de recherche de première  
classe à l'Inserm et la co-direction de **Serge PERROT**, Professeur des  
Universités-Praticien Hospitalier

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 29 mars 2023, par

**Anne-Priscille TROUVIN**

## Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

### Jérémie SELLAM

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,  
Sorbonne Université

Président

### Claire DAIEN

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,  
Faculté de Médecine, Université de Montpellier

Rapporteur & Examinatrice

### Julien NIZARD

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,  
Equipe d'Accueil EA4391 Excitabilité Nerveuse et  
Thérapeutique (UPEC)

Rapporteur & Examineur

### Pascale VERGNE-SALLE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,  
Faculté de Médecine, Université de Limoges  
Unité INSERM U1308 CAPTuR

Examinatrice

**Titre :** Etude des contrôles descendants de la douleur dans les rhumatismes inflammatoires au cours d'un traitement par biothérapie. L'étude RAPID.

**Mots clés :** polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrite, voies de la douleur, contrôles inhibiteurs descendants

**Résumé :** Dans les rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde (PR) et spondyloarthrites (SpA)), l'intensité de la douleur n'est pas corrélée à l'activité de la maladie avant ou après un traitement de fond bien conduit. L'hypothèse qui a sous-tendu notre travail, était que cette dissociation entre douleur et activité de la maladie pourrait être liée à un dysfonctionnement des systèmes endogènes de modulation de la douleur.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons réalisé une étude bicentrique, en soins courants, prospective, chez 100 patients ayant soit une PR soit une SpA, active, débutant un traitement de fond par anti-TNF, comparés à 100 sujets contrôles appariés pour le sexe et l'âge. L'étude des contrôles inhibiteurs descendants (CID) s'est appuyée sur un protocole de "conditioned pain modulation" (CPM) consistant à mesurer l'inhibition de la douleur évoquée par une stimulation chaude test induite par une stimulation conditionnante hétérotopique (immersion de la main controlatérale ou du pied dans un bain d'eau froide), avant puis 3 et 6 mois après l'initiation de l'anti-TNF.

A l'inclusion, l'effet CPM moyen, correspondant à la valeur absolue de la différence entre les seuils de douleur au chaud mesurés avant et après conditionnement, était significativement ( $p < 0,0001$ ) plus faible chez les patients ( $0,25^{\circ}\text{C} \pm 2,57$ ) que chez les sujets contrôles ( $2,79^{\circ}\text{C} \pm 2,31$ ).

Sur les 87 patients qui ont débuté le traitement par anti-TNF, 74 ont été réévalués à 6 mois et la réponse thérapeutique a été considérée comme au moins modérée chez 79,7% d'entre eux. L'effet CPM moyen a été augmenté de façon significative ( $p < 0,001$ ) dans l'ensemble de la population de patients, mais de façon significativement ( $p = 0,04$ ) moins importante chez les patients (36,5%) ayant une douleur résiduelle  $\geq 4/10$  en fin de suivi ( $2,47^{\circ}\text{C} \pm 2,1$ ) par rapport aux patients non douloureux après traitement ( $3,25^{\circ}\text{C} \pm 2,7$ ).

Cette étude a permis de montrer que les douleurs chroniques associées aux rhumatismes inflammatoires sont associées à une diminution des contrôles inhibiteurs descendants et qu'une moins bonne restauration de ces contrôles chez environ 36% des patients après traitement était probablement responsable de la persistance des douleurs.

**Title :** Pain descending controls in chronic inflammatory rheumatism, after initiation of a biological therapy. The RAPID study.

**Keywords :** rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, pain pathways, descending inhibitory controls

**Abstract :** In inflammatory rheumatism (rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthritis (SpA)), pain intensity does not correlate with disease activity before or after well-conducted disease-modifying therapy. The hypothesis underlying our work was that this dissociation between pain and disease activity could be related to a dysfunction of the endogenous pain modulation systems. To test this hypothesis, we conducted a prospective, two-centre, routine care study in 100 patients with either RA or SpA, actively starting anti-TNF disease-modifying therapy, compared with 100 sex- and age-matched controls. The study of descending inhibitory controls was based on a conditioned pain modulation (CPM) protocol consisting of measuring the inhibition of pain evoked by a warm test stimulation induced by a heterotopic conditioning stimulation (immersion of the contralateral hand or foot in a cold water bath), before and then 3 and 6 months after the initiation of anti-TNF therapy.

At baseline, the mean CPM effect, corresponding to the absolute value of the difference between the hot pain thresholds measured before and after conditioning, was significantly ( $p < 0.0001$ ) lower in patients ( $0.25^{\circ}\text{C} \pm 2.57$ ) than in controls ( $2.79^{\circ}\text{C} \pm 2.31$ ).

Of the 87 patients who started anti-TNF therapy, 74 were reassessed at 6 months and the therapeutic response was considered at least moderate in 79.7% of them. The mean CPM effect was significantly ( $p < 0.001$ ) increased in the whole patient population, but significantly ( $p = 0.04$ ) less in patients (36.5%) with residual pain  $\geq 4/10$  at the end of follow-up ( $2.47^{\circ}\text{C} \pm 2.1$ ) compared to patients without pain after treatment ( $3.25^{\circ}\text{C} \pm 2.7$ ).

This study showed that chronic pain associated with inflammatory rheumatism is associated with a decrease in descending inhibitory controls and that the lack of restoration of these controls in about 36% of patients after treatment was probably responsible for the persistence of pain.

## REMERCIEMENTS

---

### A mes co-directeurs de thèse

#### **Monsieur le Professeur Serge Perrot,**

Mes très sincères et respectueux remerciements à vous qui m'avez fait confiance il y a huit ans pour m'engager dans cette voie de la recherche clinique en Médecine de la Douleur. Je suis ravie de travailler à vos côtés car, outre votre appui scientifique, vous êtes au quotidien un soutien et un conseiller précieux à la fois pour l'élaboration de cette thèse mais aussi pour mes activités cliniques dans un monde hospitalier en profonde mutation.

#### **Monsieur le Docteur Didier Bouhassira**

Merci de m'avoir accueillie au sein de votre unité de recherche Inserm U 987 "Physiopathologie et Pharmacologie Clinique de la Douleur", merci pour votre co-encadrement tout au long de cette thèse. Vous m'avez partagé vos connaissances en neurosciences, votre savoir méthodologique et votre rigueur dans la rédaction des différentes publications. Soyez remercié pour votre disponibilité et pour les nombreux et toujours constructifs commentaires et corrections tant sur les articles que sur ce manuscrit.

### Aux membres du jury

#### **Madame le Professeur Claire Daïen et Monsieur le Professeur Julien Nizard**

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de ma thèse, merci pour le temps consacré à la relecture de ce travail et à son évaluation.

#### **Monsieur le Professeur Jérémie Sellam**

Merci de l'honneur que vous me faites d'être président de mon jury de thèse

#### **Madame le Professeur Pascale Vergne-Salle**

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail de thèse, soyez-en remerciée.

### Aux personnes m'ayant aidée durant ce travail

#### **Monsieur le Professeur Joël Coste**

Merci pour votre long travail d'élaboration des plans statistiques et exploitation des résultats de ce travail. Merci pour votre disponibilité et les nombreuses itérations et analyses.

#### **Madame le Professeur Nadine Attal**

Merci pour votre aide et votre patiente relecture de la revue systématique de la littérature. Merci aussi pour votre encadrement bienveillant lorsque j'étais praticien en poste dans votre service.

#### **Madame le Docteur Arielle Simunek**

Merci pour ton aide dans la réalisation technique de cette étude, dans le recrutement des patients et des témoins et pour ton soutien moral lors de la rédaction de ce manuscrit et des publications résultantes.

#### **Madame le Docteur Sandrine Carvès**

Merci pour ton aide dans la réalisation technique de cette étude et son suivi.

#### **Madame Terkia Medkour**

Merci pour ton aide technique et ta patience à toute épreuve dans les inlassables relances auprès des patients pour qu'ils terminent leur suivi. Que de perdus de vue évités grâce à toi...

#### **Monsieur le Professeur Jean-Hugues Trouvin et Madame Margot Babinet**

Merci pour vos relectures tant sur le fond que sur la forme orthographique et grammaticale

Merci aux équipes médicales des services de rhumatologie des hôpitaux de Cochin (Paris) et d'Ambroise Paré (Boulogne Billancourt) pour leur aide dans l'identification des patients concernés par cette étude.

Merci aux patients et témoins sans lesquels ce travail n'aurait pu avoir lieu.

## DEDICACES

---

*A Madame le Docteur Sophie Pouplin qui a fait germer chez la jeune rhumatologue que j'étais un intérêt pour la médecine de la douleur.*

*A mes collègues et équipes paramédicales rencontrés au cours des années, depuis les équipes du CHU de Rouen, puis celles d'Ambroise Paré et enfin celles de Cochin. Merci pour tout ce compagnonnage formateur et ce travail d'équipe de qualité.*

*Une pensée toute particulière pour Mesdames les Docteurs Alexandra Menet et Arielle Simunek et Messieurs les Docteurs Grégory Tosti et Pierre-Henri Planquelle devenus des amis au fil des ans.*

*A mes collègues de l'équipe de Pharmacovigilance du CHU de Clermont-Ferrand, merci à Monsieur le Docteur Chouki Chenaf et à Madame le Docteur Christine Choma-Fournier pour votre accueil et pour avoir supporté mon stress inhérent à cette thèse...*

*A mes parents, mon frère et ma sœur, soutiens indéfectibles au long de ces années.*

*A Louis-Bertrand, pilier depuis 15 ans, merci d'être à mes côtés, une force dans l'incertitude et une inspiration pour m'amener à me dépasser constamment.*

*A Paul-Alexandre, Claire-Alix et Aude-Emmanuelle, je réalise les efforts que vous avez consentis à me voir si souvent absente et j'espère que mon travail et ma passion vous inspireront. Puissiez-vous grandir et devenir des adultes bons, généreux et épanouis.*

*Cherchons comme cherchent ceux qui doivent trouver et trouvons comme trouvent ceux qui doivent chercher encore. Car il est écrit : celui qui est arrivé au terme ne fait que commencer.*

*Augustin d'Hippone (Saint Augustin) [354-430]*

# TABLE DES MATIERES

---

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>3</b>
<b>DEDICACES</b> .....	<b>4</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>5</b>
<b>1 INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
1.1 LA DOULEUR, REFLET DE L'ACTIVITE DU RHUMATISME ? .....	7
1.2 EXISTE-T-IL UNE SENSIBILISATION CENTRALE DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ? .....	8
<b>2 RAPPELS DE NOTIONS CONCERNANT LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ET LES VOIES DE LA DOULEUR.</b> .....	<b>12</b>
2.1 LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES. ....	12
2.1.1 Généralités. ....	12
2.1.2 Evaluation clinique des rhumatismes inflammatoires.....	14
2.2 VOIES DE LA DOULEUR DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES. ....	17
2.2.1 Mécanismes de régulation périphérique. ....	19
2.2.2 Mécanismes de régulation centrale. ....	21
<b>3 QUELS ARGUMENTS OBJECTIFS POUR UNE SENSIBILISATION CENTRALE ? REVUE DE LA LITTERATURE CONCERNANT LES TESTS SENSORIELS QUANTIFIES.</b> .....	<b>25</b>
3.1 METHODOLOGIE.....	26
3.1.1 Stratégie de recherche.....	26
3.1.2 Critères d'éligibilité, conception de l'étude.....	27
3.1.3 Recueil des données et évaluation de la qualité des études retenues.....	28
3.1.4 Synthèse des données.....	28
3.2 RESULTATS. ....	29
3.2.1 Mesures de QST.....	30
3.2.2 Somme temporelle.....	39
3.2.3 Modulation conditionnée de la douleur (CPM). ....	43
3.3 EVALUATION DE LA QUALITE METHODOLOGIQUE DES ETUDES RETENUES.....	47
3.4 EN CONCLUSION. ....	51
<b>4 L'ETUDE RAPID, RECHERCHE D'ALTERATIONS DES VOIES DE LA DOULEUR CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE RHUMATISME INFLAMMATOIRE ACTIF.</b> .....	<b>54</b>
4.1 OBJECTIFS. ....	55
4.1.1 Objectif principal. ....	55
4.1.2 Objectifs secondaires.....	55
4.2 METHODES.....	56
4.2.1 Population étudiée. ....	56
4.2.2 Évaluation clinique. ....	57
4.2.3 Mesures des QST thermiques et CPM.....	60
4.2.4 Analyses statistiques. ....	62
4.3 RESULTATS. ....	64
4.3.1 Visite d'inclusion, MO.....	64
4.3.2 Suivi prospectif. ....	69

<b>5</b>	<b>DISCUSSION.</b>	<b>84</b>
5.1	USAGE DES TESTS SENSORIELS QUANTIFIÉS THERMIQUES CHEZ LES PATIENTS AYANT UN RHUMATISME INFLAMMATOIRE.	84
5.2	ALTERATIONS DES VOIES DE LA DOULEUR CHEZ LES PATIENTS AYANT UN RHUMATISME INFLAMMATOIRE ACTIF.	85
5.2.1	<i>PR et SpA : atteinte identique des contrôles inhibiteurs descendants.</i>	86
5.2.2	<i>Modulation descendante ou contrôle segmentaire ?</i>	87
5.2.3	<i>Pas de corrélation de l'effet CPM avec la clinique.</i>	88
5.2.4	<i>Discordance entre questionnaire de sensibilisation centrale et CPM.</i>	89
5.3	IMPACT DE L'INTRODUCTION D'UN TRAITEMENT ANTI-TNF SUR LES QST ET LA CPM.	90
5.3.1	<i>Relation entre TNF<math>\alpha</math> et voies de la douleur.</i>	90
5.3.2	<i>Action d'un traitement anti-TNF<math>\alpha</math> sur les voies de la douleur.</i>	91
5.3.3	<i>La CPM prédictive de la réponse au traitement ?</i>	93
<b>6</b>	<b>CONCLUSION.</b>	<b>96</b>
	<b>REFERENCES</b>	<b>97</b>
	<b>TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX</b>	<b>115</b>
	FIGURES	115
	TABLEAUX	117
	<b>ABRÉVIATIONS</b>	<b>118</b>
	<b>ANNEXES : PUBLICATIONS</b>	<b>122</b>

# 1 INTRODUCTION.

---

Actuellement, l'un des problèmes majeurs dans la prise en charge des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (PR) et de spondyloarthrites (SpA) est la persistance d'une douleur malgré parfois un état de rémission apparent sous traitement de fond chez un nombre notable de patients.

## 1.1 LA DOULEUR, REFLET DE L'ACTIVITE DU RHUMATISME ?

Malgré une amélioration globale dans l'appréciation de l'activité de la maladie à l'aide du DAS-28 (cf. 2.1.2) depuis ces dernières années, l'intensité moyenne de la douleur rapportée par les patients et évaluée sur une EVA (Echelle Visuelle Analogique) n'a pas significativement diminué (1) et ce malgré l'avènement des biothérapies. L'étude BARFOT a comparé deux larges cohortes de patients présentant une PR débutante, inclus respectivement avant et après la mise à disposition des nouveaux traitements dits de « biothérapie ». Il en résulte que si le DAS-28 a nettement diminué, l'incapacité fonctionnelle mesurée par le Health Assessment Questionnaire (HAQ) (cf. 2.1.2) ou l'intensité de la douleur mesurée par EVA ne sont pas modifiées (2). Ces douleurs, considérées comme inacceptables par les patients de l'étude BARFOT, peuvent persister même sur le suivi à long terme (15 ans) et alors que le DAS-28 est amélioré (34% des patients de la cohorte BARFOT avaient une douleur « intolérable » parmi ceux-ci, 33% étaient en rémission) (3).

Par ailleurs, l'étude DESIGN conduite en Europe et aux Etats-Unis parmi des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (PR) montre que, bien qu'une majorité de patients considèrent leur pathologie comme modérément ou complètement contrôlée, 75% d'Européens et 82% d'Américains, sous traitements de fond stabilisés, présentent des douleurs modérées à sévères dans les 2 mois ayant précédé



l'évaluation (4). La persistance de la douleur est rapportée de façon récurrente par les patients, comme un besoin médical non satisfait et contribue plus largement à l'index de satisfaction des patients vis-à-vis des traitements introduits (5–7). Les mêmes données sont retrouvées dans les spondyloarthrites (8–10).

Au-delà de la persistance de la douleur, c'est aussi l'intensité de la douleur rapportée par les patients qui n'est pas entièrement corrélée aux scores d'activité de la maladie :

- En 2011, Lee et coll. retrouvent que parmi des patients PR considérés en rémission avec un DAS-28 < 2,6 (rémission), environ 12% d'entre eux présentent une persistance d'une douleur  $\geq$  à 4/10 (11).
- Plus récemment, une étude portant sur plus de 1000 patients souffrant de PR de diagnostic récent montre que 30% d'entre eux présentent une persistance des douleurs malgré un bon contrôle de la maladie sous Méthotrexate (12).

Ainsi, ces différentes études ont identifié que, dans des proportions variables, probablement fonction des critères d'évaluation retenus, les patients souffrant de rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) présentent une persistance de douleurs qui ne paraît pas être corrélée avec l'activité inflammatoire du rhumatisme. Ces observations posent la question d'altération des voies de la douleur et notamment de l'existence d'une sensibilisation périphérique et/ou centrale.

## **1.2 EXISTE-T-IL UNE SENSIBILISATION CENTRALE DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ?**

Concernant cette douleur persistante, plusieurs éléments de présentation clinique des patients souffrant d'un rhumatisme inflammatoire peuvent faire évoquer une sensibilisation centrale (13).

Ainsi, dans une cohorte de 143 patients ayant diverses pathologies musculo-squelettiques chroniques, après mesure de l'Inventaire de Sensibilisation Centrale (Central Sensibilisation Inventory, CSi), les prévalences de CSi positif ( $\geq 40/100$ ) étaient de 45% dans la SpA et 41% dans la PR (14). Dans deux autres études de cohorte de patients ayant une spondyloarthrite (15,16), il a été retrouvé un CSi positif ( $\geq 40/100$ ) chez respectivement 45% de 178 patients et 60% de 100 patients.

Au-delà de ce questionnaire, l'existence de douleurs neuropathiques permet d'évoquer, entre autre, un trouble du mécanisme central de gestion de la douleur chez les patients puisqu'il est confirmé que la douleur neuropathique est une conséquence possible des maladies ou des lésions affectant le système nerveux somatosensoriel (17), et qu'elle peut persister sans stimulation nocive ni inflammation périphérique (18). Bien que la douleur de la PR soit souvent décrite comme une « douleur » ou un « rongement » qui est généralement associée à une douleur nociceptive, certains patients atteints de PR présentent également des caractéristiques typiques de la douleur neuropathique telles que des « picotements » ou des « brûlures » (19). Afin de discriminer entre douleurs nociceptives et douleurs neuropathiques dans les rhumatismes inflammatoires, quelques études ont utilisé le questionnaire painDETECT (20). Ce questionnaire quantitatif permet de stratifier les patients en trois groupes : douleur neuropathique peu probable (score  $\leq 12$ ), douleur neuropathique possible (score 13-18) ou douleur neuropathique probable (score  $\geq 19$ ). Chez les patients ayant un rhumatisme inflammatoire, une forte prévalence de douleurs d'allure neuropathique a été notée (19) : dans une cohorte de 159 patients avec PR, en utilisant le questionnaire painDETECT, 17,0% avaient une probable douleur neuropathique et 21,4% une possible douleur neuropathique (20). En 2014, dans une cohorte de 100 patients atteints de PR, avec un DAS-28 moyen de 2,09 (rémission), 33% des patients avaient des douleurs neuropathiques

possibles ou probables identifiées par painDETECT (21). Dans le registre DANBIO (registre national danois de patients souffrant de RIC), plus de 3000 patients atteints de PR ont été soumis au questionnaire painDETECT, et 44% des participants présentaient un score en faveur d'une douleur neuropathique possible ou probable (22). En utilisant le questionnaire DN4 (23), dans une autre étude, la proportion de patients atteints de douleur neuropathique dans la PR était de plus d'un tiers (35,7 %) (24).

A partir du registre DANBIO, plus de 1000 patients atteints soit de spondyloarthrite soit de rhumatisme psoriasique, ont répondu au questionnaire painDETECT, 55% des patients atteints de rhumatisme psoriasique et 45% des patients atteints de spondyloarthrite ont présenté un score « possible » ou « probable » pour douleurs neuropathiques (22). De plus, pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique, 28 % avaient des scores painDETECT  $\geq 19$  qui étaient significativement plus élevés que les scores des patients atteints de PR et de SpA ( $p < 0,001$ ) (22).

Le lien entre composante neuropathique de la douleur et sensibilisation centrale (IRM volumétrique ou fonctionnelle, tests sensoriels quantifiés) a été recherché dans des cohortes plus petites, soit de patients souffrant d'arthrose soit de patients ayant un RIC. Dans une petite cohorte de patients ayant une SpA ( $n=17$  patients), Wu et coll. démontrent que le score painDETECT est corrélé à une diminution du volume de matière grise du cortex somatosensoriel primaire et à une augmentation du volume de matière grise dans le cortex moteur, du cortex cingulaire antérieur, du cortex préfrontal, du thalamus et du striatum (25). Dans une cohorte de 25 patients souffrant de gonarthrose, les patients ayant un painDETECT positif ( $\geq 13$ ) ( $n=14$ ) avaient un seuil de douleur au froid significativement abaissé et sur l'IRM fonctionnelle, une activation plus faible du cortex cingulaire antérieure et une activation augmentée de la région de la medulla rostro-ventrale (26).

La persistance d'une douleur résiduelle, malgré parfois une rémission clinico-biologique, ainsi que la présence d'une composante neuropathique des douleurs et enfin la prévalence importante d'une positivité des questionnaires de sensibilisation centrale posent, la question d'une altération des voies de la douleur chez certains patients souffrant de rhumatisme inflammatoire.

Ce travail de thèse a donc pour objectif une meilleure compréhension du fonctionnement des voies de la douleur chez ces patients et l'impact de la stratégie thérapeutique sur l'évolution de la maladie et des douleurs. Après un bref rappel sur les rhumatismes inflammatoires et les voies de la douleur, ce travail détaillera tout d'abord la revue systématique de la littérature que nous avons entreprise sur l'utilisation des tests sensoriels quantifiés afin de démontrer l'existence d'une sensibilisation centrale chez les patients atteints de RIC. Les conclusions non univoques de cette revue systématique, nous ont conduits à élaborer et entreprendre une étude objective et prospective (étude RAPID pour RheumAtism Pain Inhibitory Descending pathways) afin d'explorer dans un groupe homogène de patients (tant en terme d'activité clinique qu'en terme de traitements de fond), souffrant de rhumatisme inflammatoire, les seuils de douleur thermique et les contrôles inhibiteurs descendants. La présentation de l'étude RAPID fera l'objet de la seconde partie de ce mémoire qui s'achèvera par une discussion générale et des perspectives de recherche.

## 2 RAPPELS DE NOTIONS CONCERNANT LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ET LES VOIES DE LA DOULEUR.

---

### 2.1 LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES.

#### 2.1.1 Généralités.

Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) sont des pathologies rhumatologiques inflammatoires pouvant générer des destructions articulaires, des douleurs et une incapacité fonctionnelle. Nous nous intéressons ici particulièrement à deux types de rhumatismes inflammatoires : la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les spondyloarthrites (SpA).

##### 2.1.1.1 La polyarthrite rhumatoïde.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un RIC qui touche préférentiellement les petites et moyennes articulations. La lésion histopathologique est l'inflammation synoviale dénommée synovite. Cette lésion peut, à terme, entraîner une destruction cartilagineuse, des érosions osseuses et *in fine* une perte de fonction des articulations touchées. La prévalence de la PR est de 0,46% de la population générale dans le monde avec de fortes variations régionales (27). Les femmes sont 3 fois plus atteintes que les hommes et le pic d'incidence est à 50-60 ans.

##### 2.1.1.2 Les spondyloarthrites.

Les spondyloarthrites (SpA) regroupent des rhumatismes inflammatoires chroniques qui partagent certaines de leurs manifestations cliniques ainsi qu'un terrain génétique commun. En

font partie : la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites associées aux entérocolopathies inflammatoires et les SpA indifférenciées. La prévalence globale de l'ensemble des spondyloarthrites est de 0,35 % en France et varie de 0,2% à 1,6% dans le monde (28) ; le sex-ratio étant de 1,5 (hommes/femmes). L'âge moyen de début se situe avant 40 ans.

### *2.1.1.3 Prise en charge.*

Il existe de plus en plus d'options thérapeutiques pour traiter les patients atteints de RIC et on distingue aujourd'hui 3 grandes classes de traitements avec i) les traitements de fond conventionnels issus de la chimie de synthèse (abréviation anglaise : csDMARD : conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug), ii) les biothérapies constituées essentiellement de protéines recombinantes comme les anticorps monoclonaux (abréviation bDMARD pour biologic DMARD), et iii) plus récemment les traitements de fond, issus de la chimie de synthèse et dirigés contre une cible particulière (tsDMARD pour targeted synthetic DMARD).

Les recommandations nationales actuelles stratifient la prise en charge en proposant en première ligne un csDMARD pour les patients atteints de PR ou un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) pour les patients atteints de SpA. En cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à cette première ligne de traitement de fond, les bDMARD peuvent alors être envisagés. Ces nombreux traitements permettent la plupart du temps de réduire au maximum l'activité de la maladie, voire d'atteindre un état de rémission sous traitement (29,30).

## 2.1.2 Evaluation clinique des rhumatismes inflammatoires.

### 2.1.2.1 Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde.

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde a été défini en 2010 par l'ACR (American College of Rheumatology) et l'EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) (31). Il repose sur des critères anatomiques, cliniques ou biologiques, répartis en quatre catégories avec attribution de points pour chacune pour aboutir à un score de gravité. Ces 4 catégories évaluent les symptômes articulaires ; la sérologie (y compris facteurs rhumatoïdes et/ou anticorps anti-CCP) ; la durée des symptômes (< 6 semaines ou  $\geq$  6 semaines) et les paramètres inflammatoires biologiques (CRP et/ou vitesse de sédimentation). Un total de critères positifs  $\geq$ 6 est considéré comme compatible avec un diagnostic définitif de PR.

L'évaluation de l'activité du rhumatisme et son évolution dans le temps reposent sur de nombreux scores composites qui tiennent compte, selon des pondérations spécifiques à chaque score, des 4 éléments cités ci-dessus (32). Ainsi, le score DAS-28(VS) (DAS : Disease Activity Score, VS : vitesse de sédimentation) est un score composite comprenant i) le nombre d'articulations gonflées (sur 28 au total), ii) le nombre d'articulations douloureuses (sur 28), iii) la vitesse de sédimentation (VS) et iv) une évaluation globale de la santé par le patient (échelle de 0 à 10). Un score DAS-28 supérieur à 3,2 est considéré comme une activité modérée de la maladie, une activité élevée est définie par un score  $> 5,1$  [Figure 1] (33).

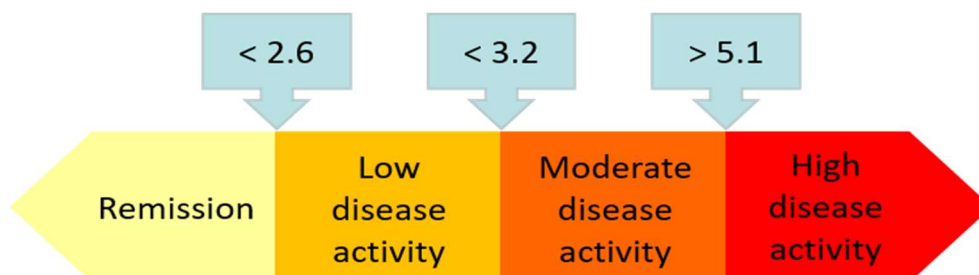


Figure 1 : Seuils d'activité clinique de la PR évaluée par le score DAS-28 (VS). (33)

L'évaluation fonctionnelle de la polyarthrite rhumatoïde est réalisée en utilisant le questionnaire HAQ (Health Assessment Questionnaire) (34). Les questions portent sur l'habillement et soins corporels, le lever depuis une position assise, les repas, la marche, l'hygiène, la préhension et les activités de la vie quotidienne. Le score de ce questionnaire varie de 0 à 3. Un score  $\geq 0,5$  traduit l'existence d'un handicap fonctionnel d'autant plus important que le score approche la valeur maximum de 3.

L'évaluation de l'efficacité d'un traitement de fond de la PR s'apprécie soit par l'atteinte d'une rémission (DAS-28 (VS)) (32) soit par l'utilisation des critères EULAR s'appuyant sur la variation du DAS-28 (33), une variation d'1,2 point du DAS-28 suite à l'introduction d'un traitement de fond est considérée comme une bonne réponse thérapeutique [Figure 2].

Réponse thérapeutique EULAR (PR)

Variation DAS	>1.2	$\leq 1.2$ et $>0.6$	$\leq 0.6$
DAS actuel			
$\leq 3.2$ Activité faible	Bonne réponse	Réponse modérée	Non-réponse
$>3.2$ et $\leq 5.1$ Activité modérée	Réponse modérée		Non-réponse
$>5.1$ Forte activité	Réponse modérée	Non-réponse	

Figure 2 : Seuils de réponse thérapeutique EULAR. (33)

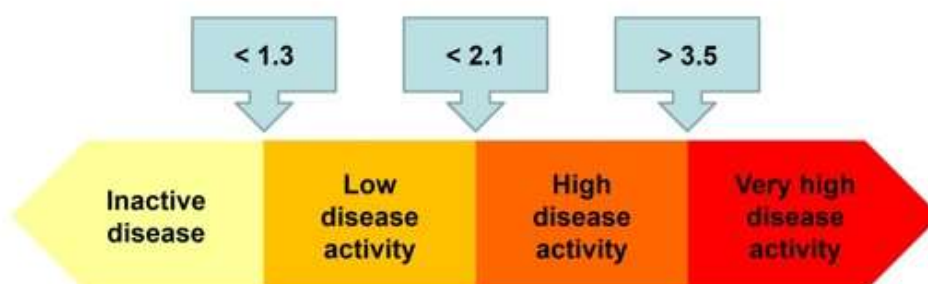
### 2.1.2.2 Evaluation des spondyloarthrites.

Les critères ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) développés en 2009 pour les spondyloarthrites axiales (35) comportent la présence d'une sacro-iliite confirmée par radiographie ou par imagerie par résonance magnétique (IRM) associée à au moins un élément SpA (« bras d'imagerie ») ou la présence de l'HLA-B27 associée à au moins deux éléments SpA (« bras clinique »).



Les critères ASAS développés en 2011 pour les spondyloarthrites périphériques (36) comportent la présence d'arthrite et/ou enthésite et/ou dactylite associée à (A) un ou plusieurs des paramètres suivants : psoriasis, maladie inflammatoire de l'intestin, infection antérieure, antigène leucocytaire humain B27, uvéite, sacro-iliite à l'imagerie ; ou associée à (B) deux ou plusieurs autres paramètres : arthrite, enthésite, dactylite, ancienne lombalgie inflammatoire, antécédents familiaux de SpA.

L'activité du rhumatisme et son impact peuvent se calculer grâce à différents scores (37). Pour l'activité d'une SpA, l'un des plus employés est le score ASDAS(CRP) (ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score ; CRP : C-reactive protein) (38) qui est, comme le DAS-28 un score composite comprenant l'intensité de la douleur dorsale, la douleur/gonflement périphérique, la durée de la raideur matinale et la valeur de la CRP. Un score ASDAS(CRP) supérieur à 2,1 est considéré comme une activité élevée de la maladie [Figure 3].



Machado P et al. Ann Rheum Dis 2011;70:47-53 (with permission)  
Machado P et al. Ann Rheum Dis 2018;77:1539-40 (with permission)



Figure 3 : Seuils d'activité clinique de la SpA score ASDAS (CRP). (38)

L'impact fonctionnel est évalué par deux questionnaires : le BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (39) et le BASFI (Bath ankylosing spondylitis functional index) (40). Le BASDAI comporte 6 questions portant sur la fatigue, les douleurs et la raideur au réveil. Le score va de 0 à 10 et l'impact fonctionnel est d'autant plus sévère que le score augmente.

Le BASFI comporte 10 questions portant sur l'habillement, la flexion du tronc, l'élévation des membres supérieurs, la verticalisation depuis une position assise ou allongée, la marche et la position statique. Le score est calculé de 0 à 10 avec un niveau de handicap qui augmente proportionnellement avec le score.

L'évaluation d'une réponse thérapeutique mesure la variation du score ASDAS (38,41). Si la variation après l'introduction d'un traitement est supérieure ou égale à 2 points, alors l'amélioration est considérée comme majeure [Figure 4].

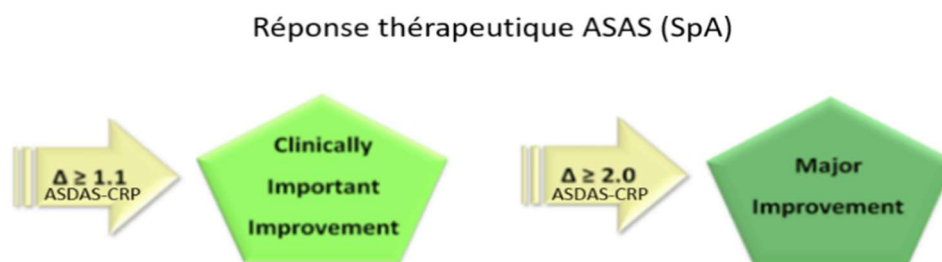


Figure 4 : Seuils de réponse thérapeutiques ASAS. (38,41)

## 2.2 VOIES DE LA DOULEUR DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES.

La douleur de la PR résulte de l'interaction de la pathologie articulaire avec la signalisation de la douleur périphérique, rachidienne et supraspinale. L'intensité, la distribution et les caractéristiques de la douleur de la PR dépendent de l'activation directe des récepteurs périphériques de la douleur et de la régulation de la sensibilité neuronale dans l'ensemble des voies de signalisation de la douleur (42,43) [Figure 5].

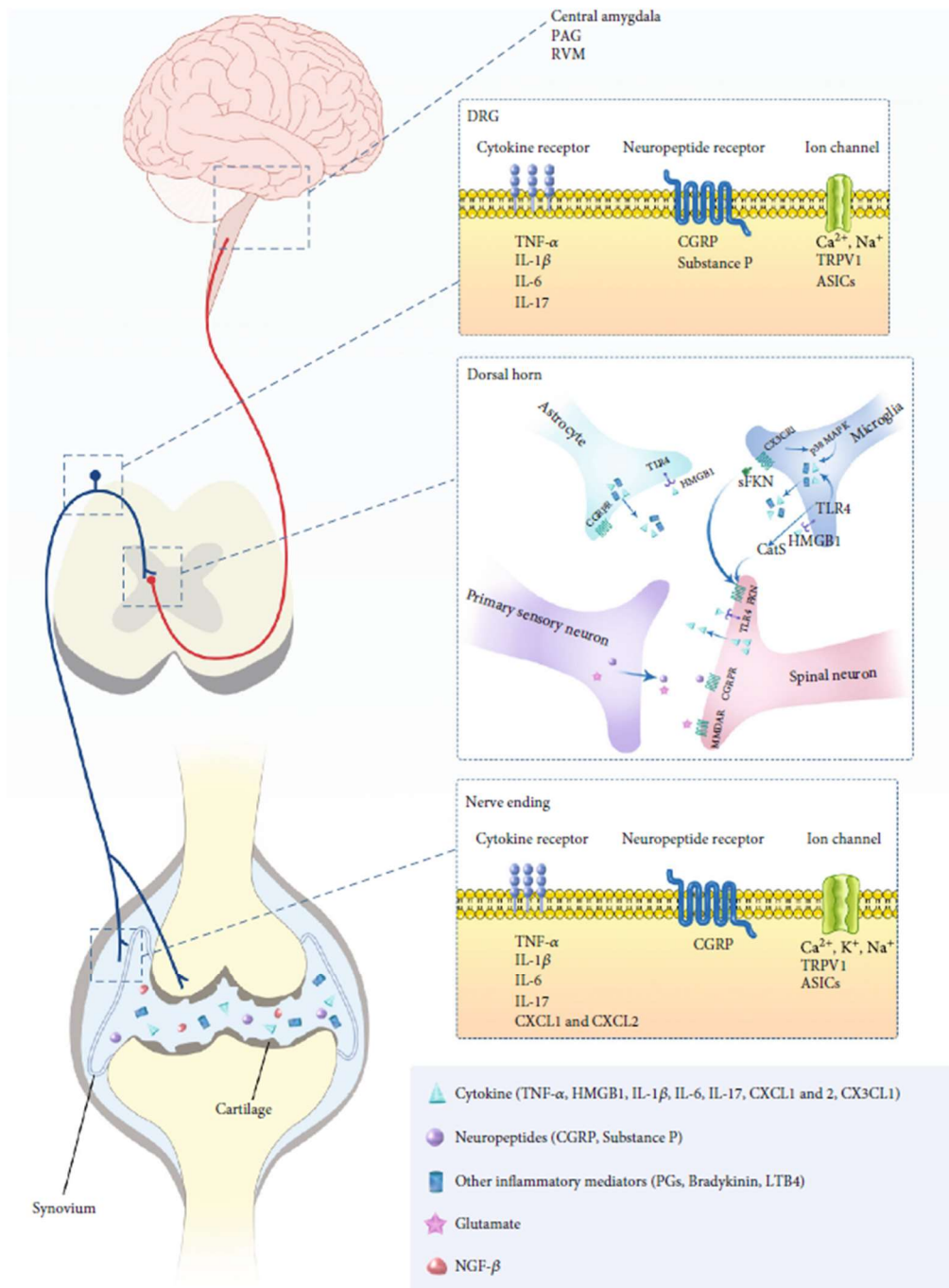


Figure 5 : Aperçu schématique des mécanismes périphériques et centraux rapportés de la douleur de la PR. (43)

DRG : dorsal root ganglion ; TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor- $\alpha$  ; IL-1 $\beta$  : interleukin-1 $\beta$  ; IL-6 : interleukin-6 ; IL-17 : interleukin-17 ; CGRP : calcitonin gene-related peptide ; CatS : cathepsin S ; FKN : fractalkine ; HMGB1 : high-mobility group box 1 protein ; TLR4 : toll-like receptors ; NGF- $\beta$  : nerve growth factor- $\beta$ . Extrait de (43)

### 2.2.1 Mécanismes de régulation périphérique.

La synoviale et la capsule de l'articulation sont principalement innervées par des fibres afférentes périphériques dont le corps cellulaire est dans le ganglion de la racine dorsale (DRG). Dans ces zones, il existe d'une part des neurones sensoriels primaires A $\alpha$  et A $\beta$  impliqués dans la perception mécanique et d'autre part des fibres A $\delta$  et C impliquées dans la nociception (44). L'inflammation de la membrane synoviale de l'articulation, qui est le principal mécanisme physiopathologique de la PR, peut directement activer et sensibiliser les fibres afférentes (45,46).

Au sein de l'articulation des patients atteints de PR, le mécanisme inflammatoire va augmenter les taux de bradykinine et de prostaglandines dans le liquide synovial, ce qui peut activer directement les terminaisons nerveuses sensorielles au sein de la synoviale (47). De même, dans le liquide synovial les concentrations en facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukine-6 (IL-6), interleukine-17 (IL-17) (48,49), ainsi que du Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) (50,51) et du facteur de croissance nerveuse- $\beta$  (NGF- $\beta$ ) (52) sont augmentées, ce qui peut modifier directement les réponses des neurones nociceptifs (53).

La synoviale n'est pas la seule source de douleur dans la PR. En effet, il existe également des nerfs sensoriels dans la capsule articulaire, la zone latérale du ménisque, l'os sous-chondral, le ligament, la gaine tendineuse et le muscle. Ces tissus jouent également un rôle important dans la génération de la douleur chronique (47). Il a été confirmé qu'il existe de l'inflammation et une production des cytokines et de NGF- $\beta$  au niveau de l'os sous-chondral des patients atteints de PR (54). L'érosion sous-chondrale détruit les connexions ostéochondrales, ce qui peut exposer les nerfs sous-chondraux à des facteurs d'activation et de sensibilisation contenus dans le liquide synovial. Ces innervations pathologiques peuvent encore aggraver les douleurs lors des mouvements articulaires [Figure 6].

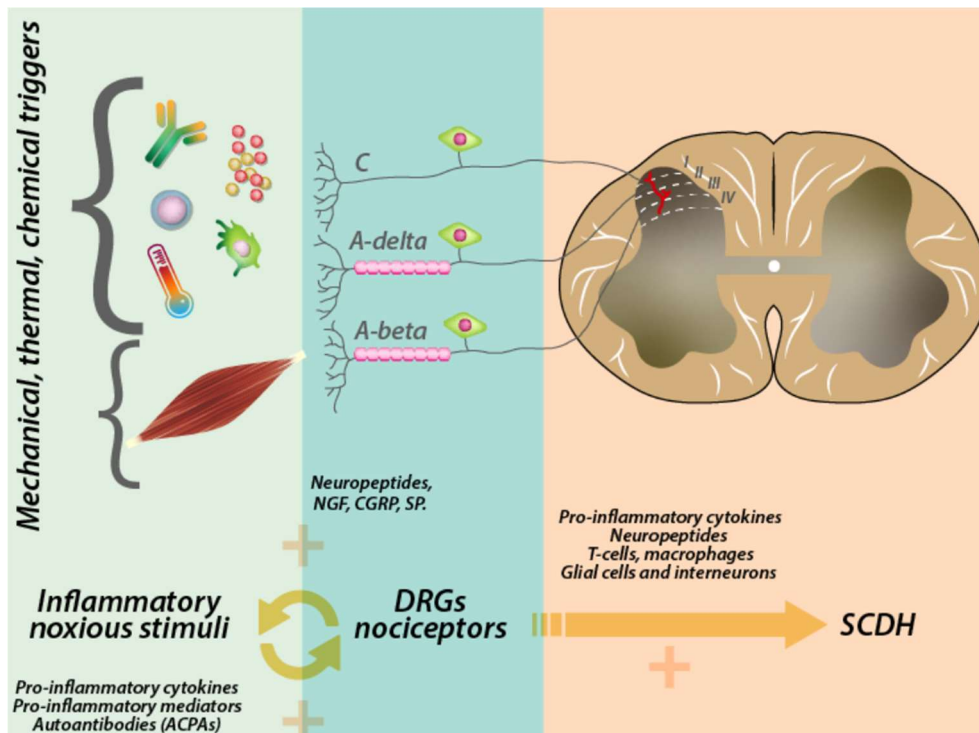


Figure 6 : Nocicepteurs Périphériques. (55)

Les nocicepteurs périphériques, les fibres C et A- $\delta$ , sont responsables de la détection des stimuli thermiques, chimiques et mécaniques des tissus périphériques et traduisent cette information en signal électrique jusqu'à la lamina I-II dans la corne dorsale de la moelle épinière (CDME - SCDH).

Les fibres A- $\beta$  comportent des mécanocapteurs capables de détecter l'étirement non douloureux des structures articulaires (par exemple, les tendons et la capsule articulaire). La stimulation répétitive et à haute intensité des structures périphériques augmente la réactivité des neurones sensoriels primaires et secondaires en activant les récepteurs excitateurs et en augmentant la connectivité entre les différentes fibres sensorielles dans le SCDH. Après des stimuli répétitifs ou de haute intensité les fibres A- $\beta$  transmettent des entrées nociceptives à la lamina III-V qui augmentent la connexion avec les nocicepteurs afférents de la lamina I-II (rouge).

Le corps des cellules des neurones sensoriels primaires est situé dans les ganglions de la racine dorsale (DRG). Les DRG sont entourés de cellules gliales et de cellules immunitaires (lymphocytes T et macrophages), qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires (IL-1-bêta, TNF-alpha, IL-6, IL-17) lorsqu'elles sont activées.

L'inflammation périphérique contribue à la sensibilisation à la douleur en activant les nocicepteurs. Les cytokines se lient à leurs récepteurs sur les neurones sensoriels primaires et sur les cellules gliales satellites induisant l'expression de neuropeptides. Les neuropeptides renforcent la réponse inflammatoire à la périphérie et augmentent la sensibilité aux messages afférents.

### 2.2.2 Mécanismes de régulation centrale.

En l'absence d'inflammation locale persistante ou de signes de destruction tissulaire locale (comme cela s'observe sous traitement de fond d'un RIC), le seuil de douleur pour les tissus adjacents à l'articulation atteinte est réduit et cette réduction du seuil de douleur peut s'étendre de façon céphalo-caudale ainsi que du côté opposé à l'articulation atteinte. Cette large distribution de l'hyperalgésie suggère que la douleur persistante peut être causée par une altération des mécanismes centraux de régulation de la douleur plutôt que par une stimulation périphérique des nocicepteurs (56).

Les modifications des mécanismes centraux de la douleur comprennent : (i) l'altération de voies d'inhibition descendantes ; (ii) l'augmentation des voies de facilitation descendantes ; et (iii) la sensibilisation centrale au niveau de la moelle épinière. Dans la voie descendante de la douleur, la substance grise périaqueducale (SGPA) et la médulla rostro-ventrale (RVM) sont des centres de régulation importants. La SGPA reçoit des informations, telles que l'humeur et le stress, du cortex frontal, de l'amygdale et de l'hypothalamus, qui affecteront la perception de la douleur (49,57). La SGPA intègre ces signaux et les transmet à la RVM. Selon la voie d'activation, la RVM peut faciliter et/ou inhiber la douleur [Figure 7].

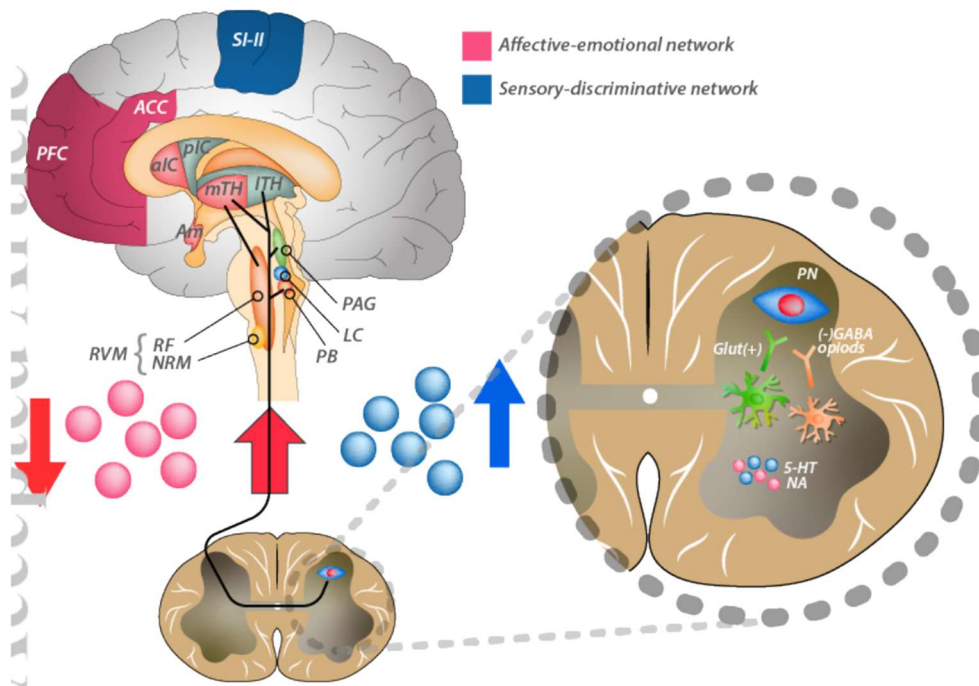


Figure 7 : Voies centrales ascendantes et descendantes de la douleur. (55)

Dans la moelle épinière, les fibres des neurones de projection (PN) décussent et atteignent différentes zones sensorielles du SNC. Le tractus spinothalamique cible le thalamus (TH). De là, le message nociceptif est conduit vers des zones cérébrales spécifiques : le cortex somato-sensoriel I et II (SI-II), le cortex préfrontal (PFC), le cortex cingulaire antérieur (ACC), le cortex insulaire (IC) et l'amygdale (Am).

Il existe deux réseaux associatifs de traitement de la douleur :

- 1) le réseau affectif-émotionnel (en rouge), comprenant TH médian, PFC, ACC, Am et IC antérieur
- 2) réseau sensori-discriminatif (en bleu), TH latéral, SI-II et IC postérieur.

Les stimuli nociceptifs périphériques atteignent également la substance grise périaqueducale (SGPA), la zone parabrachiale (PB) et la formation réticulaire (RF) dans le tronc cérébral. La SGPA module les entrées sensorielles via la moelle rostrale ventromédiane (RVM), formée par le noyau raphé magnus (NRM) et la RF. Les fibres sérotoninergiques (5-HT), de RVM, et noradrénergiques (NA), du locus coeruleus (LC), sont à l'origine des fibres descendantes. La sérotonine et la noradrénaline induisent la production et la libération de neurotransmetteurs excitateurs (Glut) et de médiateurs inhibiteurs (opioïdes endogènes) par les interneurons spinaux avec un double effet, à la fois excitateur et inhibiteur. L'équilibre entre les signaux excitateurs et inhibiteurs vers les neurones sensoriels secondaires filtre les informations sensorielles atteignant le cerveau.



La sensibilisation centrale (telle que définie par l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP), comme étant une réponse augmentée des neurones nociceptifs du système nerveux central à des stimuli normaux ou infraliminaire) au niveau spinal se produit dans la corne dorsale de la moelle épinière, entraînant l'élargissement du champ récepteur et l'augmentation de la sensibilité à la douleur des neurones nociceptifs de la corne postérieure de la moelle épinière. Deux phases principales existent : (i) la phase aiguë médiée par la liaison du glutamate libéré par les fibres afférentes primaires avec les récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA), qui sont distribués sur les neurones postsynaptiques de la corne dorsale de la colonne vertébrale, et (ii) la phase chronique médiée par l'activation de la microglie spinale et la transcription des peptides régulateurs de la douleur (58). L'inflammation articulaire s'associe à l'augmentation de la substance P, du CGRP et de leurs récepteurs dans la moelle épinière (47). Le glutamate se lie aux récepteurs NMDA-R postsynaptiques ; le CGRP agit sur le récepteur postsynaptique CGRP1-R ; la substance P se lie au récepteur couplé à la protéine G de la neurokinine-1 (NK1), et enfin, les voies de signalisation telles que PKA et PKC sont activées et conduisent à une sensibilisation centrale (58).

Le CGRP est largement exprimé dans le cerveau et joue un rôle de médiateur dans l'amygdale et d'autres zones du tronc cérébral pour améliorer le traitement du signal nociceptif (59). La microglie et les astrocytes de la moelle épinière sont activés après la stimulation du système nerveux périphérique par une blessure et entrent dans un état de réponse accrue liée à la douleur, produisant des cytokines telles que le TNF- $\alpha$ , l'interleukine-1 (IL-1) et l'IL-6 (48,60). La libération médullaire de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-6 peut entraîner une hyperalgésie et une allodynie (53,61–64) [Figure 6].

Il existe au sein des voies de la douleur un ensemble de phénomènes de modulation du message douloureux à la fois au niveau spinal mais aussi au niveau central. Au sein de cette modulation, on retrouve en



particulier les contrôles inhibiteurs descendants issus du tronc cérébral. Les structures centrales impliquées dans ces contrôles descendants sont la SGPA et la RVM. Ce système de modulation met en jeu des voies noradrénergiques, sérotoninergiques et enképhalinergiques. Les contrôles inhibiteurs descendants permettent donc un « masquage » du stimulus nociceptif et réalisent une forme d'analgésie endogène.

Des tests quantitatifs permettant d'évoquer une sensibilisation centrale ont été développés et validés pour analyser plus finement ces mécanismes d'altération des voies de la douleur. Ces tests sensoriels quantitatifs permettent de quantifier différents aspects de la sensibilisation centrale chez les patients douloureux : seuils de douleur, seuils supraliminaire, seuils de tolérance, sommation temporelle et/ou modulation conditionnée de la douleur ; en utilisant des stimuli variés : thermiques, physiques, électriques et localisation variée soit en zone douloureuse soit en zone non douloureuse, permettant de quantifier l'étendue de la sensibilisation... Les contrôles inhibiteurs descendants, mentionnés ci-dessus, sont en particulier évalués par la technique de modulation conditionnée de la douleur (CPM).

### **3 QUELS ARGUMENTS OBJECTIFS POUR UNE SENSIBILISATION CENTRALE ? REVUE DE LA LITTÉRATURE CONCERNANT LES TESTS SENSORIELS QUANTIFIÉS.**

---

S'il existe des outils cliniques comme le CSi ou le Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ) (65) pour détecter une possible sensibilisation centrale, l'évaluation de celle-ci en pratique clinique quotidienne reste difficile. En effet, ces questionnaires sont certes fortement corrélés à des manifestations psychologiques telles que dépression, anxiété, stress, catastrophisme, troubles du sommeil et kinésiophobie. Ils ont, cependant, montré des corrélations faibles à nulles avec des mesures expérimentales de la sensibilité nociceptive telles que seuils de douleur, sommation temporelle ou modulation de la douleur conditionnée (66).

La meilleure méthode clinique pour évaluer la sensibilisation centrale fait appel aux tests sensoriels quantifiés (Quantitative Sensory Testing ou QST). Ces tests utilisent des stimuli mécaniques ou thermiques standardisés (par exemple : filaments de von Frey gradués, piqûre d'aiguille, toucher léger, algomètre à pression, thermotests quantitatifs) pour sonder les voies afférentes nociceptives et non nociceptives des systèmes nerveux périphérique et central (67). Les QST permettent de quantifier soit la perte de fonction (déficits sensoriels), soit le gain de fonction (signes positifs) ou encore la sommation temporelle (ST) (augmentation de la douleur en réponse à des stimuli nociceptifs répétés) qui met en évidence un effet de "windup" (augmentation de l'excitabilité des neurones de la moelle épinière). Enfin, en procédant à un QST dynamique : la modulation conditionnée de la douleur (Conditioned Pain Modulation ou CPM), dans laquelle un stimulus conditionnant (par exemple, pression d'un brassard, eau glacée) module la sensibilité à un stimulus de test (par

exemple, seuil de douleur à la pression, seuil de douleur à la chaleur) permet d'explorer les contrôles inhibiteurs descendants (67).

La sensibilisation centrale a été largement étudiée dans de nombreuses affections musculo-squelettiques douloureuses chroniques, telles que l'arthrose (68) et les lombalgies (69), mais il existe très peu d'études ou de revues systématiques sur la sensibilisation centrale et les affections rhumatismales inflammatoires (45,49,70).

Nous allons donc détailler ci-après une revue systématique de la littérature, que nous avons menée en 2021, afin d'évaluer le niveau de preuve actuel sur l'implication de la sensibilisation centrale chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires et les différents tests QST mis en œuvre pour l'évaluer (71).

### **3.1 METHODOLOGIE.**

#### **3.1.1 Stratégie de recherche.**

Nous avons recherché dans Pubmed et Embase les publications parues jusqu'en décembre 2021 et portant sur les tests sensoriels quantifiés menés dans la PR, la SpA ou d'autres maladies rhumatismales inflammatoires. Une recherche additionnelle sur les revues systématiques ou méta-analyses précédemment publiées a aussi été réalisée.

Ont été retenus les articles publiés en texte intégral en anglais ou en français. La question centrale de cette recherche bibliographique était : les tests sensoriels quantifiés (y compris ST et CPM) fournissent-ils des preuves de sensibilisation centrale chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de SpA ou d'autres rhumatismes inflammatoires, et quelles sont, quantitativement et qualitativement, ces preuves ?

Les critères de jugement secondaires étaient : évaluation du caractère prédictif des différents QST sur le résultat thérapeutique et l'association des paramètres des QST avec les mesures de l'activité de la maladie. Les termes de l'équation de recherche sont détaillés dans le *Tableau 1*

*Tableau 1 : Equation de recherche.*

- Rheumatoid arthritis (MeSH)	AND central sensitization
- Spondyloarthritis (MeSH)	AND central sensitivity
- Chronic inflammatory rheumatism	AND joint pain
- Inflammatory arthritis	AND joint pain mechanisms
	AND pain threshold
	AND algometry
	AND quantitative sensory testing
	AND temporal summation
	AND conditioned pain modulation

Initialement, les références identifiées ont été retenues après analyse de leur titre puis de leur résumé, afin de supprimer les études non pertinentes. Les textes intégraux des études finalement sélectionnées ont ensuite été analysés pour déterminer leur éligibilité en fonction des critères d'éligibilité (voir ci-dessous) afin de définir le groupe final d'articles à examiner.

### 3.1.2 Critères d'éligibilité, conception de l'étude.

Ont été retenues les études incluant des patients adultes atteints de PR, SpA et/ou d'autres rhumatismes inflammatoires. Les études incluses comprenaient des essais contrôlés randomisés (ECR), des non-ECR telles que des études cas-témoins ou des séries de cas. Dans les études contrôlées, les témoins étaient des individus en bonne santé ou des patients souffrant d'autres affections douloureuses chroniques. Nous avons considéré les études dans lesquelles au moins un mode de stimulation de QST était utilisé (stimuli mécanique, thermique ou

électrique) ainsi que les études de sommation temporelle ou de modulation conditionnée de la douleur. Étaient exclues les références qui consistaient exclusivement en des revues systématiques ou qui incluaient des enfants. De même ont été exclues les études qui ne rapportaient pas de seuil de douleur ou n'envisageaient pas au moins un mode de stimulation (mécanique, thermique, électrique). Les essais contrôlés et non contrôlés ont été analysés séparément.

Les paramètres des résultats de QST retenus comprenaient donc les seuils de douleur mécaniques, thermiques ou électriques et les réponses à des stimulations supraliminaires, les seuils de tolérance à la douleur, la sommation temporelle et les résultats des tests de modulation de la douleur conditionnée.

### 3.1.3 Recueil des données et évaluation de la qualité des études retenues.

Toutes les caractéristiques démographiques, méthodologiques et les résultats de chaque étude ont été extraits et consignés dans une base de données pour exploitation statistique. La qualité des études a été évaluée, en fonction de la nature des études incluses, à l'aide de trois des outils d'évaluation de la qualité de publication fournis par les National Institutes of Health (NIH) (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> ; site accédé en décembre 2021).

### 3.1.4 Synthèse des données.

L'analyse et la synthèse des données ont été stratifiées selon la modalité du QST utilisé. Seules les mesures relatives à la douleur ont été extraites et analysées : elles comprenaient des mesures de seuils de douleur ou de seuils supraliminaires en réponse à des stimuli de

pression ou thermiques ou ponctués ou stimuli électriques, et des mesures d'hyperexcitabilité centrale : ST ; et enfin l'analyse des contrôles inhibiteurs descendants : CPM. Les études ont été classées par plan d'étude : contrôlée ou non contrôlée. La pertinence clinique des principaux résultats et les principales limites de chaque étude ont également été colligées.

### **3.2 RESULTATS.**

La recherche initiale a retrouvé 2315 articles. Une première sélection sur les titres et suppression des doublons, a conduit à l'analyse de 139 résumés. Après examen des résumés, 38 publications ont été analysées sur texte intégral. Au terme de cette analyse (à noter que l'article de Konttinen YT. et coll. (72) n'a pas pu être récupéré et le contenu intégral n'a donc pas été lu) et de ces croisements, 27 études ont été incluses dans cette revue [Figure 8] : 18 études contrôlées et 9 études non contrôlées, englobant 1875 patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires et 795 témoins. Vingt-trois études incluait des patients atteints de PR, cinq incluait des patients SpA et une incluait des patients adultes atteints d'arthrite juvénile idiopathique.

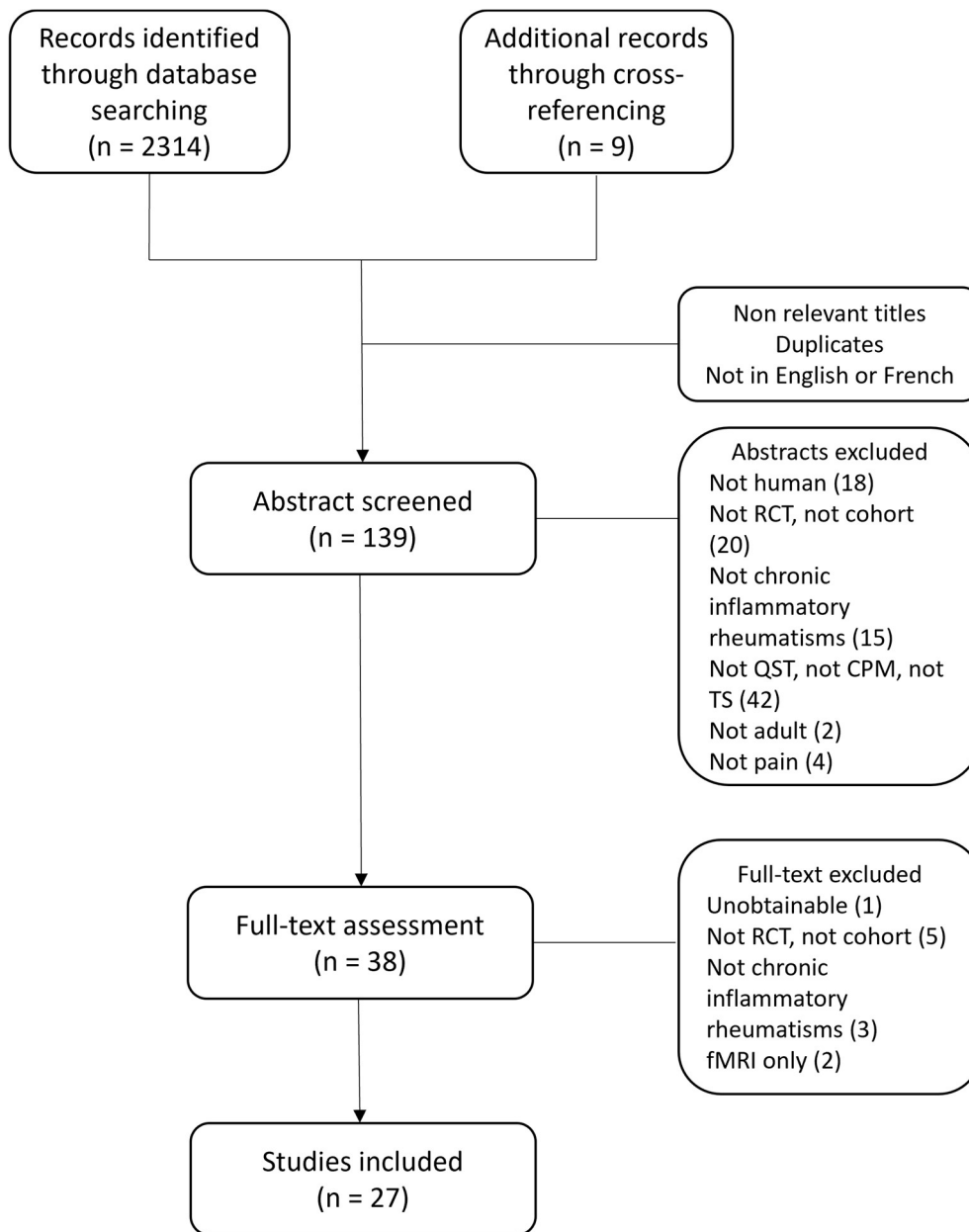


Figure 8 : Diagramme de flux de sélection des études

### 3.2.1 Mesures de QST.

La polyarthrite rhumatoïde était le rhumatisme le plus fréquemment étudié. Les mesures QST ont été utilisées dans 25 des 27 études incluses, avec évaluation du seuil de douleur à la pression (PPT) comme

modalité la plus fréquemment testée. Les résultats des études évaluant le PPT sont répertoriés dans les *Tableau 2*. Les études évaluant d'autres paramètres de QST sont répertoriées dans le *Tableau 3*.

#### 3.2.1.1 *Études contrôlées des seuils de pression de la douleur (PPT).*

Nous avons identifié 14 études contrôlées dans lesquelles 581 patients atteints de rhumatismes inflammatoires ont été comparés à des témoins sains (n=452) et/ou à des patients atteints de fibromyalgie (FM), d'arthrose (OA), de lupus ou de syndrome douloureux régional complexe (SDRC) (n=169) (16,73–85).

Douze des 14 études (86 %) ont rapporté des seuils de douleur à la pression (algomètre à pression ou brassard) plus faibles chez les patients atteints de rhumatisme que chez les témoins. Ces seuils de douleur inférieurs ont été observés à la fois sur des sites de douleurs inflammatoires, mais aussi au niveau des articulations distales et même des sites musculaires non impliqués dans le rhumatisme.

Seules trois de ces études ont évalué la corrélation entre la maladie, les facteurs psychologiques ou les traitements reçus et les seuils de douleur à la pression. Bagnato et coll. ont trouvé une corrélation entre le PPT et le score de l'échelle Hamilton Depression Rating (74). Lee et coll. ont constaté que le catastrophisme, les troubles du sommeil et l'anxiété étaient des facteurs de confusion potentiels de l'association entre PR et seuil de douleur (85). Ils ont également constaté que l'utilisation de csDMARDs (cf 2.1.1.3) chez les patients atteints de PR était significativement associée à un seuil de douleur plus élevé au niveau du pouce. Les autres études n'ont pas évalué la contribution potentielle de l'activité, de la durée ou des comorbidités psychologiques de la maladie aux résultats observés.

Trois études ont rapporté des résultats discordants : l'une a trouvé que les patients atteints de spondylarthrite ankylosante avaient un PPT plus



élevé que les témoins sains (79), tandis que les deux autres n'ont trouvé aucune différence dans les seuils de pression de la douleur entre les patients atteints de PR et les témoins (80,83). Cependant, ces études n'ont rapporté aucun calcul de puissance (79) ou ont calculé leur taille d'échantillon sur la base d'une autre technique QST que la technique utilisée dans l'étude (80). Palmer et coll. ont inclus des patients atteints de PR dans un groupe plus large de patients souffrant d'arthrite comprenant également des patients souffrant d'arthrose. Les données du groupe arthrite ne correspondent donc pas exclusivement aux patients PR et sont difficiles à interpréter (83). De plus, les patients inclus dans ces études différaient sur le critère d'activité clinique de la maladie et les traitements antalgiques et/ou DMARD n'étaient pas pris en compte ni lors de la session QST ni pour l'analyse statistique.

#### *3.2.1.2 Études non contrôlées des seuils de pression de la douleur (PPT).*

Nous avons identifié sept études portant sur 932 patients atteints de PR (86–92) et une étude portant sur 175 patients atteints de spondylarthrite (93). Ces études visaient essentiellement à déterminer si les résultats du PPT étaient associés à différentes durées, niveaux d'activité clinique ou comorbidités de la maladie. Pour les patients PR les études n'ont pas trouvé de différence de seuil de PPT entre les patients ayant ou non des anticorps anti-CCP (86). Dans les études suivantes, un seuil de PPT plus bas était associé à une durée de la maladie qui excédait 10 ans (92), une intensité de la douleur plus élevée (87,89) et une activité plus importante du rhumatisme (89,90), des caractéristiques cliniques plus sévères, telles que le nombre d'articulations douloureuses (90,92) ou une CRP élevée (91). Dans deux études, les seuils bas de douleur à la pression étaient associés à des scores de comorbidité psychologique tels que : l'indice de dépression de Beck (89) et l'indice MOS-Sleep (91). D'autre part, chez les patients atteints de SpA, un seuil bas de PPT était associé à une maladie plus active (93).

Tableau 2 : Principaux résultats des études ayant réalisé des seuils de douleur à la pression.

Ref	Patients RIC	Contrôles	QST	Localisation	Résultats
(16)	100 axSpA	50 C	PPT	- 2 cm à G et à D du processus épineux de C2 à C7 ; T2 à T6 ; L3 à L5 - sacro-iliaque - m. trapèze G	- PPT significativement plus bas chez patients SpA <i>versus</i> contrôles
(73)	96 adultes AJI	109 C	PPT	- phalange médiale G 3ème doigt - face antéro-médiale tibia D	- PPT significativement plus bas aux deux sites patients AJI <i>versus</i> contrôles
(74)	50 PR 23 RPso 23 SpA	28 C	PPT	- phalange d'une articulation non douloureuse non gonflée, main D	- PPT significativement plus bas chez patients PR et RPso <i>versus</i> contrôles - corrélation inverse entre PPT et échelle dépression Hamilton
(75)	30 PA	30 C	PPT	G et D : - para-épineuses C6, T1, T3, T6, T10, L1, L3, L5 - genoux - chevilles	- PPT significativement plus bas chez patients PR <i>versus</i> contrôles, à tous les sites
(76)	19 PR	21 C	PPT	G et D : - m. trapèzes - MCP 1 - m. quadriceps	- PPT significativement plus bas (MTP1) chez patients PR <i>versus</i> contrôles - différence non significative aux autres sites
(77)	10 PR	10 C	PPT	G et D : - m. supraspinal - m. grand fessier - épicondyle latéral D : - m. quadriceps - m. deltoïde	- PPT significativement plus bas chez patients PR <i>versus</i> contrôles à tous les sites sauf m. quadriceps

(78)	15 PR	16 LED 16 FM 18 C	PPT	G et D : - occiput - insertions m. sous-occipital - espace inter transverse C5-C7 - m. trapèze - m. supraspinal - 2ème côte - épicondyle latéral - m. fessier - grand trochanter - genou - face antéro-médiale tibia - éminence hypothénar - face médiale ulna	- PPT significativement plus bas chez patients PR <i>versus</i> contrôles - pas de différence significative entre patients PR et FM et PR et LED
(79)	36 PR 18 SpA	36 Arthrose 36 C	PPT	G et D : - front - m. deltoïde - milieu de l'ulna - éminence hypothénar - milieu du quadriceps - milieu du tibia	- PPT significativement plus bas chez patients PR <i>versus</i> contrôles - PPT significativement plus bas chez les femmes <i>versus</i> hommes - pas de différence entre hommes PR et patients SpA - PPT significativement plus élevé chez patients SpA <i>versus</i> contrôles
(80)	11 PR	10 FM 20 C	PPT	- D : m. trapèze - D : m. quadriceps	Baseline - pas de différence significative du PPT chez PR, FM et contrôles Injection intramusculaire de morphine - effet significativement positif sur le PPT des patients PR Injection intramusculaire de sérum salé placebo - effet significativement positif sur le PPT des patients PR

(81)	11 (<1an) 10 PR (>5ans)	PR	21 C	PPT	- 1 articulation douloureuse et gonflée - cuisse D	- PPT significativement plus bas dans les 2 groupes de patients PR <i>versus</i> contrôles - PPT significativement plus bas chez patients PR (>5ans) <i>versus</i> contrôles
(82)	16 PR		19 FM 18 C	PPT	- main D entre IPP et IPD 3ème rayon - m. trapèze	Sous placebo - PPT significativement plus bas chez patients PR <i>versus</i> contrôles au doigt
(83)	17 parmi 34 arthrites	PR	36 FM 36 SDRC 37 C	PPT	G et D - face palmaire phalange distale 2ème rayon	- pas de différence significative entre patients PR et contrôles
(84)	38 PR		38 C	PPT	- partie la plus large de la jambe dominante	- PPT significativement plus bas chez patients PR <i>versus</i> contrôles
(85)	58 PR		54 C	PPT	G et D - poignets - genoux - m. trapèze - ongle du pouce	- PPT significativement plus bas chez patients PR <i>versus</i> contrôles aux poignets et au genou D
(86)	134 avec douleur ATM	PR	0	PPT	- ATM - glabelle de l'os frontal	- pas de différence entre les patients PR avec ou sans auto- anticorps - PPT plus bas chez les patients avec auto-anticorps et taux élevé de 5-HT
(87)	263 PR		0	PPT	-G et D m. trapèze - face dorsale de l'avant-bras	- PPT bas = intensité douleur plus élevée
(88)	182 PR		0	PPT	-G et D m. trapèze - face dorsale de l'avant-bras	- PPT pas de résultat significatif
(89)	50 PR		0	PPT	- partie médiale de l'articulation tibio- fémorale du genou le plus douloureux (ou du genou D en l'absence de douleur) - tibia antérieur (du genou index) - sternum	- PPT bas associé à douleur plus intense - PPT bas associé aux composants du DAS-28 plus élevé : EVA état de santé et nombre d'articulations douloureuses - PPT bas associé à score de dépression de Beck

(90)	139 PR	0	PPT	G et D - poignets - genoux - m. trapèze - ongle du pouce	- PPT bas associé à CDAI élevé - PPT bas associé à nombre d'articulations douloureuses élevé
(91)	59 PR	0	PPT	G et D - poignets - ongle du pouce - m. trapèze	Modèle multivarié - PPT bas au poignet associé à une CRP élevée - PPT bas à tous les sites associé à un Index du sommeil MOS élevé
(92)	105 PR	0	PPT	- ongle du pouce	- PPT bas chez les patients avec un nombre d'articulations douloureuses $\geq 11$ - PPT bas chez les patients ayant une PR $\geq 10$ ans
(93)	140 axSpA	0	PPT	- partie la plus large du mollet de l'hémicorps dominant	- PPT bas associé à un ASDAS-CRP élevé et un MASES élevé

*RIC : rhumatisme inflammatoire chronique ; AJI : arthrite juvénile idiopathique ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; RPso : rhumatisme psoriasique ; SpA : spondyloarthrite ; axSpA : spondyloarthrite axiale ; C : contrôles sains ; LED : lupus érythémateux disséminé ; FM : fibromyalgie ; SDRC : syndrome douloureux régional complexe ; ATM : articulation temporo-mandibulaire ; G : gauche ; D : droit ; m. muscle ; PPT : pressure pain threshold*

### 3.2.1.3 Études contrôlées et non contrôlées utilisant d'autres modes de QST que le PPT.

Nous avons identifié dix études utilisant des QST autres que la mesure du seuil de douleur à la pression : ces autres mesures comprenaient les seuils de douleur thermique ou mécanique (filaments de Von Frey), les réponses aux stimuli thermiques ou mécaniques supraliminaires et les seuils de tolérance à la douleur mécanique. Ces dix études ont inclus 453 patients atteints de rhumatismes inflammatoires comparés à 325 sujets contrôles (témoins sains et/ou patients atteints d'arthrose ou de psoriasis) (25,73,76,77,81,84,85,93–95) [Tableau 3].

Quatre études contrôlées ont comparé les seuils de douleur à la chaleur (HPT) entre des patients adultes atteints de PR, de SpA ou d'arthrite juvénile idiopathique et des témoins sains (25,73,76,81). L'HPT ne différait pas significativement entre les patients et les témoins dans trois études, mais était plus faible chez les patients atteints de PR que chez les témoins sains dans la quatrième étude.

Les seuils de tolérance à la douleur à la pression (PPTol) ont été étudiés dans deux études contrôlées et une étude non contrôlée chez des patients atteints de PR et de SpA. Dans les deux études contrôlées, le PPTol était plus faible chez les patients atteints de PR que chez les témoins sains (84,85). Dans l'étude non contrôlée chez les patients atteints de SpA, un PPTol plus faible était associée à une durée plus longue des symptômes, ainsi qu'à des scores d'activité de la maladie plus élevés et à une anxiété plus élevée (93).

Les seuils de douleur supraliminaires à la pression et à la chaleur ont été évalués dans trois études contrôlées sur la PR et l'arthrite juvénile idiopathique : deux études ont montré que les patients avaient un seuil de douleur supraliminaire inférieur à celui des témoins (73,77), tandis que la troisième n'a trouvé aucune différence de seuil de douleur supraliminaire à la chaleur entre les groupes PR et contrôle (81).

Tableau 3 : Principaux résultats des études ayant réalisé des QST hors seuil de douleur à la pression.

Ref	Patients RIC	Contrôles	QST	Localisation	Résultats
(25)	17 SpA	17 C	MPT CPT HPT	- dos des pieds - dos main G	- pas de différence MPT, CPT et HPT entre les patients SpA <i>versus</i> contrôles
(73)	96 adultes AJI	109 C	CPT HPT STHP	- poignet G - partie antérieure et médiale du tibia G	- pas de différence significative de CPT et HPT entre les patients AJI et les contrôles - STHP significativement plus bas chez les patients AJI <i>versus</i> contrôles

(76)	19 PR	21 C	HPT CPTol	- face antérieure de l'avant-bras - main D	- HPT significativement plus bas chez patients PR <i>versus</i> contrôles - CPTol significativement plus bas chez patients PR <i>versus</i> contrôles
(77)	10 PR	10 C	STPP	G et D - m. supraspinatus - m. grand gluteus - épicondyles latéraux	- STPP significativement plus bas chez patients PR <i>versus</i> contrôles
(81)	11 PR (<1an) 10 PR (>5ans)	21 C	CPT HPT STHP	- 1 articulation douloureuse et gonflée - cuisse D	- pas de différence sur l'HPT et le STHP - analyse du CPT impossible
(84)	38 PR	38 C	PPTol	- partie la plus large de la jambe dominante	- PPTol significativement plus bas chez patients PR <i>versus</i> contrôles
(85)	58 PR	54 C	PPTol	G et D - poignets - genoux - m. trapèze - ongle du pouce	- PPTol significativement plus bas chez patients PR <i>versus</i> contrôles aux poignets et genoux
(94)	27 PR (avec douleur du genou)	28 arthrose 27 C	MPT	-genoux G et D	- MPT significativement plus bas chez patients PR <i>versus</i> contrôles - pas de différence entre les patients PR et patients arthrose
(95)	27 PR	27 psoriasis (sans douleur)	MPT MPTol EPT EPTol CPT CPTol	- Avant-bras non dominant	- MPTol et CPTol significativement plus bas chez patients PR <i>versus</i> psoriasis - EPTol plus bas chez patients PR <i>versus</i> psoriasis (à la limite de la significativité) - pas de différence MPT, EPT ou CPT entre les patients PR et psoriasis
(93)	140 axSpA	0	PPTol	- partie la plus large du mollet de l'hémicorps dominant	- PPTol bas associé à : durée de symptômes plus longue, ASDAS-CRP élevé, BASFI plus élevé, BASMI plus élevé, plus de régions douloureuses, douleur inacceptable, MASES plus élevé, fatigue plus intense, HADs score anxiété plus élevé

*RIC : rhumatisme inflammatoire chronique ; AJI : arthrite juvénile idiopathique ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SpA : spondyloarthrite ; axSpA : spondyloarthrite axiale ; C : contrôles sains ; G : gauche ; D : droit ; m. muscle ; CPT : cold pain threshold, CPTol : cold pain tolerance, HPT : heat pain threshold, STHP : suprathreshold heat pain, STPP : suprathreshold pressure pain, MPT : mechanical pain threshold, MPTol : mechanical pain tolerance, EPT : electrical pain threshold, EPTol : electrical pain tolerance, PPTol : pressure pain tolerance, ASDAS-CRP : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C Reactive Protein, BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASMI : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology, MASES : Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, EQ-5D : EuroQoL 5-Dimensions, HADs : Hospital Anxiety and Depression scale.*

#### 3.2.1.4 Interprétation.

En analysant globalement l'ensemble de ces données, les résultats obtenus suggèrent qu'une diminution du seuil de douleur à la pression (PPT) est le phénotype le plus courant chez les patients atteints de PR ou de SpA. Cet abaissement du PPT semble être lié à l'activité clinique ou à la durée de la maladie. Lorsque d'autres modalités de QST sont utilisées, les résultats des tests (notamment les challenges thermiques) sont plus équivoques. Cependant, les études rapportant une absence de différence sur les seuils de douleur entre patients et témoins sains ont généralement été classées comme étant de mauvaise qualité méthodologique (cf 3.3 pour l'évaluation de la qualité méthodologique des études) ce qui, à ce stade, compromet toute conclusion fiable.

#### 3.2.2 Somme temporelle.

Parmi les dix études utilisant la somme temporelle (ST) comme mesure QST, huit ont inclus des patients atteints de PR (n=767) et deux ont inclus des patients atteints de SpA (n=240) (16,80,82,84,87,88,90,93,96,97). Les résultats des études évaluant la ST sont répertoriés dans le *Tableau 4*.



### 3.2.2.1 *Études contrôlées.*

Parmi les dix études utilisant la ST, trois études contrôlées ont été identifiées dans la PR et une dans la SpA. Dans deux études, incluant 49 patients atteints de PR, un effet de sommation temporelle a été retrouvé chez les patients par rapport aux témoins sains (n=58) (80,84). La troisième étude (avec des résultats répartis dans deux publications) comprenant seulement 16 patients, n'a trouvé aucune différence de seuil de ST entre les patients et les témoins sains (n=18) (82,96). Une seule de ces trois études a examiné la corrélation entre la ST et les paramètres de la maladie ; aucune corrélation n'a été trouvée entre l'indice de ST et l'âge, la durée de la maladie, le nombre d'articulations douloureuses ou gonflées ou le DAS-28 (84).

Dans la seule étude contrôlée de ST chez des patients atteints de SpA (n=100) comparés à des témoins sains appariés selon l'âge et le sexe (n=50), les seuils de ST étaient similaires dans les deux groupes (16).

### 3.2.2.2 *Études non contrôlées.*

Cinq études non contrôlées de ST ont été identifiées, portant sur 826 patients atteints de PR (n=686) et de SpA (n=140). Dans deux études, incluant des patients souffrant de PR et de SpA respectivement, un effet de ST plus élevé était associé à une intensité de la douleur plus élevée (87,93). Une autre étude (n=139 patients PR) a trouvé des associations de l'effet de ST avec un indice d'activité clinique de la maladie (CDAI) plus élevé, un nombre d'articulations douloureuses plus élevé et une évaluation globale de l'activité de la maladie (par le patient ou les évaluateurs) plus sévère (90). Pour les patients atteints de SpA (n=140), une ST plus élevée était associée à une durée de la maladie plus longue et à une moins bonne mobilité vertébrale (93).

La ST a également été utilisée comme critère prédictif de la réponse au traitement dans deux études. Dans la première de ces études,

portant sur 182 patients atteints de PR pour lesquels un traitement DMARD a été initié ou modifié, ceux présentant une sommation temporelle élevée associée à une réduction de la modulation conditionnée de la douleur avaient des chances significativement plus faibles d'obtenir une bonne réponse Eular à trois mois (88). En revanche, dans la seconde étude portant sur 102 patients atteints de PR, la ST seule n'était pas prédictive de la réponse DAS-28 après initiation ou changement de DMARD (97).

Tableau 4 : Principaux résultats des études ayant réalisé de la sommation temporelle.

Ref	Patients RIC	Contrôles	QST	Localisation	Résultats
(16)	100 axSpA	50 C	ST	- 2 cm à G et à D du processus épineux de C3, C7 ; T6 et L3 - sacro-iliaque - m. trapèze G	- pas de différence d'effet de sommation temporelle chez les patients SpA <i>versus</i> contrôles
(80)	11 PR	10 FM 20 C	ST	- D : m. trapèze - D : m. quadriceps	Baseline - effet de sommation temporelle significatif chez les patients PR <i>versus</i> contrôles
(82)	16 PR	19 FM 18 C	ST	- main D entre IPP et IPD 3ème rayon - m. trapèze	Sous placebo ou paracétamol : - pas de différence d'effet de sommation temporelle chez les patients PR <i>versus</i> contrôles
(84)	38 PR	38 C	ST	- partie la plus large de la jambe dominante	- effet de sommation temporelle significatif chez les patients PR <i>versus</i> contrôles
(96)	16 PR	19 FM 18 C	ST	- main D entre IPP et IPD du 3ème rayon - m. trapèze	Exercice + placebo ou paracétamol : - diminution significative de l'effet de sommation temporelle par rapport à baseline chez les patients PR
(87)	263 PR	0	ST	- face dorsale de l'avant-bras	- effet de sommation temporelle plus élevé = douleur plus intense

(88)	182 PR	0	ST	- face dorsale de l'avant-bras	Comparaison avant/3 mois après initiation/changement de DMARD : - OR ajusté d'une bonne réponse Euler diminue avec le nombre d'éléments en faveur d'un trouble de régulation central : effet CPM bas + effet de sommation temporelle = moins de chance d'atteindre une bonne réponse Euler
(90)	139 PR	0	ST	- poignet - avant-bras	- effet de sommation temporelle plus important à l'avant-bras associé à CDAI élevé, nombre d'articulations douloureuses plus élevé, évaluation globale par évaluateur plus élevée - effet de sommation temporelle plus important à l'avant-bras et au poignet associé à évaluation globale par le patient plus élevée
(93)	140 axSpA	0	ST	- partie la plus large du mollet de l'hémicorps dominant	- effet de sommation temporelle plus important associé à douleur inacceptable, durée des symptômes plus longue et BASMI plus élevé
(97)	102 PR	0	ST	- partie la plus large de la jambe	Avant <i>versus</i> après initiation/switch de DMARD : - effet de sommation temporelle non prédictif de la réponse DAS-28

*RIC : rhumatisme inflammatoire chronique ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; axSpA : spondyloarthrite axiale ; C : contrôles sains ; FM : fibromyalgie ; ST : sommation temporelle ; G : gauche ; D : droit ; m. muscle ; BASMI : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology*

### 3.2.2.3 Interprétation.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que la ST peut être un marqueur de la gravité de la maladie ainsi que de la mauvaise réponse

aux traitements, mais plusieurs facteurs de confusion peuvent avoir biaisé les résultats de ces études (cf 3.3 paragraphe sur l'évaluation de la qualité méthodologique des études).

### 3.2.3 Modulation conditionnée de la douleur (CPM).

La modulation conditionnée de la douleur a été étudiée dans huit publications incluant des patients ayant une PR (n=706) (80–82,85,87,88,90,96) et une seule étude incluant des patients souffrant de SpA (n=100) (16) [Tableau 5].

#### 3.2.3.1 Études contrôlées.

Parmi les neuf études utilisant la CPM, cinq études contrôlées portant sur 122 patients atteints de PR et 179 témoins ont été identifiées. Une seule étude a trouvé un effet CPM plus faible chez les patients atteints de PR que chez les témoins sains, indiquant une possible altération des voies descendantes de la douleur (85), avec un effet CPM médian significativement plus faible dans l'analyse non ajustée. Cependant, des analyses de régression multivariée ont montré que les troubles du sommeil pourraient expliquer cette association.

Dans deux autres études contrôlées, il n'y avait pas de différence significative entre les patients atteints de PR et les groupes témoins (80,81). Enfin, dans les deux études de Meeus et coll., la CPM ne différait pas entre les patients PR et les témoins sains après administration d'un placebo de paracétamol (82). La CPM a été réalisée après deux traitements expérimentaux (paracétamol ou exercice physique), et un meilleur effet CPM a été observé chez les patients PR, mais uniquement sous paracétamol et uniquement lorsque le stimulus test était appliqué au niveau du trapèze (82,96). Les différences observées entre ces études CPM peuvent s'expliquer par des effectifs

trop faibles, des différences dans l'activité de la maladie au moment de la mesure de l'effet CPM et éventuellement les traitements en cours chez les patients.

#### 3.2.3.2 *Études non contrôlées.*

Trois études non contrôlées portant sur 584 patients atteints de PR ont été identifiées (87,88,90). Dans une étude, un effet CPM était associé à un nombre plus élevé d'articulations douloureuses, mais à aucun autre paramètre clinique, y compris l'intensité de la douleur (90). Cependant, ces résultats semblent être contredits par les résultats d'une autre étude dans laquelle aucune association n'a été retrouvée entre le niveau de l'effet CPM et l'intensité de la douleur (87). A l'inverse cette étude retrouve qu'un faible effet CPM chez les patients PR était associé à une moindre interférence de la douleur dans la vie quotidienne rapportée par les patients (87). Heisler et coll. ont étudié l'association entre la CPM et la réponse thérapeutique trois mois après initiation ou changement de DMARD. Ils ont constaté que les patients avec un effet CPM bas avaient moins de chances d'obtenir une bonne réponse Eular (88). De plus, la combinaison d'un faible effet CPM et d'une augmentation des effets de sommation temporelle, témoignant d'une sensibilisation centrale, s'est avérée prédictive d'une probabilité plus faible d'obtenir une bonne réponse thérapeutique. Ce paramètre est retrouvé dans la seule étude non contrôlée utilisant la CPM dans une cohorte de patients atteints de SpA qui rapporte que l'effet CPM était significativement plus faible dans le sous-groupe de patients présentant une sensibilisation centrale, telle que définie par un score à l'inventaire de sensibilisation centrale (CSi) d'au moins 40/100 (42).

### 3.2.3.3 Interprétation.

Une première analyse très globale de l'ensemble de ces résultats, partiellement convergents, suggère deux éléments de discussion : d'une part un lien entre une activité inflammatoire du rhumatisme et un faible effet CPM, et d'autre part une probabilité plus faible d'atteindre une bonne réponse thérapeutique chez les patients ayant un faible effet CPM au cours du traitement. Néanmoins, les nombreuses limitations méthodologiques de ces études (cf. 3.3), à commencer par l'absence de contrôles, incitent à considérer ces premières conclusions avec prudence et à envisager de prochaines études optimisées pour progresser dans cette interrogation sur le lien entre douleur centrale et évolution de la maladie rhumatismale inflammatoire.

Tableau 5 : Principaux résultats des études ayant réalisé de la modulation conditionnée de la douleur.

Ref	Patients RIC	Contrôles	QST	Localisation / Protocole	Résultats
(80)	11 PR	10 FM 20 C	CPM	- SC = brassard à tension bras G - STe = algomètre à pression m. quadriceps	Baseline - pas de différence d'effet CPM entre les 3 groupes Injection intramusculaire unique de morphine - pas de modification de l'effet CPM Injection intramusculaire unique de sérum salé - pas de modification de l'effet CPM
(81)	11 PR (<1an) 10 PR (>5ans)	21 C	HCN S	- SC = main et avant- bras G dans un bain d'eau à 3-4°C - STe = HPT, PPT, CPT	Pendant et après HCNS : - diminution de l'HPT dans le groupe RA1 et leurs contrôles, pas de différence dans le groupe RA5 et leurs contrôles - diminution du STHP dans le groupe RA1 et leurs contrôles, pas de différence dans le groupe RA5 et leurs contrôles - diminution du PPT dans les deux groupes PR et les contrôles

(82)	16 PR	19 FM 18 C	CPM	- SC = brassard à tension bras G - STe = algomètre à pression main D entre IPP et IPD 3ème rayon et m. trapèze D	Sous placebo - pas de différence d'effet CPM entre les trois groupes Sous paracétamol - Meilleur effet CPM à l'épaule dans le groupe PR
(85)	58 PR	54 C	CPM	- SC = main D dans un bain d'eau à 6°C - STe = algomètre à pression m. trapèze	- effet CPM plus faible chez les patients PR <i>versus</i> contrôles - troubles du sommeil sont peut être un « médiateur » de l'association PR et effet CPM altéré
(96)	16 PR	19 FM 18 C	CPM	- SC = brassard à tension bras G - STe = algomètre à pression main D entre IPP et IPD 3ème rayon et m. trapèze D	- pas d'amélioration significative après exercices physique chez les patients PR et les contrôles
(16)	100 axSpA	0	CPM	- SC = main D dans un bain d'eau à 7°C - STe = algomètre à pression m. trapèze G	- effet CPM significativement plus bas chez les patients ayant un inventaire de sensibilisation centrale positif
(87)	263 PR	0	CPM	- SC = main D dans un bain d'eau à 5-7°C - STe = algomètre à pression m. trapèze G	- effet CPM non associé à l'intensité douloureuse - effet CPM plus bas chez les patients ayant le moins d'interférence de la douleur
(88)	182 PR	0	CPM	- SC = main D dans un bain d'eau à 5-7°C - STe = algomètre à pression m. trapèze G	Comparaison avant/3 mois après initiation/changement de DMARD - bonne réponse Eular atteinte par moins de patients ayant un faible effet CPM - OR ajusté pour une bonne réponse Eular significatif chez les patients ayant un bon effet CPM - OR ajusté d'une bonne réponse Eular diminue avec le nombre d'éléments en faveur d'un trouble de régulation central : effet CPM bas + effet

					de sommation temporelle = moins de chance d'atteindre une bonne réponse Euler
(90)	139 PR	0	CPM	- SC = main D dans un bain d'eau à 5-7°C - STe = algomètre à pression m. trapèze G	- effet CPM associé au nombre d'articulations douloureuses

*RIC : rhumatisme inflammatoire chronique ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; axSpA : spondyloarthrite axiale ; C : contrôles sains ; FM : fibromyalgie ; CPM : conditioned pain modulation ; HCNS : heterotopic noxious conditioning stimulation ; SC : stimulus conditionnant ; STe : stimulus test ; G : gauche ; D : droit ; m. muscle ; CPT : cold pain threshold, HPT : heat pain threshold, STHP : suprathreshold heat pain*

### 3.3 EVALUATION DE LA QUALITE METHODOLOGIQUE DES ETUDES RETENUES.

L'évaluation de la qualité méthodologique des 27 études sélectionnées est décrite dans le

*Tableau 6.* Les principales limites des études cas-témoins retenues, quel que soit le niveau de qualité méthodologique, portaient principalement sur un appariement partiel soit sur l'âge ou soit sur le sexe seulement, alors que les QST statiques ou dynamiques sont probablement affectés par ces deux paramètres (98,99). Les autres principaux défauts méthodologiques identifiés étaient des groupes de patients hétérogènes en termes d'activité de la maladie, de DMARD et de douleur à l'inclusion dans les études. Une autre limitation méthodologique porte sur les co-traitements, tels que les opioïdes ou les antidépresseurs, connus pour agir sur les systèmes endogènes de modulation de la douleur, pouvant ainsi modifier les résultats des QST. Ces co-traitements n'ont été que très rarement pris en compte dans les différentes études (98,100,101).



Tableau 6 : Evaluation de la qualité méthodologique des études retenues.

Ref	NIH : outil d'évaluation choisi	Qualité méthodologique	Justification pour les articles adjudés de qualité Faible
(16)	Case-control	Bon	
(73)	Case-control	Bon	
(74)	Case-control	Passable	
(75)	Case-control	Faible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GC non apparié en âge</li> <li>- QST réalisés sur diverses localisations anatomiques incluant le rachis, 77% du GC avait déclaré des rachialgies</li> <li>- Il n'est pas clairement établi que les participants ne devaient pas avoir recours à des opioïdes avant les QST</li> <li>- Non établi si la prise d'antidépresseurs ou de gabapentinoïdes était exclue</li> </ul>
(76)	Case-control	Passable	
(77)	Case-control	Faible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faible effectif, pas de justification de l'effectif</li> <li>- Groupe patients hétérogène : activité du rhumatisme, traitement de fond (DMARD)</li> <li>- Peu clair si l'activité du rhumatisme a été calculée le jour des QST ou compilée à partir de données de visites antérieures</li> <li>- Il n'est pas clairement établi que les participants ne devaient pas avoir recours à des opioïdes avant les QST</li> <li>- Non établi si la prise d'antidépresseurs ou de gabapentinoïdes était exclue</li> <li>- Pas d'évaluation de l'existence d'une fibromyalgie associée</li> </ul>
(78)	Case-control	Faible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faible effectif, pas de justification de l'effectif</li> <li>- Pas de définition des critères diagnostiques, des critères d'inclusion et de non inclusion</li> <li>- Pas de détail sur l'activité du rhumatisme ni les traitements reçus</li> <li>- Il n'est pas clairement établi que les participants ne devaient pas avoir recours à des opioïdes avant les QST</li> <li>- Non établi si la prise d'antidépresseurs ou de gabapentinoïdes était exclue</li> <li>- Pas d'évaluation de l'existence d'une fibromyalgie associée</li> </ul>

(79)	Case-control	Faible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de justification de l'effectif</li> <li>- GC non apparié en âge</li> <li>- Pas de détail sur l'activité du rhumatisme ni les traitements reçus</li> <li>- Il n'est pas clairement établi que les participants ne devaient pas avoir recours à des opioïdes avant les QST</li> <li>- Non établi si la prise d'antidépresseurs ou de gabapentinoïdes était exclue</li> <li>- Pas d'évaluation de l'existence d'une fibromyalgie associée</li> </ul>
(80)	Case-control Controlled intervention study	Passable	
(81)	Case-control	Faible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faible effectif, pas de justification de l'effectif</li> <li>- Non établi si la prise d'antidépresseurs ou de gabapentinoïdes était exclue</li> <li>- Peu de détails sur l'activité du rhumatisme</li> <li>- Pas d'évaluation de l'existence d'une fibromyalgie associée</li> </ul>
(82)	Case-control Controlled intervention study	Faible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de définition des critères diagnostiques utilisés pour la PR</li> <li>- Pas de description de l'activité du rhumatisme, de l'ancienneté du rhumatisme, des traitements de fond concomitants (DMARD)</li> <li>- Peu clair si les patients PR avec une fibromyalgie concomitante ont été exclus</li> <li>- Pas de détail de l'intensité douloureuse des patients PR</li> </ul>
(83)	Case-control	Faible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de description de l'activité du rhumatisme, des traitements de fond concomitants (DMARD)</li> <li>- Il n'est pas clairement établi que les participants ne devaient pas avoir recours à des opioïdes avant les QST</li> <li>- Non établi si la prise d'antidépresseurs ou de gabapentinoïdes était exclue</li> <li>- Les patients PR ont été analysés dans le même groupe que les patients avec arthrose</li> </ul>
(84)	Case-control	Faible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GC non apparié en âge</li> <li>- GC et patients n'ont pas été testés dans le même intervalle de temps</li> <li>- Il n'est pas clairement établi que les participants ne devaient pas avoir recours à des opioïdes avant les QST</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non établi si la prise d'antidépresseurs ou de gabapentinoïdes était exclue</li> <li>- Pas d'évaluation de l'existence d'une fibromyalgie associée</li> </ul>
(85)	Case-control	Bon	
(86)	Cross-sectional	Faible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de détail des traitements concomitants (type de DMARD)</li> <li>- Il n'est pas clairement établi que les participants ne devaient pas avoir recours à des opioïdes avant les QST</li> <li>- Non établi si la prise d'antidépresseurs ou de gabapentinoïdes était exclue</li> <li>- Pas d'évaluation de l'existence d'une fibromyalgie associée</li> </ul>
(87)	Cross-sectional	Bon	
(88)	Before-After with no GC	Bon	
(89)	Cross-sectional	Bon	
(90)	Cross-sectional	Bon	
(91)	Cross-sectional	Bon	
(92)	Cross-sectional	Passable	
(93)	Cross-sectional	Bon	
(94)	Case-control	Faible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de justification de la taille de l'échantillon</li> <li>- Pas d'information sur l'activité du rhumatisme</li> <li>- Il n'est pas clairement établi que les participants ne devaient pas avoir recours à des opioïdes avant les QST</li> <li>- Patients ayant recours à des antidépresseurs ont été inclus</li> </ul>
(95)	Case-control	Faible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de justification de la taille de l'échantillon</li> <li>- Pas d'information sur l'activité du rhumatisme, les traitements concomitants (DMARD)</li> <li>- GC avec des douleurs, patients PR avec faible intensité de douleurs</li> <li>- Il n'est pas clairement établi que les participants ne devaient pas avoir recours à des opioïdes avant les QST</li> <li>- Non établi si la prise d'antidépresseurs ou de gabapentinoïdes était exclue</li> </ul>

			- Pas d'évaluation de l'existence d'une fibromyalgie associée
(25)	Case-control	Passable	
(96)	Case-control Controlled intervention study	Faible	- Pas de définition des critères diagnostiques utilisés pour la PR - Pas d'information sur l'activité du rhumatisme, les traitements concomitants (DMARD) - Peu clair si les patients PR ayant une fibromyalgie concomitante ont été exclus - Pas de détail sur l'intensité douloureuse des patients PR à l'inclusion
(97)	Before-After with no GC	Bon	

GC : groupe contrôle ; QST : quantitative sensory testing ; PR : polyarthrite rhumatoïde

### 3.4 EN CONCLUSION.

Cette revue de la littérature a retrouvé des éléments cohérents en faveur d'une altération du seuil de douleur à la pression chez les patients atteints de RIC. Il est important de noter que cette modification du seuil de douleur est observée non seulement au niveau des sites articulaires douloureux, où elle pourrait être médiée par une sensibilisation périphérique, mais également au niveau des sites extra-articulaires, suggérant une possible hyperalgésie généralisée chez ces patients. En revanche, il n'est pas possible de tirer de conclusions concernant un éventuel lien de causalité entre les rhumatismes et l'altération du PPT, car la plupart des études sélectionnées étaient transversales.

Concernant les autres modes de QST, les résultats sont peu concluants. Pour les QST dynamiques, les résultats aussi sont contradictoires et ne permettent pas de conclure : quelques études, qu'elles soient contrôlées ou non, ont suggéré qu'une sommation temporelle plus élevée et des contrôles inhibiteurs descendants plus faibles pourraient être associés à une activité plus élevée de la maladie et à une réponse thérapeutique plus faible, mais d'autres études ont fourni des résultats contradictoires.

Plusieurs facteurs méthodologiques peuvent expliquer les résultats divergents entre les études dont la plupart présentaient un risque élevé de biais. Les données ont été recueillies sans aveugle et les approches méthodologiques étaient hétérogènes (seules quelques études ont utilisé un protocole standardisé). La taille de l'échantillon, généralement petit, était non calculée ou mal calculée pour obtenir une puissance statistique suffisante (80). Les patients inclus n'étaient pas standardisés ou homogènes en termes de maladie, car la plupart des études incluaient des patients avec des durées de maladie ou des niveaux d'activité de la maladie variables (80,82,96). Les traitements antalgiques symptomatiques (antalgiques conventionnels, antidépresseurs et bDMARD (102)) auraient également pu avoir un effet significatif sur les résultats des QST, d'autant que certains de ces médicaments (notamment les antidépresseurs) agissent sur les contrôles inhibiteurs descendants. Les autres sources de biais comprennent le biais de confusion de la présence d'autres douleurs concomitantes telles que l'arthrose chez les patients âgés ou la fibromyalgie concomitante. Par exemple, une grande proportion des patients (48%) de la cohorte PR étudiée par Joharatnam et coll. avaient une fibromyalgie concomitante et présentaient un seuil de douleur inférieur à celui des patients atteints de PR non fibromyalgique (89). Malheureusement, peu d'études ont clairement exclu, ou du moins stratifié, les patients présentant d'éventuelles douleurs chroniques concomitantes à leur rhumatisme.

Enfin, un autre facteur de confusion, qui pourrait expliquer les anomalies des tests psychophysiques et la douleur persistante, est l'éventuelle hyperalgésie induite par les opioïdes (Opioid Induced Hyperalgesia, OIH). L'utilisation chronique d'opioïdes peut entraîner une hyperalgésie induite par les opioïdes et ces médicaments sont utilisés par intermittence pour soulager la douleur dans un grand nombre de maladies rhumatismales inflammatoires. On peut raisonnablement supposer qu'une proportion non quantifiée de

patients inclus dans ces études a développé une OIH et a présenté des valeurs aberrantes de QST, car l'OIH est fortement suspectée de modifier les résultats du QST (103,104).

Ainsi, contrairement aux études sur l'arthrose, généralement de meilleure qualité (105), les études recensées ici n'apportent pas de conclusions définitives quant au rôle de la sensibilisation centrale dans la douleur résiduelle dans la PR, la SpA et d'autres maladies inflammatoires. Ce mécanisme de sensibilisation centrale n'étant probablement pertinent que pour un sous-groupe de patients, l'amélioration de la détection de ces patients devrait, à terme, contribuer à l'ajustement des traitements et à leur proposer de nouveaux traitements reconnus efficaces contre la sensibilisation centrale, associés à leur thérapeutique DMARD spécifique.

Il semble nécessaire d'envisager d'une part des études transversales contrôlées, avec des groupes homogènes de patients (en termes d'activité de la maladie, de douleur de base, d'exclusion ou de stratification en cas de douleurs concomitantes) et des témoins appropriés (appariés conjointement pour l'âge et le sexe), et d'autre part des études longitudinales, pour explorer les effets individuels des différents DMARD sur les résultats des tests psychophysiques.

Par ailleurs, au-delà de l'imputabilité éventuelle de la sensibilisation centrale dans les douleurs chroniques des patients ayant un rhumatisme inflammatoire, il semble important d'évaluer la participation ou non de ces possibles anomalies des voies de la douleur comme biomarqueur de mauvaise réponse thérapeutique.

## **4 L'ÉTUDE RAPID, RECHERCHE D'ALTERATIONS DES VOIES DE LA DOULEUR CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE RHUMATISME INFLAMMATOIRE ACTIF.**

---

L'objectif principal de la revue systématique de la littérature présentée au chapitre 3 était d'analyser l'état des connaissances sur l'imputabilité éventuelle de la sensibilisation centrale dans les douleurs chroniques des patients souffrant d'un rhumatisme inflammatoire. Comme discuté plus haut, les résultats de cette revue systématique montrent d'une part une grande hétérogénéité méthodologique (différents critères d'évaluation, différentes populations et comparaisons contrôlées ou non...), et d'autre part une difficulté à tirer des conclusions valides et indiscutables qui soient exploitables en pratiques cliniques pour proposer une meilleure prise en charge de la douleur chronique aux patients atteints de RIC, après initiation d'un traitement de fond de leur rhumatisme.

Toutefois, notre revue systématique a permis d'identifier ou de confirmer quelques associations entre douleurs et évolution de la maladie. Ces associations potentielles mériteraient d'être étudiées de façon prospective et objective, en minimisant autant que possible les biais méthodologiques rappelés dans notre revue systématique. Ceci permettrait de proposer une approche clinique pertinente dans la prise en charge des douleurs résiduelles exprimées par un sous-groupe de patients atteints de RIC pourtant bénéficiant d'un traitement de fond qui apporte une amélioration clinique manifeste.

L'étude RAPID (RheumAtism Pain Inhibitory Descending pathways) a été développée pour étudier les contrôles inhibiteurs descendants de la douleur chez un groupe homogène de patients, en terme d'activité du rhumatisme et de traitement de fond. Les objectifs de l'étude RAPID étaient les suivants :

## 4.1 OBJECTIFS.

### 4.1.1 Objectif principal.

Evaluation de la douleur et des voies des contrôles inhibiteurs descendants par CPM (mesure de l'effet CPM) avant la mise sous anti-TNF alpha (bDMARD) et 6 mois après l'initiation du traitement chez des patients souffrant de rhumatisme inflammatoire actif, antérieurement traités par des csDMARD, mais naïfs de bDMARD et tsDMARD et éligibles à un changement de traitement de fond.

### 4.1.2 Objectifs secondaires.

- Comparer la différence d'effet CPM à l'inclusion entre des patients ayant un rhumatisme actif et éligible à un traitement de fond par bDMARD et des sujets contrôles, de même âge et de même sexe, non douloureux et non atteints de rhumatisme.
- Rechercher des corrélations entre l'effet CPM mesuré aux différents temps de l'étude et les variables démographiques et cliniques des patients inclus.
- Analyser la variation de l'effet CPM au cours du suivi entre M0 et M6 chez les patients inclus pour rechercher des corrélations sur les paramètres suivants : réponse thérapeutique, activité du rhumatisme à M6, échelle d'impression globale de changement (PGIC), satisfaction patient, paramètre à M0 [intensité douleur, activité initiale du rhumatisme, ancienneté du rhumatisme, FIRST +, seuil de douleur au chaud, seuil de douleur au froid, questionnaires]
- A partir du recueil de 3 critères de jugement usuels dans les études sur les RIC et sur la douleur :
  - douleur résiduelle en fin de suivi :  $\leq 3/10$  ou  $> 3/10$



- activité résiduelle du rhumatisme : rémission/faible activité ou activité modérée/sévère

- réponse thérapeutique : bonne ou modérée/nulle

-> identifier des différences éventuelles dans l'effet CPM à l'issue du suivi entre les patients stratifiés selon ces 3 critères et caractériser des éléments prédictifs d'atteindre ces 3 critères de jugement.

## 4.2 METHODES.

L'étude RAPID est une étude bicentrique comparative incluant des sujets contrôles et des patients atteints de PR ou de SpA active, recrutés dans deux services hospitalo-universitaires de rhumatologie français (Cochin-Paris et Ambroise Paré-Boulogne Billancourt) de février 2019 à juin 2021.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique Sud-Est IV, sous le numéro 2018-A00248-47. Tous les participants ont été informés des procédures expérimentales auxquelles ils allaient être soumis et ont fourni un consentement écrit avant l'inclusion.

### 4.2.1 Population étudiée.

Afin que les patients inclus soient relativement homogènes en termes de douleur et d'inflammation, le premier critère d'inclusion était la présence d'un rhumatisme actif de type PR ou SpA (le diagnostic de RIC était basé sur les critères respectivement de l'ACR/EULAR 2010 ou ASAS). L'activité a été définie selon les critères internationaux (cf. 2.1.2) : un score DAS-28(VS)  $\geq 3,2$  pour les patients PR [Figure 1 p14] ou ASDAS-CRP  $> 2,1$  pour les patients SpA [Figure 3 p16].

Le critère majeur de non-inclusion était que les patients ne devaient

jamais avoir reçu un traitement de fond de leur rhumatisme de type biologique ou synthétique ciblé (anti-JAK) (bDMARD ou tsDMARD). Le choix de ce critère d'exclusion de patients ayant des antécédents de bDMARD ou de tsDMARD était justifié par la littérature actuelle qui montre, sur des modèles animaux, que les cytokines inflammatoires, en particulier celles impliquées dans l'inflammation de l'articulation ou de l'enthésite, pourraient jouer un rôle dans la modulation des voies de la douleur au sein du SNC (43).

Les autres critères de non-inclusion étaient : prise d'antidépresseurs (inhibiteur de recapture de la sérotonine et noradrénaline (IRSNA) ou tricycliques), prise quotidienne d'opioïdes, maladie de Raynaud, neuropathie périphérique connue, grossesse et incapacité à lire/comprendre le français.

Les patients ayant un usage intermittent d'opioïdes ont été invités à ne pas prendre de médicament opioïde dans les 24 heures précédant l'inclusion puis 24h avant chaque visite d'évaluation de leur seuil de douleur (M3 mois et M6 mois).

Les sujets contrôles, appariés aux patients pour l'âge et le sexe, devaient n'avoir aucun antécédent d'affection douloureuse chronique, aucune utilisation d'antalgiques ou d'antidépresseurs (IRSNA ou tricycliques), aucune maladie de Raynaud ou neuropathie périphérique, et aucune grossesse. Les sujets contrôles devaient pouvoir lire/comprendre le français.

## 4.2.2 Évaluation clinique.

### 4.2.2.1 Visite initiale.

A la visite initiale (M0) après avoir lu les documents d'information remis lors du screening en service de rhumatologie, les patients et les contrôles étaient invités à formuler toutes les questions qu'ils

pouvaient avoir sur le protocole et les données obtenues, puis ont été invités à signer le consentement.

Les caractéristiques cliniques recueillies comportaient des données démographiques (âge et sexe) et, pour les patients des données liées à leur rhumatisme (date du diagnostic, traitements actuels, traitements antérieurement reçus).

Les scores d'activité de la maladie à l'inclusion ont été calculés avec le DAS-28(VS) pour les patients PR ou l'ASDAS-CRP pour les patients SpA (cf. 2.1.2). L'évaluation de l'activité du rhumatisme par le patient (question qui participe notamment au DAS-28) a été colligée de façon indépendante, en sus, sur une échelle de Lickert de 0 (rhumatisme pas actif) à 10 (gravité maximale de l'activité du rhumatisme).

L'impact fonctionnel a été évalué en calculant le score HAQ (Health Assessment Questionnaire) pour les patients PR et le score BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)/BASFI (Bath ankylosing spondylitis functional index) pour les patients SpA (cf. 2.1.2).

Plusieurs questionnaires d'auto-évaluation ont été donnés. L'intensité de la douleur et l'interférence de la douleur dans la vie quotidienne ont été évaluées par le questionnaire concis de la douleur (QCD – version française du Brief Pain Inventory (BPI). L'identification d'une potentielle fibromyalgie associée au rhumatisme a été réalisée par le questionnaire FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool) (106) (score  $\geq 5$ ). Les autres questionnaires étaient : l'index de sensibilisation centrale (Central Sensitization Inventory (CSi) (107), l'index de sévérité de l'insomnie (Insomnia Severity Index (ISI) (108), l'échelle d'anxiété-dépression (Hospital Anxiety Depression scale (HAD) (109) et l'échelle de catastrophisme (Pain Catastrophizing Scale (PCS) (110).

Pour les contrôles, les données recueillies ont comporté l'âge, le sexe et une évaluation systématique de la douleur (questionnaire QCD). De

plus, les contrôles ont été invités à remplir les questionnaires CSi, ISI, HAD et PCS afin d'établir leurs scores respectifs pour comparaison avec les scores des patients à T0.

#### 4.2.2.2 *Suivi prospectif.*

Une fois inclus, les patients ont été suivis pendant 6 mois après introduction d'un traitement de fond de leur rhumatisme par bDMARD de type anti-TNF.

Le suivi prospectif a comporté une visite à 3 mois (M3) et une visite à 6 mois (M6) de la première injection de traitement.

L'évaluation du patient a comporté à chaque visite :

- Une évaluation clinique du rhumatisme afin de calculer le score d'activité DAS-28(VS) et le questionnaire fonctionnel HAQ pour les patients PR ou le score d'activité ASDAS-CRP et le questionnaire fonctionnel BASDAI/BASFI pour les patients SpA,
- La mesure de la réponse thérapeutique selon les critères EULAR pour les PR et de l'ASAS pour la SpA [Figure 2 p15 et Figure 4 p17],
- Une évaluation de la douleur : QCD,
- Les questionnaires ISI, HAD et PCS,
- Une évaluation de la satisfaction du traitement sur échelle analogique de 0 à 10 ; avec 0 pour aucune satisfaction avec le traitement par anti-TNF et 10 totalement satisfait du traitement par anti-TNF,
- Un score impression globale de changement (Patient Global Impression of Change (PGIC)) : échelle de 1 à 7 ; [1] Pas de changement ou aggravation, [2] Presque pareil, [3] Un peu mieux, [4] Plutôt mieux, [5] Mieux, le changement est modéré mais notable, [6] Mieux avec sans aucun doute un changement, [7] Nettement mieux.

### 4.2.3 Mesures des QST thermiques et CPM.

A chaque visite M0, M3 et M6 pour les patients et à l'unique visite M0 pour les contrôles, des mesures thermiques de la douleur par tests sensoriels quantifiés et la mesure de la modulation conditionnée de la douleur ont été réalisées sur chaque sujet, afin de tester leurs contrôles inhibiteurs descendants (cf. chapitre 2). L'ensemble du protocole de mesure a été identique pour les contrôles et les patients à chacune de leurs visites.

#### 4.2.3.1 *Seuils de douleurs au chaud et au froid.*

Les tests sensoriels quantifiés (Quantitative Sensory Testing (QST) ont été réalisés dans une pièce calme à température constante (entre 22 et 23°C). Les sujets étaient assis dans un fauteuil inclinable confortable et invités à rester aussi détendus que possible.

Les seuils de douleur thermique (chaleur et froid) ont été évalués avec le TSA II NeuroSensory Analyzer® (Medoc, Israël). Une thermode (30x30 mm) comprenant des éléments Peltier a été appliquée sur la face antérieure de l'avant-bras dominant. La température de base de la thermode a été ajustée à la température de la peau du patient. Les seuils étaient mesurés par la méthode des limites : un stimulus thermique d'intensité croissante (pour déterminer le seuil de douleur au chaud) ou décroissante (pour déterminer le seuil de douleur au froid) était appliqué et, pour chaque stimulus, les sujets appuyaient sur un bouton dès que la stimulation devenait douloureuse, stoppant ainsi le stimulus et inversant la courbe thermique pour un retour à la température de base (la température corporelle du sujet) selon une pente d'environ 10°C/s. Les températures maximales et minimales ont été fixées à 50°C pour le chaud et 0°C pour le froid. La pente de variation du stimulus était de 2 °C/s.

Pour déterminer chaque seuil de douleur au chaud et au froid, trois

mesures ont été faites avec des intervalles inter-stimulus de 15 à 20 s pour le seuil de douleur à la chaleur (Heat Pain Threshold (HPT) et de 20 à 30 s pour le seuil de douleur au froid (Cold Pain Threshold (CPT). Chacun des seuils de douleur à la chaleur et au froid ont été calculés comme la moyenne des trois mesures successives, et sont exprimés en valeur absolue de température (°C).

#### 4.2.3.2 *Modulation conditionnée de la douleur.*

Deux protocoles de modulation conditionnée de la douleur (Conditioned Pain Modulation (CPM) successifs ont été réalisés avec un stimulus conditionnant appliqué soit au membre supérieur non dominant (la main) soit au membre inférieur non dominant (le pied). Ces protocoles ont été réalisés dans un ordre aléatoire avec un temps de pause de 20-25 minutes.

Le stimulus conditionnant était l'immersion de la main ou du pied non dominant dans un bain d'eau froide en circulation à 8 °C (CORIO CD-900F Réfrigéré /circulateur de chauffage, Julabo, Allemagne) pendant une minute. Le stimulus test était la mesure du seuil de douleur au chaud (HPT). Ce stimulus test, conformément au protocole de CPM, a donc été à nouveau réalisé après le conditionnement, dans les mêmes conditions qu'initialement avec mesure de l'HPT sur l'avant-bras dominant [Figure 9].

L'effet CPM, reflet de l'activation des contrôles inhibiteurs descendants a été calculé comme la différence (exprimée en °C) entre les seuils de douleur au chaud (HPT) mesurés avant et après le stimulus conditionnant (calculé comme après - avant). Un effet CPM positif sera donc l'indicateur de l'activation des contrôles descendants tandis qu'un effet CPM négatif ou nul indiquera une absence d'activation de ces contrôles descendants centraux.

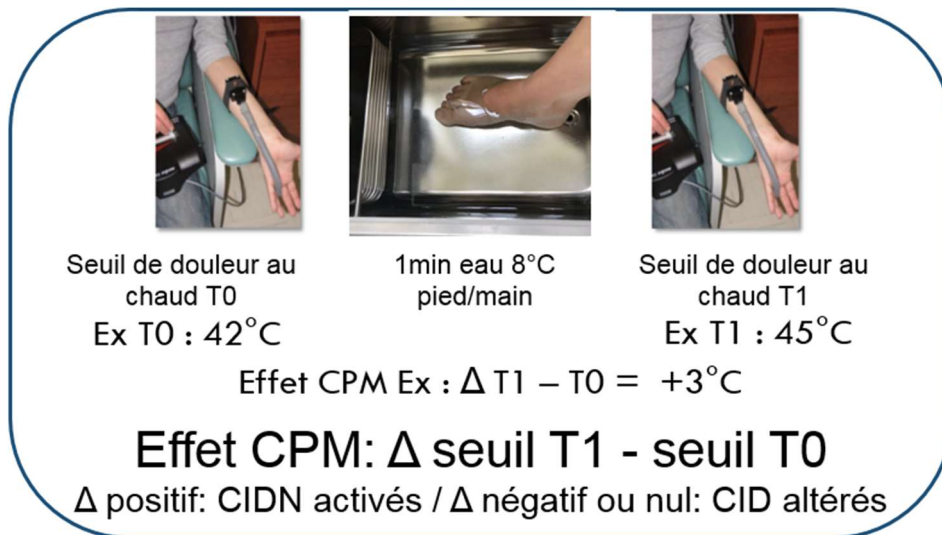


Figure 9 : Exemple de modulation conditionnée de la douleur (cas du conditionnement sur le pied)

#### 4.2.4 Analyses statistiques.

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type pour les variables continues ou en fréquences et pourcentages pour les variables catégorielles.

En l'absence de données préalablement disponibles dans la littérature ayant utilisé le protocole de CPM avec douleur au chaud comme stimulus test chez les patients atteints de PR ou de SpA, l'estimation du nombre de sujets nécessaires s'est basée sur une étude incluant 50 patients ayant une PR et 50 témoins dans laquelle la douleur à la pression a été utilisée comme stimulus de test pour le CPM (85). Ainsi, pour l'étude RAPID nous avons inclus, par analogie, 50 patients PR et 50 patients SpA soit 100 patients et un groupe témoin correspondant de 100 contrôles.

Le critère de jugement principal a été analysé par un test paramétrique de type *t* de Student après vérification d'une distribution normale des données.

Pour les critères secondaires, la différence entre les patients et les témoins ainsi que les associations entre les variables cliniques (durée de la maladie, activité élevée de la maladie [DAS-28 >5,1 ou ASDAS-CRP >3,2] vs maladie d'activité modérée, VS, CRP et score FiRST positif), et l'effet CPM ont été testées par modèles de régression linéaire systématiquement ajustés sur l'âge et le sexe compte tenu des résultats antérieurs montrant l'influence de l'âge et du sexe sur les résultats de l'effet CPM (98,99). Les corrélations entre l'effet CPM, les questionnaires psychométriques (CSi, HAD, ISI, PCS) ont été évaluées par calcul des coefficients de corrélation de Spearman.

De même, les corrélations entre la variation de l'effet CPM (entre l'inclusion et M6) et les données : réponse thérapeutique, activité du RIC à l'issue du suivi, satisfaction patient, PGIC et données cliniques à l'inclusion ; ont été testées par modèles de régression linéaire systématiquement ajustés sur l'âge et le sexe.

La comparaison des réponses aux questionnaires au cours du suivi a été réalisée par des test appariés paramétrique ou non selon la distribution des données

La comparaison des QST et de l'effet CPM selon la stratification sur les 3 critères de jugement a été réalisée par test paramétrique (*t* de Student) ou non paramétrique (Mann-Whitney) selon la distribution normale ou non des données.

Les tests ont été formulés de manière bilatérale avec un risque de première espèce alpha fixé à 5%.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc).



## 4.3 RESULTATS.

### 4.3.1 Visite d'inclusion, M0.

#### 4.3.1.1 Caractéristiques démographiques et cliniques.

Cent patients (50 avec PR active et 50 avec SpA active) et 100 contrôles appariés pour l'âge et le sexe ont été inclus dans notre étude RAPID. Les caractéristiques démographiques et cliniques des participants sont résumées dans le *Tableau 7*. Les femmes représentaient 59 % des participants dans les deux groupes. L'âge moyen était de 45,8 ans pour les patients et de 45,7 ans pour les témoins.

A l'inclusion, les différents scores de douleur et de dépression montraient que :

- 60 % des patients et 9 % des témoins avaient un score  $\geq 40$  pour la partie A du questionnaire CSi ;
- 30 % des patients et 18 % des témoins avaient un score d'HAD anxiété  $\geq 11$  ;
- 20 % des patients et 2 % des témoins avaient un score d'HAD dépression  $\geq 11$  ;
- 42 % des patients et 19 % des témoins souffraient d'insomnie modérée à sévère (score ISI : 15-28) ;
- 37 % des patients et 5 % des témoins avaient un score de catastrophisme (PCS)  $\geq 30$ .
- Un questionnaire FiRST positif (c'est-à-dire un score  $\geq 5$ ) était retrouvé chez 26 % des patients [*Tableau 7*].

Au regard des traitements reçus, chez les patients atteints de PR, la dose quotidienne moyenne de corticoïdes était de 4,29 mg ( $\pm 4$  mg), 68 % recevaient du méthotrexate, 10 % du léflunomide, 40 % des antalgiques non opioïdes quotidiens ou occasionnels et 10 % occasionnellement des opioïdes faibles. Pour les patients atteints de SpA, 14 % recevaient un csDMARD, comme le méthotrexate ou la sulfasalazine, 66 % des AINS, 24 % des antalgiques non opioïdes quotidiens ou occasionnels, 16 % occasionnellement des opioïdes faibles et 2 % occasionnellement des opioïdes forts.

Tableau 7 : Caractéristiques des patients et contrôles à l'inclusion.

<b>Caractéristiques</b>	<b>Patients, N=100</b>	<b>Contrôles, N=100</b>
Femmes, %	59	59
Age, années (moyenne ± écart-type)	45,8 ± 14,6	45,7 ± 15,8
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25 ± 4,9	23,9 ± 3,6
Intensité douleur, /10	5,7 ± 1,47	0,07 ± 0,3
HAD Anxiété, /21	8,2 ± 5,2	6,05 ± 4,02
HAD Dépression, /21	6,9 ± 4,4	3,2 ± 3,1
CSi partie A, /100	41,7 ± 17,7	21,02 ± 13,5
ISI, /28	12,9 ± 6,9	7,06 ± 5,9
PCS, /52	22,8 ± 13,3	8,2 ± 9,5
Ancienneté du rhumatisme, années	7,93 ± 7,96	
Evaluation de l'activité du rhumatisme, /10	6,53 ± 1,6	
VS, mm/heure	27,97 ± 21,35	
C-reactive proteine, mg/l	13,6 ± 22,6	
FiRST ≥ 5, %	26	
<b>Polyarthrite rhumatoïde n=50</b>		
DAS-28(VS)	4,97 ± 0,94	
HAQ, /3	1,04 ± 0,75	
Evaluation de l'activité du rhumatisme, /10	6,48 ± 1,7	
Corticoïdes, dose quotidienne moyenne en mg	4,29 ± 4	
csDMARDs, %	78	
Antalgiques non opioïdes (au moins un), %	40	
Paracétamol, %	30	
AINS, %	26	
Opioïdes « faibles », %	10	
Codéine, %	8	
Tramadol, %	2	
<b>Spondyloarthrite n=50</b>		
ASDAS-CRP	3,27 ± 0,86	
BASDAI, /10	5,30 ± 1,63	
BASFI, /10	4,07 ± 2,6	
Evaluation de l'activité du rhumatisme, /10	6,58 ± 1,6	
csDMARDs, %	14	
Antalgiques non opioïdes (au moins un), %	24	
Paracétamol, %	20	
AINS, %	66	
Néfopam, %	6	
Opioïdes « faibles », %	16	
Codéine, %	10	
Tramadol, %	4	
Opium, %	2	
Opioïdes « forts » (sulfate de morphine), %	2	

IMC : indice de masse corporelle ; HAD : Hospital Anxiety Depression Scale ; CSi : Central Sensitization Inventory ; ISI : Insomnia Severity Index ; PCS : Pain Catastrophizing Scale ; FiRST : Fibromyalgia Rapid Screening Tool ; DAS-28 : Disease Activity Score sur 28 articulations ; VS : vitesse de sédimentation ; HAQ : Health Assessment Questionnaire ; csDMARD : conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug ; ASDAS : Health Assessment Questionnaire Disability Index ; BASDAI : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ; BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien.

Variables quantitatives exprimées systématiquement en : moyenne  $\pm$  écart-type

#### 4.3.1.2 Seuils de douleur thermique.

Les seuils de détection thermique (chaleur et froid) de base mesurés sur l'avant-bras dominant n'étaient pas significativement différents entre les patients et les témoins :

- le seuil de douleur au chaud, utilisé comme stimulus test dans les protocoles CPM (cf. 4.2.3.2) était de 42,35°C ( $\pm$  3,68) pour les patients et de 41,54°C ( $\pm$  3,34) pour les contrôles.
- le seuil de douleur au froid était de 13,11°C ( $\pm$  10,04) pour les patients et de 13,28°C ( $\pm$  9,34) pour les contrôles.

Dans les deux cas, la différence n'était pas significative. [Figure 10]

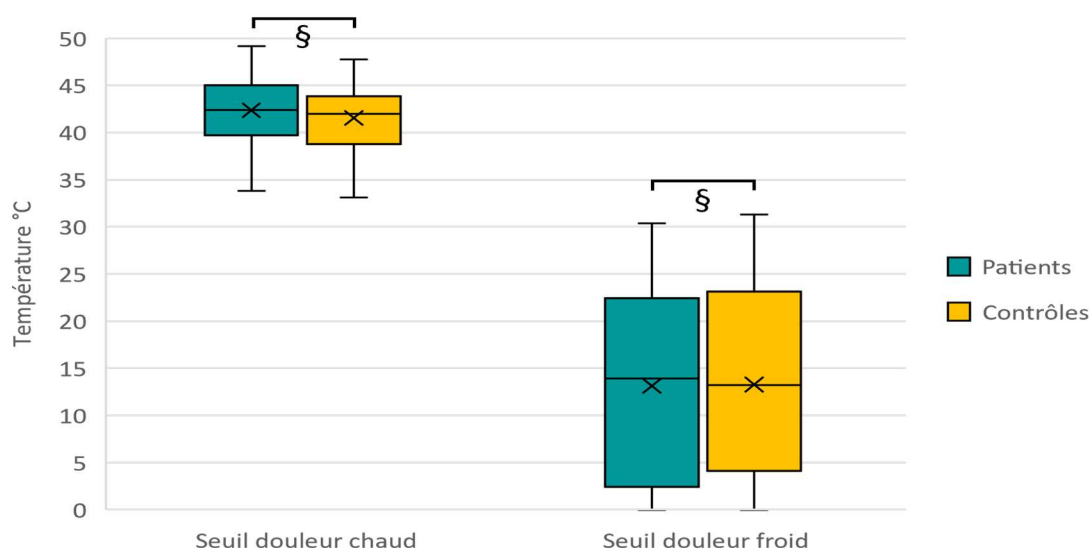


Figure 10 : Seuils de douleur au chaud et au froid chez les patients et les contrôles.

§ : NS

#### 4.3.1.3 Modulation conditionnée de la douleur (mesure de l'effet CPM).

Après application du stimulus conditionnant au pied, l'effet CPM moyen était similaire chez les patients PR  $0,22^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2,7$ ) et SpA  $0,27^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2,5$ ), mais était significativement plus faible ( $p < 0,001$ ) chez les patients que chez les contrôles  $2,79^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2,3$ ) [Figure 11].

De même, l'effet CPM moyen après l'application d'un stimulus conditionnant à la main non dominante, ne différait pas significativement entre les patients PR  $0,74^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2,4$ ) et SpA  $0,4^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 3,1$ ), mais était significativement ( $p < 0,001$ ) plus faible chez les patients que chez les témoins  $2,68^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2,1$ ) [Figure 11].

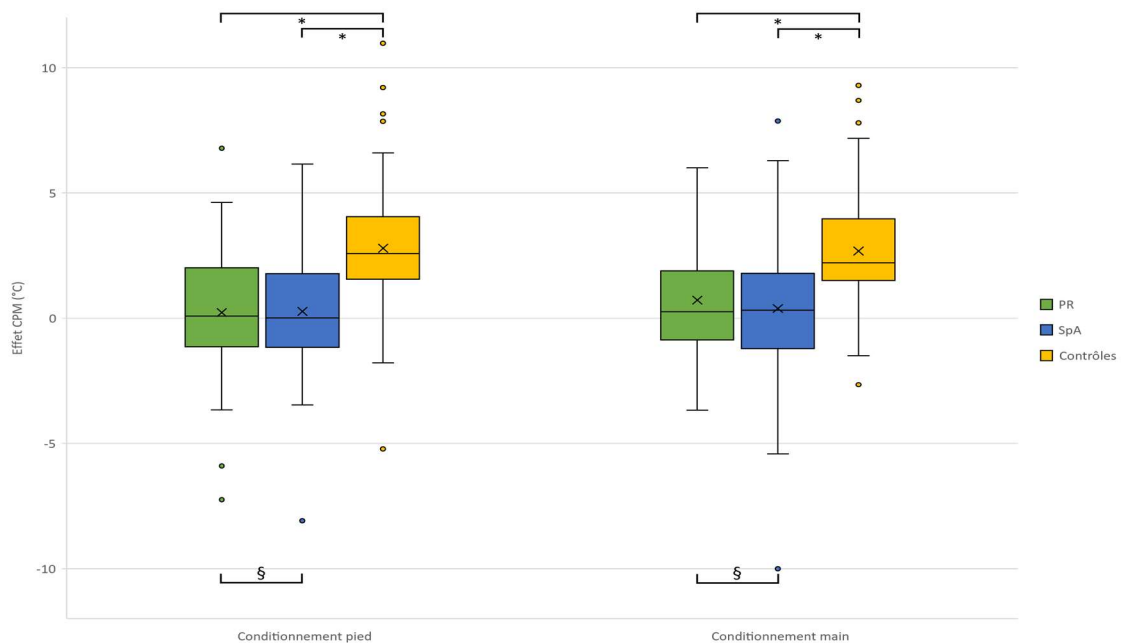


Figure 11 : Effet CPM selon les deux méthodes de conditionnement (pied ou main non dominante) chez les patients et les contrôles.

§ : NS ; \* :  $p < 0,001$

#### 4.3.1.3.1 Relations entre les effets CPM et les caractéristiques cliniques.

Dans les modèles de régression linéaire, l'intensité moyenne de la douleur était significativement corrélée à l'effet CPM avec conditionnement au pied non dominant (-0,40 [IC à 95 % -0,73 ; -0,06] p=0,022) ainsi qu'à l'effet CPM avec conditionnement à la main non dominante (-0,45 [95 % IC -0,79 ; -0,11] p=0,012).

D'autres facteurs, tels que la durée de la maladie, une activité forte du rhumatisme (DAS-28 > 5,1 ou ASDAS-CRP > 3,2), la VS, la CRP et le score FiRST, n'étaient pas significativement associés au CPM [Tableau 8].

Tableau 8 : Coefficients de régression linéaire des variables de la maladie sur l'effet CPM chez les patients, ajustés en fonction de l'âge et du sexe.

	CPM avec conditionnement au pied [95% CI]	CPM avec conditionnement à la main [95% CI]
Ancienneté du rhumatisme <sup>a</sup>	-0,04 [-0,10, +0,02], NS	-0,04 [-0,11, + 0,02], NS
Activité forte du rhumatisme <sup>b</sup>	-0,67 [-1,69, +0,35], NS	-0,15 [-1,21, +0,91], NS
VS	0,0002 [-0,02, +0,02], NS	0,008 [-0,01, +0,03], NS
CRP	-0,005 [-0,03, +0,02], NS	0,007 [-0,01, +0,03], NS
FiRST	-0,02 [-0,33, +0,29], NS	-0,08 [-0,39, +0,23], NS

*a* Le coefficient de régression décrit le changement d'effet CPM associé à un changement d'une unité dans la durée de la maladie, le niveau élevé d'activité de la maladie, la VS, la CRP ou le score du questionnaire FiRST.

*b* Activité forte du rhumatisme définie comme DAS-28(VS) > 5,1 or ASDAS-CRP > 3,5. CPM : conditioned pain modulation ; CI : confidence interval ; CRP : C-reactive protéine ; VS : Vitesse de sédimentation ; FiRST : Fibromyalgia Rapid Screening Tool.

Il n'y avait pas de corrélation entre les effets CPM et les questionnaires psychométriques ou le score CSI, à l'exception d'une faible corrélation entre le score CSI et l'effet CPM induit par le conditionnement au pied (r=0,23, p=0,02) [Tableau 9].

Tableau 9 : Coefficients de corrélation de Spearman pour les relations entre le CPM et d'autres variables.

CPM	Questionnaires psychométriques	CSi	HAD - A	HAD - D	ISI	PCS
	Conditionnement à la main	0,16 NS	0,05 NS	-0,01 NS	-0,05 NS	-0,05 NS
Conditionnement au pied	<b>0,23</b> <b>p=0,02</b>	0,07 NS	0,05 NS	-0,05 NS	-0,01 NS	

CPM : conditioned pain modulation ; CSi : Central Sensitization Inventory ; HAD : Hospital Anxiety Depression Scale ; A : anxiété ; D : dépression ; ISI : Insomnia Severity Index ; PCS : Pain Catastrophizing Scale.

Le score CSi était fortement corrélé positivement avec les scores des autres questionnaires : HAD anxiété, HAD dépression, insomnie et catastrophisme, chez les patients ( $p < 0,001$ ) [Tableau 10].

Tableau 10 : Coefficient de corrélation de Spearman pour les relations entre le CSi et les autres scores du questionnaire psychométrique.

	HAD - A	HAD - D	ISI	PCS
CSi	<b>0,69</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>0,64</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>0,62</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>0,56</b> <b>p&lt;0,001</b>

CSi : Central Sensitization Inventory ; HAD : Hospital Anxiety Depression Scale ; A : anxiété ; D : dépression ; ISI : Insomnia Severity Index ; PCS : Pain Catastrophizing Scale.

#### 4.3.2 Suivi prospectif.

Après l'inclusion des 100 patients (50 PR et 50 SpA), 13 patients n'ont pas débuté le traitement proposé par anti-TNF, 5 patients ont été perdus de vue et 1 patient a eu un changement de traitement par anti-TNF vers un autre bDMARD (non anti-TNF) pour intolérance avant la visite des 3 mois. Ainsi, ce sont 81 patients qui ont été réévalués à 3 mois, puis 3 patients ont été perdus de vue, 1 a retiré son

consentement et 3 patients ont changé de traitement anti-TNF avant la visite des 6 mois, au cours de laquelle ce sont 74 patients qui ont été réévalués (36 PR et 38 SpA) [Figure 12].

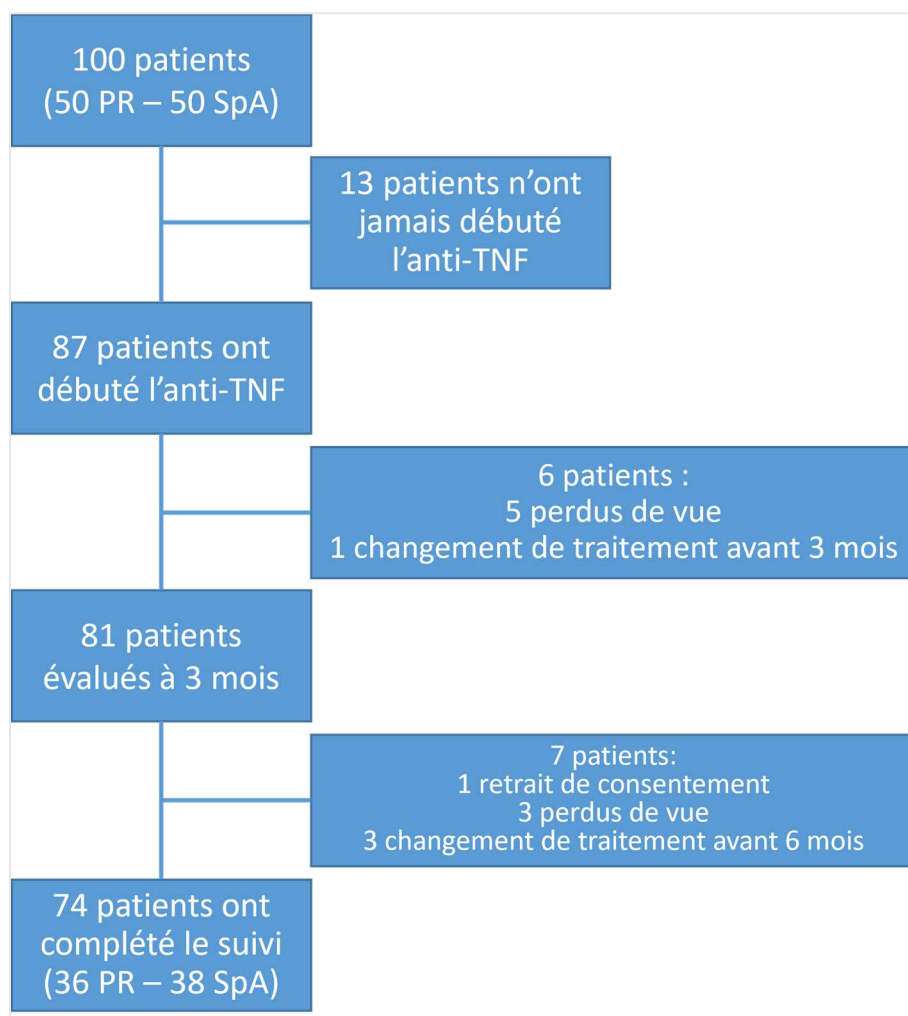


Figure 12 : Diagramme de suivi des patients inclus.

#### 4.3.2.1 Caractéristiques cliniques au cours du suivi.

##### 4.3.2.1.1 Réponse thérapeutique et activité clinique.

Au cours du suivi, à 3 mois, 16 patients PR et 10 patients SpA ont obtenu une réponse bonne ou majeure et 9 patients PR et 13 patients

SpA ont obtenu une réponse modérée ou importante. Au total, 25 patients (/81 ; 30,9%) sont en non réponse thérapeutique après 3 mois d'introduction de l'anti-TNF.

A l'issue du suivi (6 mois de traitement par anti-TNF), 40 patients sont en bonne réponse EULAR (PR)/réponse majeure ASDAS (SpA), 19 patients ont une réponse modérée EULAR (PR)/réponse importante ASDAS (SpA) et 15 patients (/74 ; 20,3%) sont en non réponse thérapeutique [Figure 13].

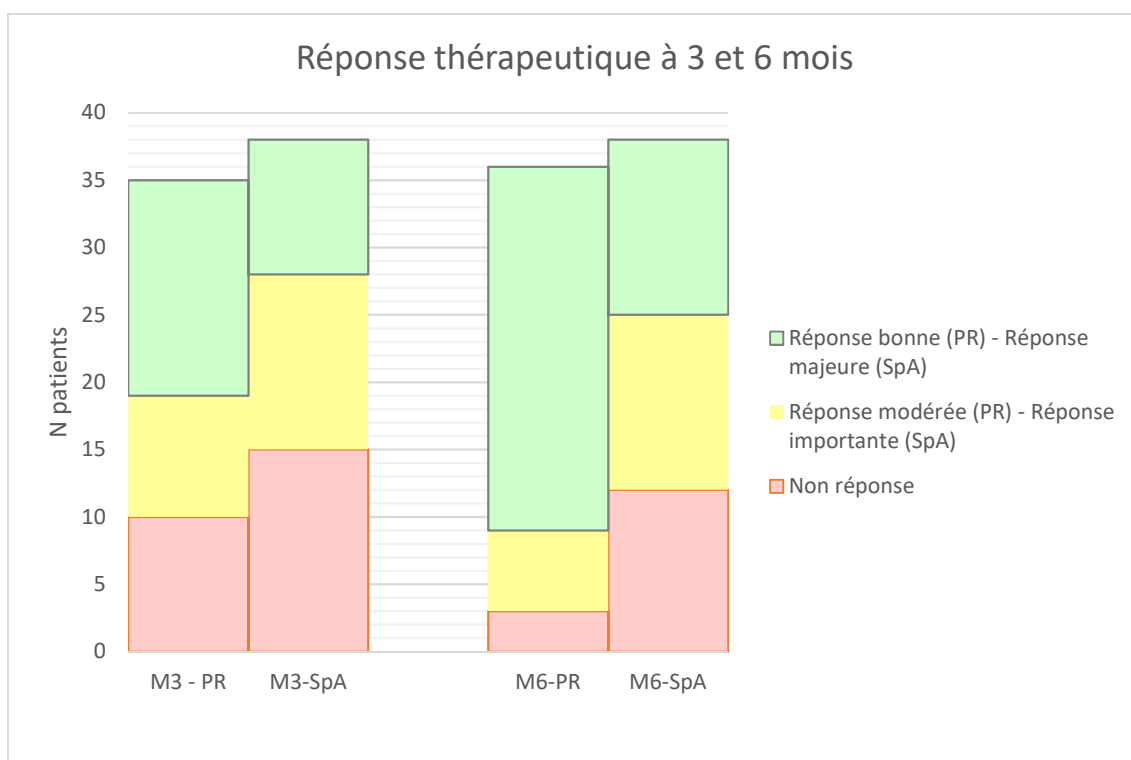


Figure 13 : Réponse thérapeutique à 3 et 6 mois de suivi selon le type de rhumatisme.

L'activité du rhumatisme à 3 et 6 mois montre une évolution favorable pour les patients PR et SpA. A 3 mois, 43 patients (/81 patients ; 53,1%) sont en maladie inactive ou de faible activité (low disease activity).



A 6 mois, 51 patients (/74 patients ; 69,9%) sont en maladie inactive ou de faible activité. A la fin du suivi, 4 patients (/74 patients ; 5,4%) ont une maladie avec une activité forte (PR) – très forte (SpA) [Figure 14 et Figure 15].

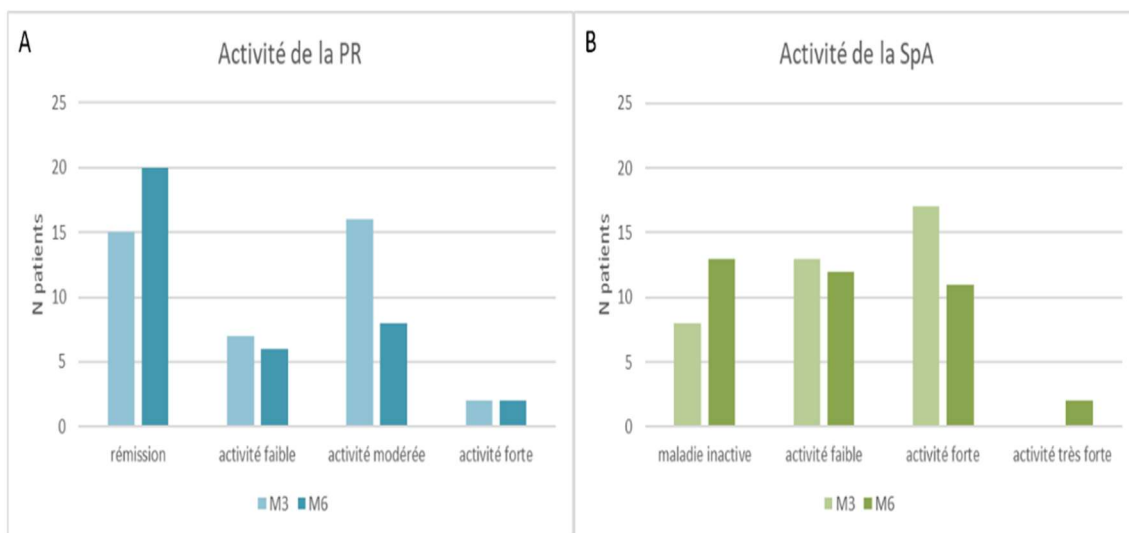


Figure 14 : Activité du rhumatisme à 3 et 6 mois de suivi. A : Polyarthrite rhumatoïde (PR) ; B : Spondyloarthrite (SpA).

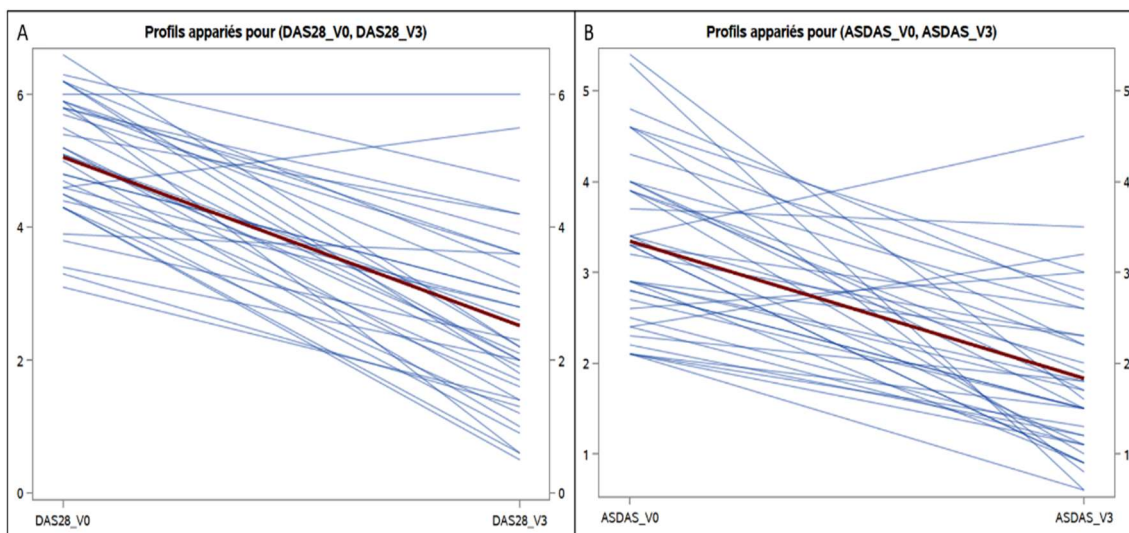


Figure 15 : Variations appariées des scores d'activité entre 0 et 6 mois. A : Polyarthrite rhumatoïde ; B : Spondyloarthrite.

#### 4.3.2.1.2 Evolution des questionnaires psychométriques.

Au total, 87 patients ont initié un traitement par anti-TNF et 74 ont été suivis sur 6 mois. Au cours de ce suivi, on note une amélioration des scores moyens de l'ensemble des questionnaires d'impact fonctionnel et d'intensité de la douleur, et des questionnaires psychométriques [Tableau 11]. L'amélioration de l'ensemble de ces scores est significative entre 0 et 6 mois sauf pour l'échelle HAD-Anxiété. La variation individuelle de l'intensité douloureuse est représentée sur la Figure 16.

Tableau 11 : Résultats des questionnaires algo-fonctionnels et psychométriques au cours du suivi.

	Inclusion (moy ±ET)	6 mois (moy ±ET)	Variation 0-6 mois
Impact fonctionnel			
HAQ, /3	1,1 ± 0,8	0,6 ± 0,8	p<.0001
BASFI, /10	4,2 ± 2,6	1,9 ± 1,9	p<.0001
QCD, Intensité de la douleur en général, /10	5,7 ± 1,4	2,9 ± 2,5	p<.0001
HAD-Anxiété, /21	8,5 ± 5,4	7,6 ± 5	NS
HAD-Dépression, /21	7,2 ± 4,5	5,6 ± 4,2	p=.0009
ISI, /28	12,9 ± 7,1	9,8 ± 7	p<.0001
PCS, /52	23,3 ± 13,9	16,1 ± 14,5	p<.0001

QCD : Questionnaire Concis de la Douleur ; HAD : Hospital Anxiety Depression Scale ; A : anxiété ; D : dépression ; ISI : Insomnia Severity Index ; PCS : Pain Catastrophizing Scale ; moy : moyenne ; ET : écart type

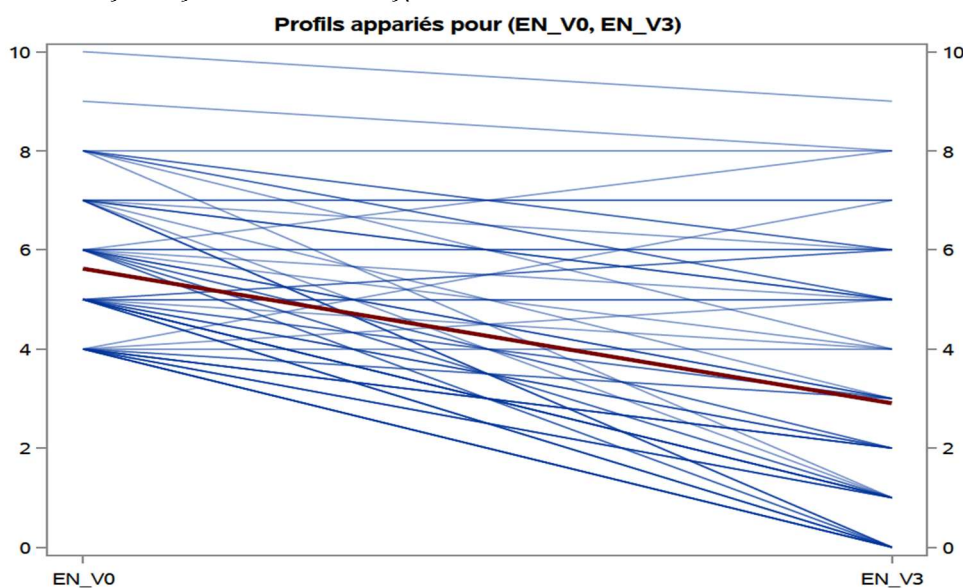


Figure 16 : Variations appariées de l'intensité douloureuse moyenne entre 0 et 6 mois.

Après 3 et 6 mois de suivi, l'efficacité moyenne du traitement par anti-TNF estimée par les patients sur une échelle de Lickert, ([0] : pas d'efficacité à [10] : efficacité totale) est respectivement de 7,0 ( $\pm$  2,7) et 7,3 ( $\pm$  2,5) sur 10 [Figure 17].

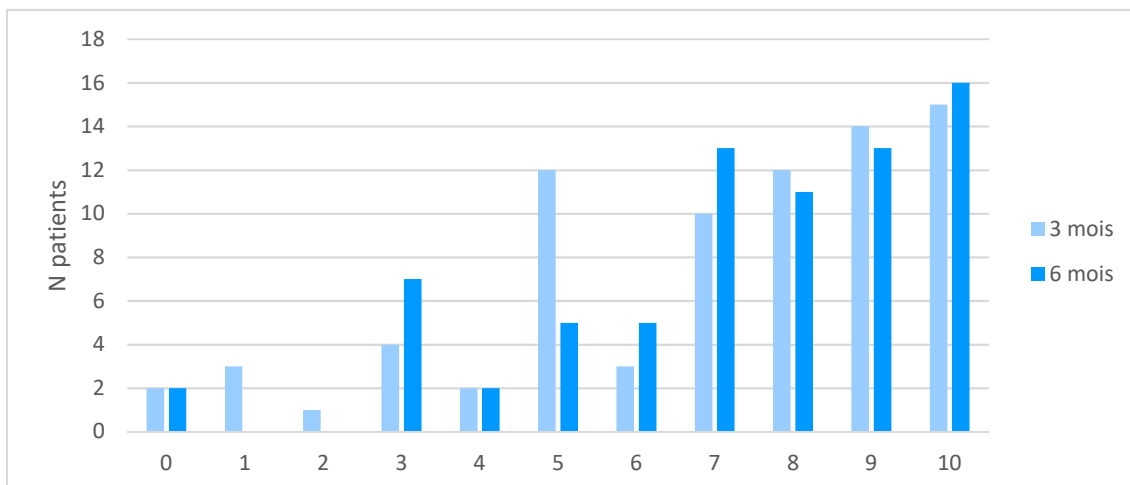


Figure 17 : Efficacité du traitement par anti-TNF estimée par les patients à 3 et 6 mois de suivi.

Concernant la satisfaction du traitement (estimée par les patients, sur une échelle de Lickert, ([0] : non satisfait du traitement à [10] : totalement satisfait du traitement), elle est en moyenne à 7,2/10 ( $\pm$ 2,5) après 6 mois de traitement [Figure 18].

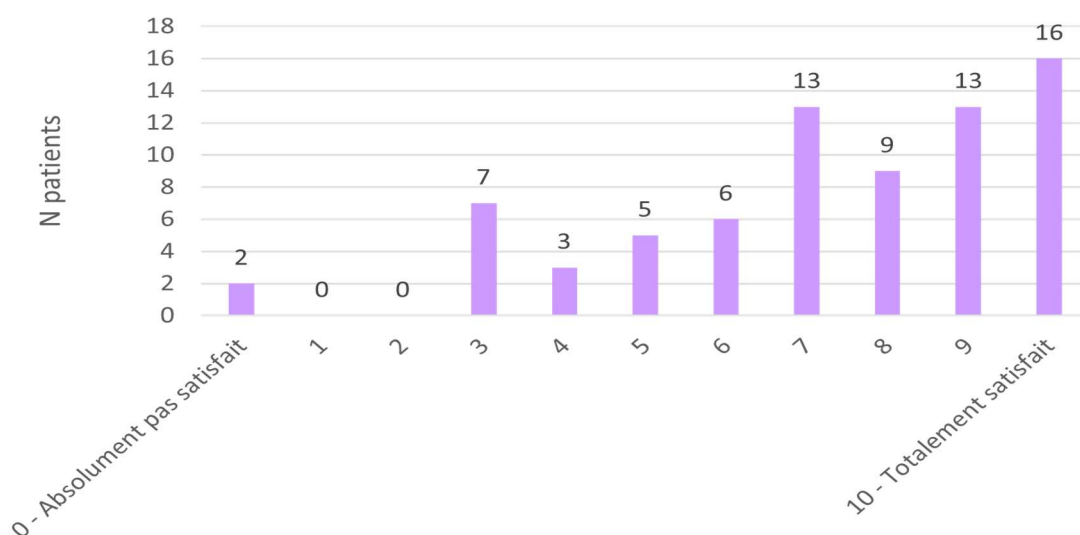
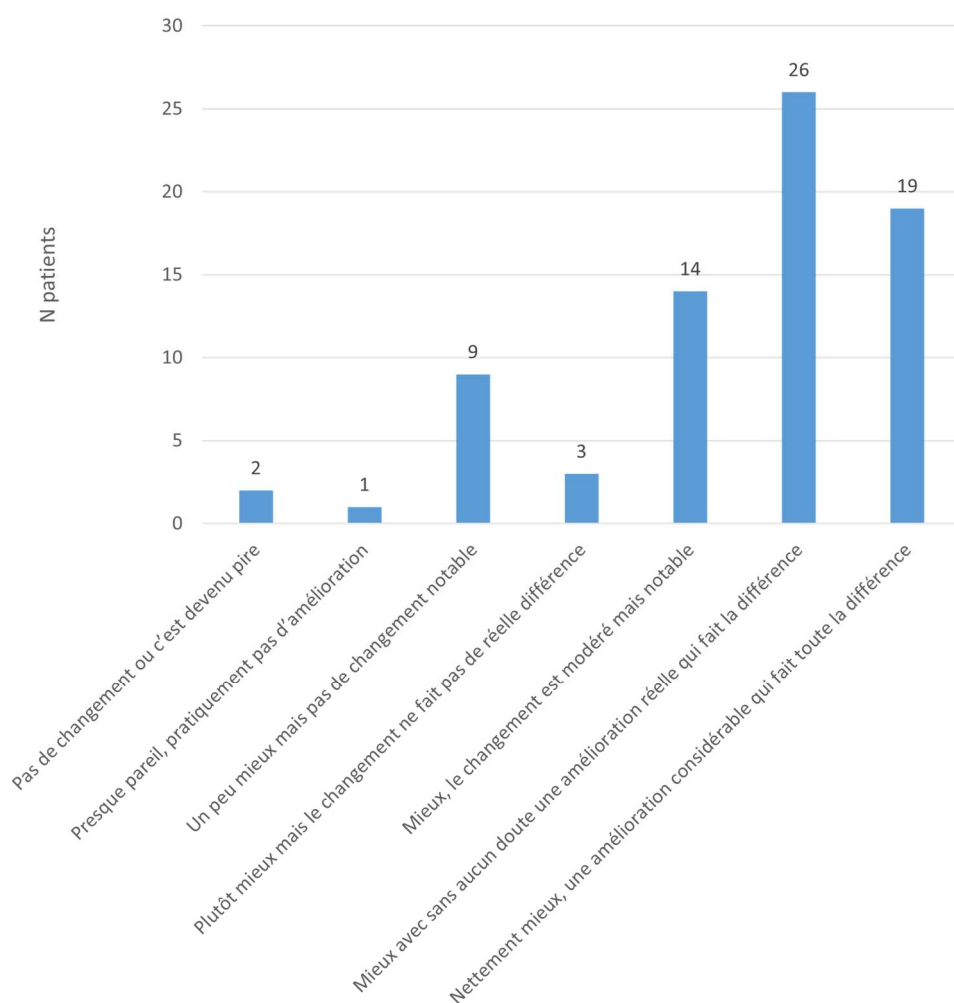


Figure 18 : Satisfaction du traitement à 6 mois de l'introduction de l'anti-TNF, évaluée par le patient.

Les patients ont aussi rempli une échelle d'impression de changement en 6 niveaux ([1] : Pas de changement ou aggravation à [7] : Nettement mieux). Après 3 mois de traitement, 44 patients (50,6%) estiment être « Mieux avec sans aucun doute un changement » à « Nettement mieux ». A l'issue du suivi de 6 mois, 45 patients (51,7%) sont « Mieux avec sans aucun doute un changement » à « Nettement mieux ». La répartition de l'ensemble des patients aux deux visites de suivi est décrite dans la *Figure 19*.



*Figure 19 : Echelle d'impression de changement évaluée par le patient à 6 mois de l'introduction du traitement par anti-TNF.*

#### 4.3.2.2 Seuils de douleur thermique au cours du suivi.

Le seuil de douleur au chaud, utilisé comme stimulus test dans le protocole CPM (cf. 4.2.3.2) était de 42,35°C ( $\pm$  3,68) à T0 puis à 41,89°C ( $\pm$  3,65) à 3 mois et à 42,17°C ( $\pm$  3,67) à 6 mois [Figure 20]. Il n'y a pas de variation significative au cours du suivi.

Le seuil de douleur au froid était de 13,11°C ( $\pm$  10,04) pour les patients à l'inclusion puis à 13,47°C ( $\pm$  9,31) à 3 mois et à 12,87°C ( $\pm$  9,45) à la fin du suivi à 6 mois [Figure 20]. Il n'y a pas de variation significative au cours du suivi.

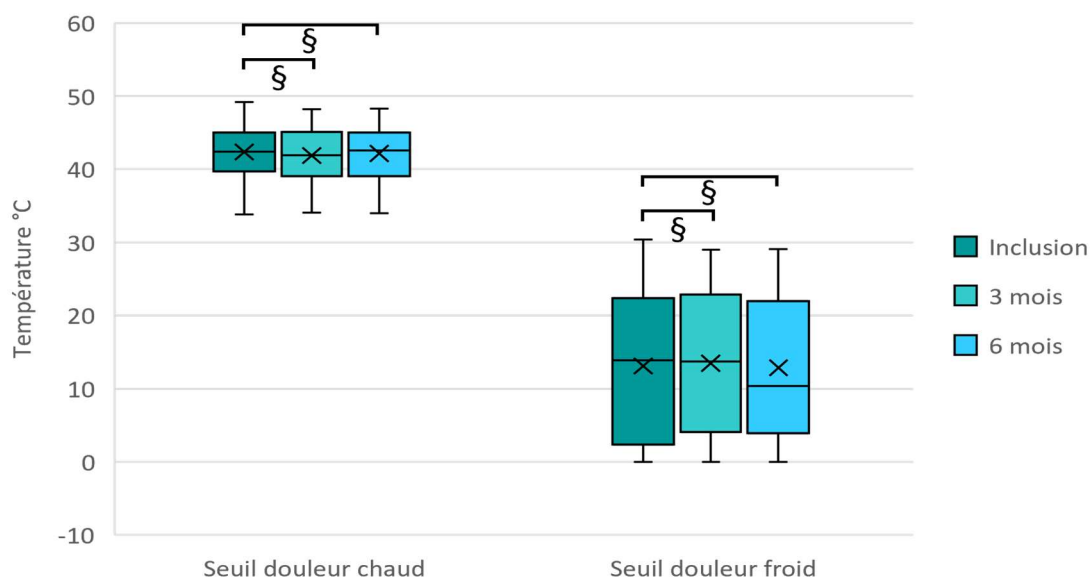


Figure 20 : Evolution des seuils de douleur au chaud et au froid dans le groupe patients, au cours du suivi.

N=100 patients à l'inclusion, N=81 patients à 3 mois et N=74 patients à 6 mois

§ : NS

#### 4.3.2.3 Modulation conditionnée de la douleur au cours du suivi.

Les contrôles inhibiteurs descendants ont été réévalués au cours du suivi, à la visite des 3 mois et à la visite des 6 mois.

Au cours du suivi il est observé une amélioration de l'effet CPM chez les patients. Cette amélioration est observée que le stimulus conditionnant soit appliqué au pied ou à la main. L'effet CPM moyen à l'inclusion était de  $0,25^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2,57$ ) puis de  $2,64^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2,12$ ) à 3 mois et de  $2,96^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2,50$ ) à 6 mois. Cette variation est significative entre les données à T0 et à 3 et 6 mois ( $p < 0.0001$ ) mais la variation entre 3 et 6 mois est non significative [Figure 21].

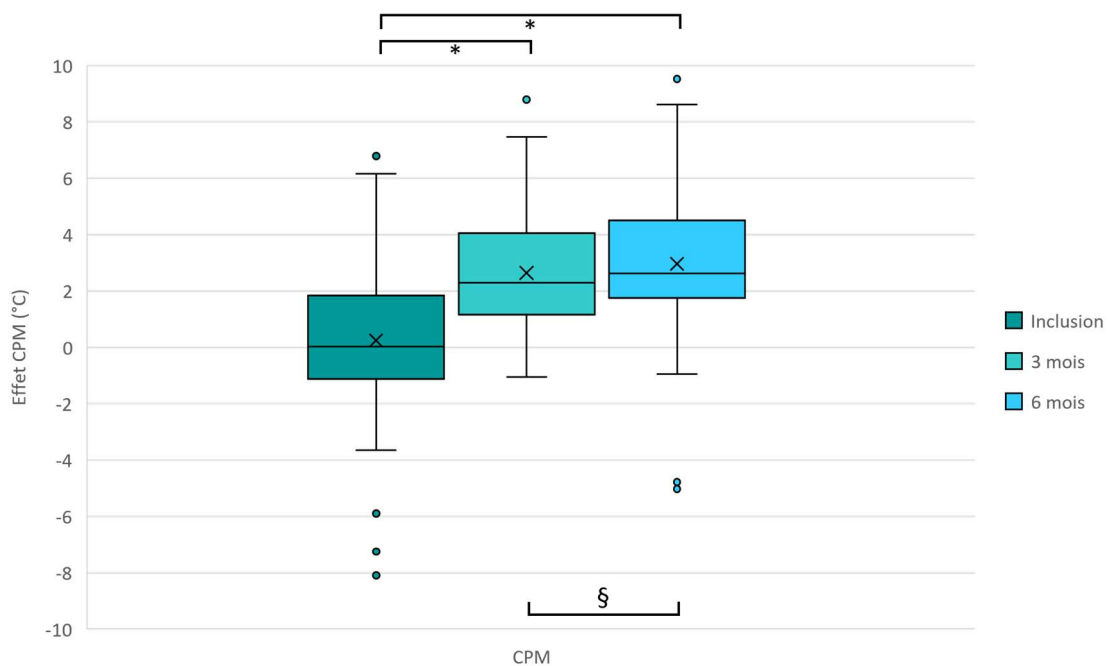


Figure 21 : Evolution de l'effet CPM au cours du suivi.

§ :  $p = \text{NS}$  ; \* :  $p < 0.0001$

La variation de l'effet CPM au cours du suivi est significativement corrélée à la variation des intensités douloureuses du Questionnaire Concis de la Douleur (QCD) [Tableau 12].

Tableau 12 : Coefficients de corrélation de Spearman entre la variation de l'effet CPM durant le suivi et la variation de l'intensité douloureuse.

Variation de la douleur M0-M6 sur le QCD	Δ douleur en ce moment	Δ douleur la plus intense	Δ douleur la plus faible	Δ douleur en général
Variation de l'effet CPM M0-M6				
Δ effet CPM	0,39 p=0,0005	0,38 p=0,0007	0,24 p=0,04	0,47 p<.0001

En revanche, aux deux temps du suivi, l'effet CPM n'est jamais corrélé aux questionnaires psychométriques, comme cela était le cas à l'inclusion [Tableau 13].

Tableau 13 : Coefficients de corrélation de Spearman pour les relations entre l'effet CPM et les questionnaires psychométriques.

Questionnaires	HAD - A	HAD - D	ISI	PCS
Effet CPM				
Effet CPM M3	-0,10 NS	-0,000 NS	-0,04 NS	-0,02 NS
Effet CPM M6	-0,17 NS	-0,13 NS	-0,17 NS	-0,14 NS

CPM : conditioned pain modulation ; HAD : Hospital Anxiety Depression Scale ; A : anxiété ; D : dépression ; ISI : Insomnia Severity Index ; PCS : Pain Catastrophizing Scale.

Enfin la variation de l'effet CPM n'est corrélée à aucun des éléments du suivi clinique :

- réponse thérapeutique Euler/ASAS :

variation moyenne de l'effet CPM entre M0 et M6 : réponse bonne/majeure 3,25 [IC 95% 2,31 – 4,19] ; réponse

modérée/importante 2,80 [IC 95% 1,43 – 4,16] et non réponse 1,84 [IC 95% 0,29 – 3,38] (p=0,30)

- activité du rhumatisme à M6 :

variation moyenne de l'effet CPM entre M0 et M6 : rémission/activité faible 3,29 [IC 95% 2,47 – 4,11] ; activité modérée/sévère 1,87 [IC 95% 0,64 – 3,09] (p=0,06)

- PGIC

variation moyenne de l'effet CPM entre M0 et M6 : PGIC 4 à 7 (Plutôt mieux à Nettement mieux) 2,99 [IC 95% 2,24 – 3,75] vs PGIC 1 à 3 (Pas de changement à Un peu mieux) 2,09 [IC 95% 0,32 – 3,85] (p=0,35)

- satisfaction patient

variation moyenne de l'effet CPM entre M0 et M6 : forte satisfaction du traitement (de 7 à 10/10) 3,08 [IC 95% 2,29 – 3,87] vs satisfaction du traitement modérée à nulle (de 0 à 6/10) 2,08 [IC 95% 0,62 – 3,54] (p=0,24)

- ni à aucun paramètre à l'inclusion [Tableau 14].

Tableau 14 : Coefficients de régression linéaire des variables de la maladie sur la variation de l'effet CPM entre M0 et M6 chez les patients, ajustés en fonction de l'âge et du sexe.

	Variation de l'effet CPM M0M6 [IC 95%]
QCD, Douleur en général M0	0,36 [-0,11 – 0,83] NS
QCD, Douleur actuellement M0	0,38 [-0,012 – 0,772] NS
QCD, Pire douleur M0	0,36 [-0,032 – 0,752] NS
QCD, Douleur moins intense M0	0,11 [-0,184 – 0,404] NS
Durée du RIC M0	0,04 [-0,058 – 0,138] NS
FiRST M0	-0,09 [-0,5016 – 0,3216] NS
HPT M0	-0,15 [-0,346 – 0,046] NS
CPT M0	0,06 [0,0012 – 0,1188] NS
CSi M0	-0,04 [-0,0792 – 0,0008] NS
HAD-A M0	-0,08 [-0,2172 – 0,0572] NS
HAD-D M0	0,02 [-0,1368 – 0,1768] NS
ISI M0	-0,02 [-0,118 – 0,078] NS
PCS M0	-0,01 [-0,0688 – 0,0488] NS

QCD : Questionnaire concis de la douleur ; RIC : rhumatisme inflammatoire chronique ; FiRST : Fibromyalgia Rapid Screening Tool ; HPT : seuil de douleur au chaud ; CPT : seuil de douleur au froid ; CSi : Central Sensitization Inventory ; HAD : Hospital Anxiety Depression Scale ; A : anxiété ; D : dépression ; ISI : Insomnia Severity Index ; PCS : Pain Catastrophizing Scale.



#### 4.3.2.3.1 Corrélation de l'effet CPM aux critères de jugement.

A l'issue du suivi, selon les 3 critères de jugement retenus (cf. 4.1.2), les patients ont donc été stratifiés selon

- la réponse thérapeutique : bonne (PR) – majeure (SpA) *versus* autres réponses
- l'activité résiduelle du rhumatisme : rémission et faible activité *versus* autres niveaux d'activité
- la douleur « en général » du QCD :  $\leq 3/10$  *versus*  $> 3/10$

La répartition des patients est détaillée dans le tableau de contingence [Tableau 15] et dans la Figure 22.

Tableau 15 : Tableau de contingence des patients à l'issue des 6 mois de suivi selon les 3 critères de stratification.

Activité du rhumatisme	Réponse thérapeutique	Douleur en général	Fréquence	%
Rem/LDA	Nulle/Modérée	$\leq 3/10$	13	17,57
Rem/LDA	Nulle/Modérée	$> 3/10$	1	1,35
Rem/LDA	Bonne/Majeure	$\leq 3/10$	29	39,19
Rem/LDA	Bonne/Majeure	$> 3/10$	8	10,81
Modérée/Sévère	Nulle/Modérée	$\leq 3/10$	4	5,41
Modérée/Sévère	Nulle/Modérée	$> 3/10$	16	21,62
Modérée/Sévère	Bonne/Majeure	$\leq 3/10$	1	1,35
Modérée/Sévère	Bonne/Majeure	$> 3/10$	2	2,70

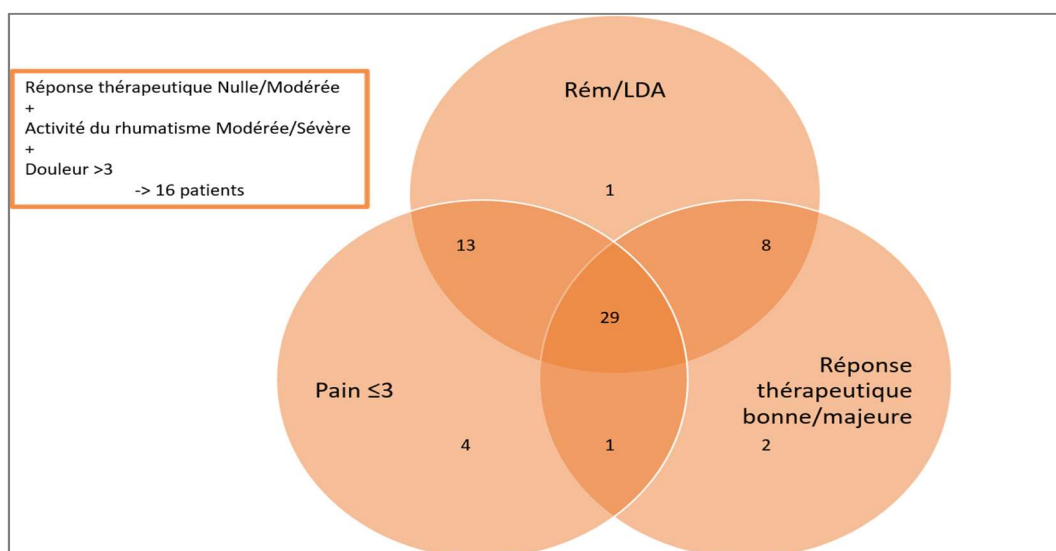


Figure 22 : Diagramme de Venne montrant la répartition des patients selon les critères de stratification. Rem : rémission ; LDA : activité faible

A l'issue du suivi, l'effet CPM était significativement plus élevé chez les patients sans douleur résiduelle (douleur en général  $\leq 3/10$ ) (n=47 patients) comparativement aux patients ayant une douleur résiduelle (douleur en général  $>3/10$ ) (n=27 patients) :  $3,25^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2,68$ ) vs  $2,47^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2,11$ ) ( $p=0,046$ ). Il n'y a pas de différence significative des seuils de douleur au chaud et au froid entre ces deux groupes, respectivement pour l'HPT  $42,12^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 3,67$ ) vs  $42,26^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 3,74$ ) ( $p=NS$ ) et pour le CPT  $12,77^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 9,49$ ) vs  $13,04^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 9,54$ ) ( $p=NS$ ) [Figure 23].

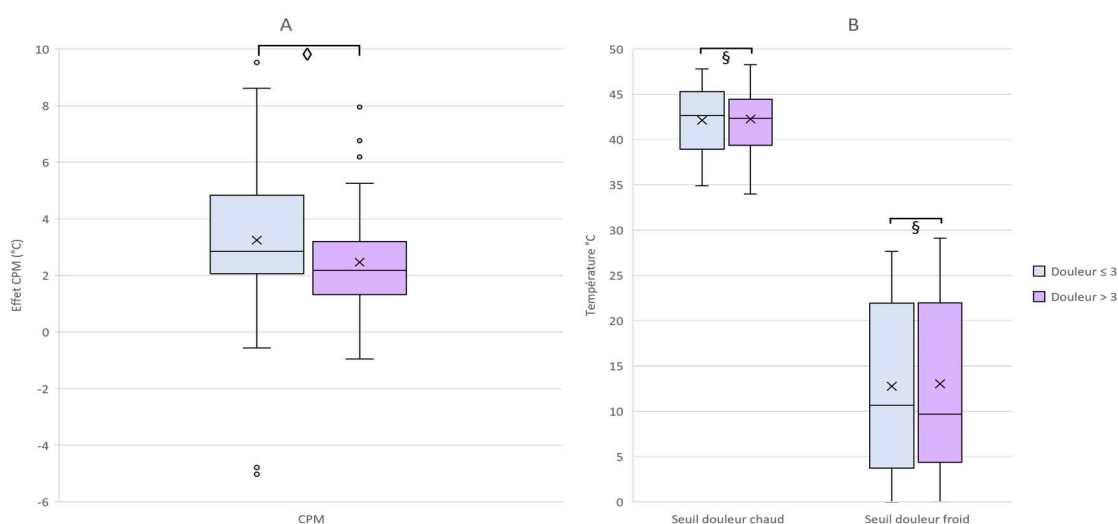


Figure 23 : Comparaison de l'effet CPM (A) et des seuils de douleur au chaud et au froid (B) à 6 mois, selon la persistance ou non d'une douleur.

◇  $p=0,046$  ; § :  $p=NS$

L'effet CPM moyen à 6 mois était aussi significativement plus élevé chez les patients ayant atteint la rémission ou une faible activité de leur rhumatisme (n=51 patients) comparé aux patients ayant une activité inflammatoire résiduelle (n=23 patients) :  $3,31^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2,68$ ) vs  $2,18^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 1,87$ ) ( $p=0,018$ ). Il n'y avait pas de différence significative du seuil de douleur au chaud et au froid entre les patients avec ou sans activité résiduelle : respectivement pour l'HPT  $41,97^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 3,71$ ) vs  $42,63^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 3,67$ ) ( $p=NS$ ) et pour le CPT  $11,83^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 9,76$ ) vs  $13,33^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 9,36$ ) ( $p=NS$ ) [Figure 24].

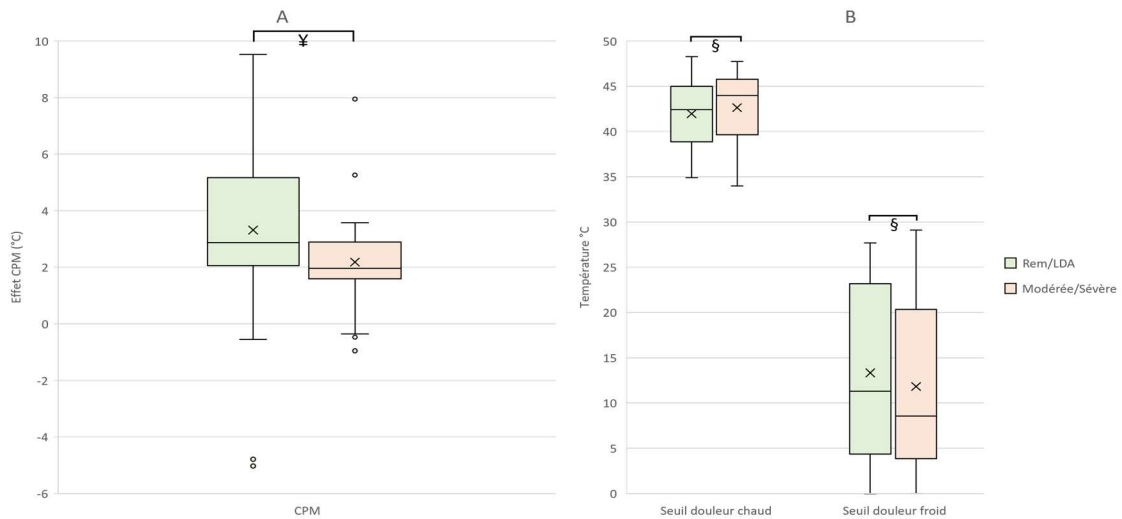


Figure 24 : Comparaison de l'effet CPM (A) et des seuils de douleur au chaud et au froid (B) à 6 mois, selon la persistance ou non d'une activité du rhumatisme.  
 ¶  $p=0,018$  ; § :  $p=NS$

Il n'y a pas de différence significative de l'effet CPM chez les patients ayant eu une bonne réponse thérapeutique/réponse majeure (n=40 patients) en comparaison avec les patients ayant eu une réponse modérée ou nulle (n=34 patients) :  $3,05^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2,72$ ) vs  $2,85^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2,24$ ). Les seuils de douleur au chaud et au froid n'étaient pas significativement différents entre ces deux groupes [Figure 25].

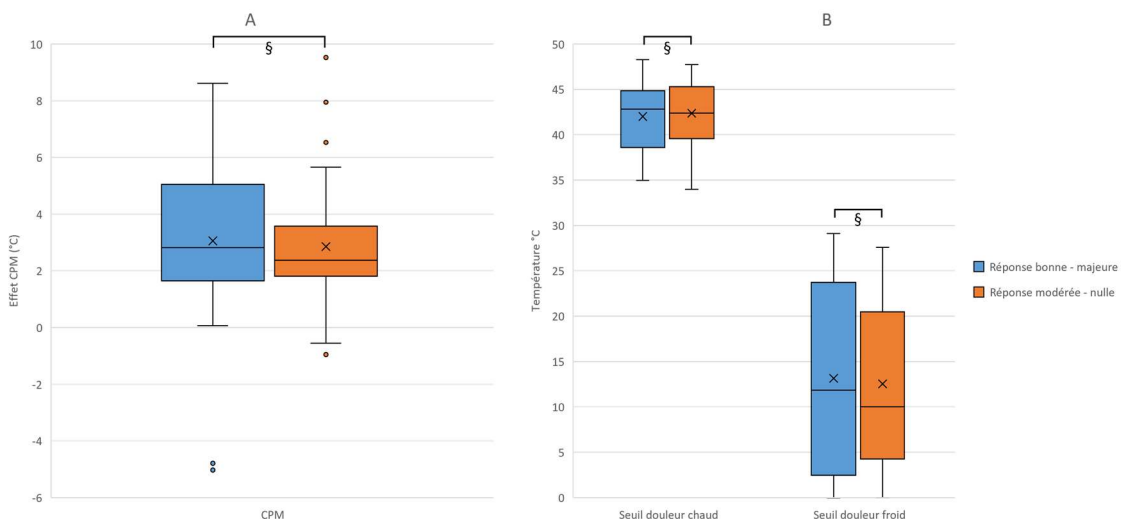


Figure 25 : Comparaison de l'effet CPM (A) et des seuils de douleur au chaud et au froid (B) à 6 mois, selon la réponse thérapeutique.  
 § :  $p=NS$

#### 4.3.2.3.2 Prédiction d'atteinte de l'un des critères de jugement.

Une analyse multivariée utilisant 3 modèles de régression a été réalisée afin de prédire l'atteinte de chacun des 3 critères de jugement (cf. 4.3.2.3.1) : rémission/faible activité, réponse thérapeutique bonne/majeure et douleur  $\leq 3/10$ . Les variables intégrées dans les modèles ont été testées en 3 étapes : paquet variables démographiques puis paquet variables des données cliniques, questionnaires et effet CPM à l'inclusion et enfin paquet des données d'efficacité, satisfaction et effet CPM à 3 mois.

Dans le modèle d'atteinte d'une rémission/faible activité à 6 mois, l'effet CPM atteint à 3 mois et la variation d'effet CPM entre 0 et 3 mois étaient 2 facteurs prédictifs d'atteinte de la rémission/faible activité du rhumatisme après 6 mois de traitement par anti-TNF respectivement : OR 1,50 [IC 95% : 1,02-2,20] ( $p=0,039$ ) et OR 1,26 [IC 95% : 1,00-1,59] ( $p=0,049$ ).

Aucun élément n'est ressorti comme prédictif d'une réponse thérapeutique bonne/majeure ou comme prédictif d'une absence de douleur résiduelle à la fin du suivi.

## **5 DISCUSSION.**

---

Les résultats de ce travail semblent confirmer une réduction des contrôles inhibiteurs descendants chez les patients souffrant de rhumatisme inflammatoire actif et montrent un effet du traitement anti-TNF alpha sur cette altération de la modulation descendante.

### **5.1 USAGE DES TESTS SENSORIELS QUANTIFIES THERMIQUES CHEZ LES PATIENTS AYANT UN RHUMATISME INFLAMMATOIRE.**

Les altérations de la modulation descendante contribuent au développement et au maintien de la Sensibilisation Centrale (SC) dans la moelle épinière, qui joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la douleur chronique dans de multiples présentations cliniques (98). Cette action est complémentaire des processus inflammatoires périphériques impliqués dans l'initiation de la SC (111). L'une des conséquences cliniques de la SC est le développement d'une hyperalgésie/allodynie généralisée. Plusieurs études utilisant les QST ont rapporté des diminutions des seuils de douleur chez les patients PR et SpA (73–77,85,94), bien que des résultats contradictoires aient également été rapportés (25,85). La plupart des études faisant état d'une diminution des seuils de douleur au niveau des articulations et des sites non articulaires, suggérant une hyperalgésie généralisée, étaient basées sur un modèle de seuil de douleur à la pression (73–81,83,84), ou, plus rarement, sur des seuils de douleurs thermique (25,76,81,95). Nos résultats en revanche montrent que les seuils de douleur à la chaleur et au froid mesurés au niveau d'un site non articulaire ne diffèrent pas entre les patients et les témoins. Cette observation, qui n'est pas en faveur d'une hyperalgésie généralisée chez nos patients et qui diverge apparemment avec les résultats précédents, peut être liée à la modalité de mesure du seuil de douleur

(stimulus thermique vs stimulus pression) ainsi qu'à l'absence de comparaisons entre sites articulaires et sites non articulaires chez nos patients.

L'étude longitudinale RAPID des seuils de douleur thermique montre qu'il n'y a pas de modification significative de ces seuils au cours du temps. Dès l'inclusion, les patients avaient des seuils de douleur au chaud et au froid identiques à ceux des témoins appariés en âge et en sexe. Il n'était donc pas attendu que ces seuils soient modifiés lors du suivi longitudinal. Globalement, ces résultats tendent à réfuter l'idée d'allodynie thermique chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique. Cependant, il reste difficile d'expliquer pourquoi la sensibilisation centrale, que l'on pense caractérisée par une augmentation générale de l'excitabilité des neurones nociceptifs (58), serait sélective des stimuli mécaniques. Une autre limite de notre étude liée à la SC est l'absence d'évaluation de la sommation temporelle (ST), qui est également considérée comme un bon indice clinique de sensibilisation centrale (112).

D'autres études sont nécessaires pour étudier plus avant le rôle de la sensibilisation centrale dans les rhumatismes inflammatoires. Idéalement, ces études devraient combiner des mesures des seuils de douleur mécanique et thermique aux articulations et aux sites non articulaires, ainsi que des évaluations de ST et de CPM.

## **5.2 ALTERATIONS DES VOIES DE LA DOULEUR CHEZ LES PATIENTS AYANT UN RHUMATISME INFLAMMATOIRE ACTIF.**

Les résultats de l'étude RAPID montrent une diminution significative de l'effet CPM chez les patients atteints de PR et de SpA avec un rhumatisme actif, ne recevant pas de traitement de fond de type biologique ou synthétique ciblé, suggérant des altérations de la modulation endogène de la douleur. La diminution de l'effet CPM était

corrélée à l'intensité moyenne de la douleur, mais pas à une activité sévère de la maladie ni à l'inflammation biologique, suggérant un rôle spécifique des mécanismes centraux dans la physiopathologie de la douleur chronique chez ces patients, indépendamment de l'inflammation.

### 5.2.1 PR et SpA : atteinte identique des contrôles inhibiteurs descendants.

Les résultats de l'étude RAPID confirment et complètent les résultats rapportés par Lee et coll. (85) dans une étude de cohorte plus importante de 58 patients ayant une PR. Cette étude a utilisé le même stimulus conditionnant (immersion d'une extrémité dans de l'eau froide) et un stimulus test à type de seuil de douleur à la pression. Dans cette cohorte, comme dans la cohorte RAPID, il est retrouvé une diminution significative de l'effet inhibiteur descendant par rapport aux témoins. Cependant, d'autres études n'ont trouvé aucune différence significative dans les effets du CPM entre les patients atteints de PR et les témoins. Leffler et coll. (81) n'ont pas retrouvé de différence des effets inhibiteurs de stimuli nocifs hétérotopiques (douleur au froid) sur le seuil de douleur à la pression (PPT) entre des témoins et un groupe de 21 patients atteints de PR d'évolution récente (< 1 an) ou d'évolution plus longue (> 5 ans). Trois autres publications portant sur des cohortes de 16 (82,96) et 11 patients atteints de PR (80) ont également rapporté des effets CPM similaires entre patients et témoins. Cependant, ces études, réalisées par le même groupe de recherche, étaient de petite taille, n'étaient pas conçues pour permettre des comparaisons directes de CPM entre les patients et les témoins et fournissaient peu d'informations sur l'activité de la maladie et les traitements concomitants. Aucune étude contrôlée sur la CPM n'a été réalisée dans la SpA.

Ainsi, l'étude RAPID apporte la première démonstration que les

patients SpA présentent des altérations de la modulation endogène de la douleur similaire à celles vues dans la PR. La douleur chronique de ces deux rhumatismes inflammatoires peut donc impliquer des mécanismes physiopathologiques communs (113). Le rôle de la diminution du CPM dans la douleur de la PR et de la SpA est fortement étayé par la corrélation inverse entre l'effet CPM et l'intensité moyenne de la douleur chez nos patients (c'est-à-dire un effet CPM plus faible associé à une intensité plus élevée de la douleur). Lee et coll. (85) n'ont pas trouvé une telle corrélation chez les patients atteints de PR, mais des corrélations similaires ont été rapportées pour d'autres affections douloureuses chroniques (113). Les résultats les plus fiables ont été rapportés dans des études utilisant un paradigme CPM utilisant les tests thermiques en stimuli et en conditionnement, comme dans notre étude (113). Cela peut expliquer la divergence apparente entre nos résultats et ceux de Lee et coll. (85), qui ont utilisé un seuil de pression en stimuli test.

### 5.2.2 Modulation descendante ou contrôle segmentaire ?

L'utilisation de deux paradigmes de CPM dans notre étude a confirmé le rôle de la modulation descendante plutôt que celui du contrôle segmentaire chez nos patients. En effet, bien que les effets CPM soient généralement considérés comme reflétant une modulation descendante, cela peut ne pas être vrai lorsque des stimuli de conditionnement segmentaires (par exemple contralatéraux) sont utilisés. Des études animales ont clairement démontré que l'inhibition des neurones nociceptifs spinaux, induite par des stimuli nociceptifs hétérotopiques, est due à l'activation de contrôles inhibiteurs diffus soutenue par une boucle anatomique entre la moelle épinière et la moelle caudale (114,115). Cependant, les études animales ont également établi que l'activité des neurones nociceptifs spinaux est puissamment modulée par le contrôle segmentaire et propriospinal



provoqué par des stimuli nociceptifs ou non nociceptifs (115–117). Cette inhibition segmentaire est probablement de moindre ampleur que l'inhibition descendante (118), mais il est possible que certains des effets induits par les stimuli conditionnants controlatéraux utilisés dans de nombreuses études CPM correspondent à un mélange de modulation segmentaire et hétérosegmentaire (descendante). Nos données indiquent que l'effet CPM induit par le conditionnement segmentaire (c'est-à-dire la main non dominante) et hétérosegmentaire (c'est-à-dire le pied non dominant) étaient similaires, confirmant que la plupart des effets rapportés ici étaient liés à la modulation descendante. Cependant, il n'est pas possible de tirer des conclusions quant à savoir si la diminution de l'effet CPM chez nos patients reflète une diminution de l'inhibition de la douleur descendante ou bien une augmentation de la facilitation de la douleur descendante, ou encore les deux.

### 5.2.3 Pas de corrélation de l'effet CPM avec la clinique.

Nous n'avons trouvé aucune autre corrélation entre l'effet CPM et les caractéristiques cliniques des patients. En particulier, il n'y avait aucune relation entre l'effet CPM et d'autres mesures de l'activité de la maladie, telles que les scores DAS-28 ou ASDAS, la durée de la maladie, la VS ou la CRP. Les relations entre l'effet CPM et l'activité de la maladie n'ont pas été abordées dans certaines études antérieures (81,85). Dans une étude portant sur des patients atteints de PR, Lee et coll. (90) ont rapporté une association inverse modérée de l'effet CPM avec le nombre d'articulations douloureuses, mais pas avec d'autres mesures d'activité de la maladie. Toutefois, même si, dans cette étude qui n'avait pas de groupe témoin, il n'est pas possible de déterminer si les effets du CPM étaient anormaux, ces résultats sont cohérents avec les nôtres, suggérant que la diminution de l'effet CPM n'est pas directement liée aux processus inflammatoires périphériques, reflétant

plutôt des altérations centrales spécifiques liées à la douleur chronique.

Dans notre étude, il n'y avait pas de relation entre l'effet CPM et le questionnaire FiRST positif, ce qui est conforme à l'étude récente de Moore et coll., dans laquelle aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre le Fibromyalgia Survey Questionnaire (FSQ) et l'effet CPM dans une cohorte de patients atteints de PR active (119).

#### 5.2.4 Discordance entre questionnaire de sensibilisation centrale et CPM.

Nous n'avons trouvé aucune corrélation significative entre l'effet CPM et les réponses au questionnaire CSi, questionnaire qui a été développé comme un substitut clinique pour la détection de la sensibilisation centrale (107). Nos résultats sont cohérents avec ceux de plusieurs autres études montrant peu ou pas de corrélation entre les scores CSi et les mesures psychophysiques de sensibilisation centrale dans diverses conditions cliniques (120–122). En revanche, dans toutes ces études, y compris la nôtre, les scores CSi étaient plus fortement corrélés à un certain nombre de variables psychosociales, telles que la qualité de vie, le handicap, le catastrophisme, l'anxiété et la dépression. Une récente revue de la littérature portant sur le CSi et le PSQ, avec méta-analyse de 31 publications (pour le CSi) (n=6 885 participants), confirme une forte corrélation entre le questionnaire CSi et les facteurs psychologiques (66). De même, concernant la corrélation entre CSi et QST, Adams et coll. ont inclus 16 études (n=1 857 patients) et n'ont pas retrouvé de corrélation entre seuils de douleur au chaud et CSi et une corrélation faible/négligeable entre CPM et CSi (66). Dans cette même revue, des résultats proches ont été retrouvés avec le PSQ, un autre questionnaire de sensibilisation centrale, qui a démontré une corrélation faible avec la dépression, l'anxiété et le stress, et une corrélation modérée avec le catastrophisme

(66). Enfin, comme pour le CSI, les corrélations entre PSQ et QST étaient faibles à nulles/négligeables (66).

L'influence des facteurs psychologiques sur la CPM a été abordée dans plusieurs études, mais avec des résultats variables. Certaines études chez des volontaires sains ont montré que les attentes (123), le catastrophisme (124), la peur de la douleur (125) et l'anxiété (126) peuvent influencer la CPM, mais des résultats contradictoires ont également été rapportés (127–130). De même, des résultats variables ont été rapportés chez les patients, mais une méta-analyse récente (131) a conclu, comme dans notre étude, qu'il n'y avait pas d'association forte entre l'effet CPM et les variables psychologiques.

### **5.3 IMPACT DE L'INTRODUCTION D'UN TRAITEMENT ANTI-TNF SUR LES QST ET LA CPM.**

L'étude RAPID est la première étude prospective avec évaluation répétée de QST et de CPM avant et après l'initiation d'un traitement de fond anti-rhumatismal de nature biologique (anti-TNF  $\alpha$ ) dans un groupe homogène de patients ayant, à l'inclusion, à la fois une maladie active et étant naïfs de ce type de traitement de fond.

#### **5.3.1 Relation entre TNF $\alpha$ et voies de la douleur.**

Dans les modèles animaux, le TNF-alpha et d'autres cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle essentiel dans la sensibilisation à la douleur (49). Le rôle du TNF-alpha sur les voies de la douleur a été principalement étudié dans des modèles de douleurs neuropathiques. Au niveau périphérique, des récepteurs des cytokines pro-inflammatoires ont été identifiés dans le système nerveux périphérique et la liaison du TNF à son récepteur sur les nocicepteurs augmente la sensibilité à la nociception, en réduisant le seuil d'activation des

nocicepteurs (48,132). Mais il a également été montré que le TNF $\alpha$  joue un rôle important dans la modulation supraspinale de la douleur (133). Dans un modèle de douleur neuropathique chez le rat, une augmentation de TNF $\alpha$  a été observée dans la moelle ventromédiale rostrale (RVM), une région connue comme étant impliquée dans la facilitation descendante (134). Sur modèle de culture de cellules pyramidales de l'hippocampe, il a également été montré que le TNF $\alpha$  peut moduler la transmission synaptique en provoquant, par endocytose, une diminution des récepteurs GABA de surface et une diminution de l'inhibition post-synaptique (135). Enfin, dans un autre modèle de douleur neuropathique chez le rongeur (douleurs induites par l'oxaliplatine), une élévation des taux de TNF $\alpha$  dans la substance grise périaqueducule dorsolatérale a été observée avec une altération du système inhibiteur descendant GABAergique (136). Ces études précliniques suggèrent qu'une inhibition du TNF $\alpha$  pourrait avoir une action sur les voies centrales de la douleur dans le cadre de pathologies avec hyperexpression de TNF $\alpha$  telles que les rhumatismes inflammatoires.

### 5.3.2 Action d'un traitement anti-TNF $\alpha$ sur les voies de la douleur.

Le rôle d'un anti-TNF sur les voies de la douleur dans un contexte rhumatismal a été peu étudié chez l'humain. Chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, deux études utilisant l'IRM fonctionnelle (IRMf) montrent une diminution très rapide de l'activité des structures cérébrales de la matrice de la douleur telles que le thalamus, les cortex somatosensoriels primaire et secondaire, des parties du système limbique (cortex cingulaire et insulaire) après une perfusion d'infliximab (102) ou une injection de certolizumab pegol (137). Cette diminution de l'activité cérébrale s'observe dès 24 heures (102) à 3 jours (137) après l'administration de l'anti-TNF $\alpha$  et précède toujours largement la réponse clinique (mesurée avec le DAS-28) qui n'apparaît

qu'environ 28 jours après le traitement (137). Dans l'étude de Hess et coll., les mesures d'intensité de la douleur ont également diminué dans les 24 premières heures après la perfusion d'infliximab, suggérant un effet rapide du blocage du TNF $\alpha$  sur le système nerveux central (102). Une autre étude chez des patients atteints de PR et utilisant l'imagerie fonctionnelle a montré une action centrale d'un anti-TNF $\alpha$ . Cavanagh et coll. ont utilisé la tomодensitométrie à émission de photons pour mesurer l'effet de l'adalimumab sur la densité et l'activité du transporteur de la sérotonine (SERT). L'activité et la densité des SERT sont toutes deux augmentées par les cytokines pro-inflammatoires et une perfusion d'adalimumab a considérablement et significativement réduit la densité des SERT (138). Cette étude, bien que ne montrant pas spécifiquement une action d'un anti-TNF $\alpha$  sur les voies de la douleur, montre tout au moins une action de ces traitements sur le SNC.

Concernant spécifiquement les contrôles inhibiteurs descendants, à notre connaissance, aucune étude ne rapporte, chez les patients souffrant de RIC, une action des anti-TNF $\alpha$  sur le système nerveux central. Si la SGPA est l'une des structures clés de l'inhibition descendante, des études chez le rongeur ont montré un possible effet du TNF $\alpha$  et de son inhibition sur les neurones de la SGPA. Hess et coll. (102), chez des souris transgéniques surexprimant le TNF $\alpha$  qui développent un modèle d'arthrite inflammatoire, ont observé, en utilisant l'IRMf, des amplitudes d'activation plus élevées et une activation plus étendue de la matrice de la douleur comparativement à des souris sauvages. Lorsque de l'infliximab a été administré aux animaux, les premiers changements dans l'activation cérébrale de la matrice de la douleur apparaissent dès 24 heures après l'injection de l'anti-TNF $\alpha$ . L'activité accrue observée initialement a été totalement inversée par le traitement et l'activation étendue a été partiellement inversée avec une réduction des zones activées. De plus, un degré de connectivité plus élevée a été observé, chez les souris transgéniques

TNF $\alpha$ , entre le thalamus, la substance grise périaqueducule et l'amygdale par rapport aux animaux de type sauvage. L'inhibition du TNF $\alpha$  a entraîné une dissolution partielle mais rapide de ce cluster cérébral de connectivité accrue. Les souris arthritiques ont rapidement présenté un réseau plus diffus avec une connectivité réduite similaire à celle observée chez les souris de type sauvage. Dans un autre modèle, plus récent, Pati et Kash (139) ont testé les effets neuromodulateurs du TNF $\alpha$  sur les neurones GABA et dopaminergiques au niveau de la division ventrolatérale de la SGPA de souris femelles. Dans cette étude, l'administration de TNF $\alpha$  a modifié dans la SGPA de souris femelles, à la fois l'excitabilité neuronale et la transmission synaptique glutamatergique des neurones GABA et dopaminergiques. Par conséquent, le TNF $\alpha$  pourrait être responsable de l'altération de la fonction SGPA.

L'étude RAPID suggère un effet modulateur de l'inhibition du TNF $\alpha$  sur la modulation descendante de la douleur. Ces résultats de recherche fondamentale viennent ainsi conforter les résultats de l'étude RAPID : en bloquant le TNF $\alpha$ , les bDMARDs anti-TNF pourraient restaurer les voies descendantes provenant de la SGPA, comme on le voit chez nos patients avec l'amélioration significative de l'effet sous traitement.

### 5.3.3 La CPM prédictive de la réponse au traitement ?

Dans l'étude RAPID, les contrôles inhibiteurs descendants n'étaient pas aussi bien restaurés chez les patients présentant une douleur résiduelle à la fin du suivi ainsi que chez les patients présentant une activité résiduelle de la maladie (DAS-28 ou ASDAS encore élevés). En ce qui concerne ce dernier groupe, le maintien de l'effet CPM altéré pourrait s'expliquer par une maladie active persistante et la présence de cytokines pro-inflammatoires.

L'analyse multivariée a montré que l'effet CPM obtenu après 3 mois

d'anti-TNF était prédictif de l'obtention d'une rémission ou d'une faible activité de la maladie à 6 mois. Cette capacité prédictive du CPM a déjà été mise en évidence par Heisler et coll. dans leur cohorte prospective de plus d'une centaine de patients atteints de PR suivis pendant 12 semaines après l'instauration d'un DMARD (88). Dans cette étude, les patients dont l'effet CPM était le plus bas à l'inclusion avaient moins de chances d'obtenir une bonne réponse EULAR (88). Dans l'étude RAPID, l'effet CPM à l'inclusion n'est pas prédictif de la réponse thérapeutique après 6 mois d'anti-TNF $\alpha$ . Cependant, puisque la CPM a été répétée tout au long du suivi, nous montrons que les patients avec un CPM élevé après 3 mois de traitement ont des chances plus élevées d'obtenir une faible activité de la maladie, voire une rémission, 6 mois après l'initiation de l'anti-TNF $\alpha$ . La différence entre l'étude d'Heisler et la nôtre réside dans la sélection des patients. Heisler et coll. ont inclus des patients atteints de PR active commençant ou changeant de DMARD (tous DMARDs confondus) sans période de *wash out* pour les patients changeant de DMARD, ce qui peut propager un effet du DMARD précédent sur les voies de la douleur et fausser les mesures d'association entre la CPM et la réponse thérapeutique EULAR (88). En effet, comme nous l'avons vu dans l'étude RAPID, l'initiation d'un anti-TNF $\alpha$  a modifié l'effet CPM chez tous les patients, même si la restauration de l'inhibition descendante n'était pas aussi bonne chez les patients présentant une activité résiduelle de la maladie.

Dans une autre cohorte de patients atteints de PR, Wohlfahrt et coll. ont montré que chez les patients présentant une activité élevée de la maladie avant l'initiation ou le changement de DMARD, un faible CPM était prédictif d'une activité plus élevée de la maladie 3 mois après l'initiation du traitement (140). Encore une fois, dans cette étude, les patients ont été inclus quel que soit le DMARD initié et a fortiori quel que soit le nombre d'échecs antérieurs au DMARD. Cependant, 20 à 30 % des patients sont à risque d'échec de leur premier anti-TNF $\alpha$  et encore 12 % de ces patients sont à risque d'inefficacité d'un second

bDMARD (141). Avec une prévalence estimée de patients atteints de PR ayant une maladie réfractaire de 5 à 20 % (141) il semble que l'exploration des facteurs prédictifs d'une bonne réponse thérapeutique ou d'une rémission soit statistiquement compromise dans une cohorte hétérogène (en termes de nombre de bDMARD reçus et d'activité) de patients atteints de PR pour ce qui est en particulier des QST ou du CPM (140).



## 6 CONCLUSION.

---

En conclusion, l'étude RAPID permet de confirmer que les patients atteints de rhumatisme inflammatoire actif présentent une altération du contrôle inhibiteur nociceptif diffus, tel qu'évalué par la modulation conditionnée de la douleur. L'introduction d'un traitement anti-TNF $\alpha$  a permis, dans une population homogène de patients souffrant de PR ou de SpA, une restauration de cette modulation descendante. Cette restauration n'a, en revanche, pas été aussi importante chez les patients présentant une douleur résiduelle après 6 mois d'un traitement de fond par bDMARD ou chez les patients ayant une activité résiduelle, comparativement aux patients sans douleur résiduelle ou sans activité résiduelle de leur rhumatisme.

Il reste à explorer plus précisément les mécanismes en cause dans la persistance d'une douleur centrale et/ou périphérique, malgré une rémission clinique et biologique apparente. Pour cela, des études prospectives sont à envisager, en ciblant particulièrement ce sous-groupe de patients afin de mieux explorer des altérations résiduelles des voies de la douleur, en fonction du type de traitement de fond proposé, compte tenu des effets, possiblement différents sur le système nerveux périphérique et central, des différents DMARDs actuellement indiqués dans le traitement des RIC.

## REFERENCES

---

1. Welsing PMJ, Fransen J, van Riel PLCM. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* sept 2005;52(9):2616-24.
2. Andersson MLE, Forslind K, Hafström I, BARFOT Study Group. Patients with Early Rheumatoid Arthritis in the 2000s Have Equal Disability and Pain Despite Less Disease Activity Compared with the 1990s: Data from the BARFOT Study over 8 Years. *J Rheumatol.* juin 2017;44(6):723-31.
3. Svensson B, Forslind K, Andersson M. Unacceptable pain in the BARFOT inception cohort of patients with rheumatoid arthritis: a long-term study. *Scand J Rheumatol.* sept 2020;49(5):371-8.
4. 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):1213-24.
5. Radawski C, Genovese MC, Hauber B, Nowell WB, Hollis K, Gaich CL, et al. Patient Perceptions of Unmet Medical Need in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Survey in the USA. *Rheumatol Ther.* sept 2019;6(3):461-71.
6. Trouvin AP, Curis E, Nicolis I, Beller C, Perrot S. Experience of pain is correlated to treatment profile in patients with rheumatoid arthritis. Differentiating 5 clusters of patients in a national cohort of 1100 women with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* déc 2020;87(6):675-6.
7. Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zink A, et al. Factors associated with treatment satisfaction in patients with rheumatoid arthritis: data from the biological register RABBIT. *RMD Open.* 2020;6(3).
8. Drouet J, Gossec L, Jacquemin C, Fautrel B, Foltz V, Gandjbakhch F,

- et al. Fluctuation of pain is frequent in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis: A 12 weeks prospective study of 165 patients. *Joint Bone Spine*. mai 2022;89(3):105306.
9. Strand V, Deodhar A, Alten R, Sullivan E, Blackburn S, Tian H, et al. Pain and Fatigue in Patients With Ankylosing Spondylitis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Multinational Real-World Findings. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 1 déc 2021;27(8):e446-55.
  10. Conaghan PG, Alten R, Deodhar A, Sullivan E, Blackburn S, Tian H, et al. Relationship of pain and fatigue with health-related quality of life and work in patients with psoriatic arthritis on TNFi: results of a multi-national real-world study. *RMD Open*. 2020;6(2).
  11. Lee YC, Cui J, Lu B, Frits ML, Iannaccone CK, Shadick NA, et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther*. 8 juin 2011;13(3):R83.
  12. Altawil R, Saevarsdottir S, Wedrén S, Alfredsson L, Klareskog L, Lampa J. Remaining Pain in Early Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Methotrexate. *Arthritis Care Res*. 2016;68(8):1061-8.
  13. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(3):101415.
  14. Guler MA, Celik OF, Ayhan FF. The important role of central sensitization in chronic musculoskeletal pain seen in different rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. janv 2020;39(1):269-74.
  15. Kieskamp SC, Paap D, Carbo MJG, Wink F, Bos R, Bootsma H, et al. Central sensitization has major impact on quality of life in patients with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. févr 2022;52:151933.
  16. Yücel FN, Duruöz MT. Central Sensitization in Axial Spondyloarthritis: An Explorative Study with Quantitative Sensory Testing and Clinical Scales. *Mod Rheumatol*. 1 déc 2021;

17. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 29 avr 2008;70(18):1630-5.
18. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest*. nov 2010;120(11):3742-4.
19. Koop SMW, ten Klooster PM, Vonkeman HE, Steunebrink LMM, van de Laar MAFJ. Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 3 sept 2015;17:237.
20. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. oct 2006;22(10):1911-20.
21. Ahmed S, Magan T, Vargas M, Harrison A, Sofat N. Use of the painDETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting. *J Pain Res*. 2014;7:579-88.
22. Rifbjerg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, Hetland ML, Bliddal H, Kristensen LE, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PloS One*. 2017;12(7):e0180014.
23. 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.
24. Perrot S, Dieudé P, Pérocheau D, Allanore Y. Comparison of pain, pain burden, coping strategies, and attitudes between patients with systemic sclerosis and patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Pain Med Malden Mass*. nov 2013;14(11):1776-85.
25. Wu Q, Inman RD, Davis KD. Neuropathic pain in ankylosing

- spondylitis: a psychophysics and brain imaging study. *Arthritis Rheum.* juin 2013;65(6):1494-503.
26. Soni A, Wanigasekera V, Mezue M, Cooper C, Javaid MK, Price AJ, et al. Central Sensitization in Knee Osteoarthritis: Relating Presurgical Brainstem Neuroimaging and Pain DETECT -Based Patient Stratification to Arthroplasty Outcome. *Arthritis Rheumatol.* avr 2019;71(4):550-60.
  27. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int.* mai 2021;41(5):863-77.
  28. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res.* sept 2016;68(9):1320-31.
  29. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* juin 2017;76(6):978-91.
  30. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* juin 2020;79(6):685-99.
  31. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* sept 2010;62(9):2569-81.
  32. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data

(RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res.* nov 2011;63 Suppl 11:S14-36.

33. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* janv 1996;39(1):34-40.
34. Guillemin F, Brainçon S, Pourel J. [Measurement of the functional capacity in rheumatoid polyarthritis: a French adaptation of the Health Assessment Questionnaire (HAQ)]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* juin 1991;58(6):459-65.
35. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* juin 2009;68(6):777-83.
36. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* janv 2011;70(1):25-31.
37. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies

- (HAQ-S). *Arthritis Care Res.* nov 2011;63 Suppl 11:S47-58.
38. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* janv 2011;70(1):47-53.
  39. Claudepierre P, Sibilia J, Goupille P, Flipo RM, Wendling D, Eulry F, et al. Evaluation of a French version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with spondyloarthritis. *J Rheumatol.* oct 1997;24(10):1954-8.
  40. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* déc 1994;21(12):2281-5.
  41. Machado PM, Landewé RBM, van der Heijde DM. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. *J Rheumatol.* juill 2011;38(7):1502-6.
  42. Bas DB, Su J, Wigerblad G, Svensson CI. Pain in rheumatoid arthritis: models and mechanisms. *Pain Manag.* 2016;6(3):265-84.
  43. Cao Y, Fan D, Yin Y. Pain Mechanism in Rheumatoid Arthritis: From Cytokines to Central Sensitization. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:2076328.
  44. Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain.* oct 1993;55(1):5-54.
  45. Boyden SD, Hossain IN, Wohlfahrt A, Lee YC. Non-inflammatory Causes of Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* juin 2016;18(6):30.
  46. Walsh DA, McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* oct 2014;10(10):581-92.
  47. Walsh DA, McWilliams DF. Pain in rheumatoid arthritis. *Curr Pain*

Headache Rep. déc 2012;16(6):509-17.

48. Schaible HG. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(5):470.
49. Zhang A, Lee YC. Mechanisms for Joint Pain in Rheumatoid Arthritis (RA): from Cytokines to Central Sensitization. *Curr Osteoporos Rep.* oct 2018;16(5):603-10.
50. Arnalich F, de Miguel E, Perez-Ayala C, Martinez M, Vazquez JJ, Gijon-Banos J, et al. Neuropeptides and interleukin-6 in human joint inflammation relationship between intraarticular substance P and interleukin-6 concentrations. *Neurosci Lett.* 11 avr 1994;170(2):251-4.
51. Hernanz A, De Miguel E, Romera N, Perez-Ayala C, Gijon J, Arnalich F. Calcitonin gene-related peptide II, substance P and vasoactive intestinal peptide in plasma and synovial fluid from patients with inflammatory joint disease. *Br J Rheumatol.* janv 1993;32(1):31-5.
52. Ghilardi JR, Freeman KT, Jimenez-Andrade JM, Coughlin KA, Kaczmarek MJ, Castaneda-Corral G, et al. Neuroplasticity of sensory and sympathetic nerve fibers in a mouse model of a painful arthritic joint. *Arthritis Rheum.* juill 2012;64(7):2223-32.
53. McWilliams DF, Walsh DA. Pain mechanisms in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2017;35 Suppl 107(5):94-101.
54. Walsh DA, McWilliams DF, Turley MJ, Dixon MR, Fransès RE, Mapp PI, et al. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* oct 2010;49(10):1852-61.
55. Sunzini F, Schrepf A, Clauw DJ, Basu N. The Biology of Pain - Through the Rheumatology Lens. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 4 janv 2023;
56. Ten Klooster PM, de Graaf N, Vonkeman HE. Association between pain phenotype and disease activity in rheumatoid arthritis patients: a non-interventional, longitudinal cohort study. *Arthritis*



Res Ther. 29 nov 2019;21(1):257.

57. Kwon M, Altin M, Duenas H, Alev L. The role of descending inhibitory pathways on chronic pain modulation and clinical implications. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. sept 2014;14(7):656-67.
58. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. sept 2009;10(9):895-926.
59. Walsh DA, McWilliams DF. CGRP and Painful Pathologies Other than Headache. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;255:141-67.
60. Sarzi-Puttini P, Salaffi F, Di Franco M, Bazzichi L, Cassisi G, Casale R, et al. Pain in rheumatoid arthritis: a critical review. *Reumatismo*. 6 juin 2014;66(1):18-27.
61. Nieto FR, Clark AK, Grist J, Hathway GJ, Chapman V, Malcangio M. Neuron-immune mechanisms contribute to pain in early stages of arthritis. *J Neuroinflammation*. 29 avr 2016;13(1):96.
62. König C, Zharsky M, Möller C, Schaible HG, Ebersberger A. Involvement of peripheral and spinal tumor necrosis factor  $\alpha$  in spinal cord hyperexcitability during knee joint inflammation in rats. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. mars 2014;66(3):599-609.
63. Vazquez E, Kahlenbach J, Segond von Banchet G, König C, Schaible HG, Ebersberger A. Spinal interleukin-6 is an amplifier of arthritic pain in the rat. *Arthritis Rheum*. juill 2012;64(7):2233-42.
64. Reeve AJ, Patel S, Fox A, Walker K, Urban L. Intrathecally administered endotoxin or cytokines produce allodynia, hyperalgesia and changes in spinal cord neuronal responses to nociceptive stimuli in the rat. *Eur J Pain Lond Engl*. 2000;4(3):247-57.
65. Ruscheweyh R, Marziniak M, Stumpfenhorst F, Reinholz J, Knecht S. Pain sensitivity can be assessed by self-rating: Development and validation of the Pain Sensitivity Questionnaire. *Pain*. nov

2009;146(1-2):65-74.

66. Adams GR, Gandhi W, Harrison R, van Reekum CM, Wood-Anderson D, Gilron I, et al. Do « Central Sensitisation » Questionnaires Reflect Measures of Nociceptive Sensitisation or Psychological Constructs? a Systematic Review and Meta-Analyses. *Pain*. 6 déc 2022;
67. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primer*. 16 févr 2017;3:17002.
68. Arendt-Nielsen L. Pain sensitisation in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. oct 2017;35 Suppl 107(5):68-74.
69. Li W, Gong Y, Liu J, Guo Y, Tang H, Qin S, et al. Peripheral and Central Pathological Mechanisms of Chronic Low Back Pain: A Narrative Review. *J Pain Res*. 2021;14:1483-94.
70. 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):556-67.
71. Trouvin AP, Attal N, Perrot S. Assessing central sensitization with quantitative sensory testing in inflammatory rheumatic diseases: A systematic review. *Joint Bone Spine*. 30 avr 2022;89(5):105399.
72. 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):851-5.
73. Arnstad ED, Iversen JM, Uglem M, Glerup M, Romundstad PR, Sand T, et al. Pain sensitivity in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a quantitative sensory testing study. *Arthritis Res Ther*. 5 nov 2020;22(1):262.
74. Bagnato G, De Andres I, Sorbara S, Verduci E, Corallo G, Ferrera A, et al. Pain threshold and intensity in rheumatic patients:

- correlations with the Hamilton Depression Rating scale. *Clin Rheumatol.* mars 2015;34(3):555-61.
75. 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.
  76. 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.
  77. Fridén C, Thoors U, Glenmark B, Kosek E, Nordmark B, Lundberg IE, et al. Higher pain sensitivity and lower muscle strength in postmenopausal women with early rheumatoid arthritis compared with age-matched healthy women--a pilot study. *Disabil Rehabil.* août 2013;35(16):1350-6.
  78. 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):139-54.
  79. 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):467-74.
  80. Hermans L, Nijs J, Calders P, De Clerck L, Moorkens G, Hans G, et al. Influence of Morphine and Naloxone on Pain Modulation in Rheumatoid Arthritis, Chronic Fatigue Syndrome/Fibromyalgia, and Controls: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Study. *Pain Pract Off J World Inst Pain.* avr 2018;18(4):418-30.
  81. Leffler AS, 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 Lond Engl.* 2002;6(2):161-76.

82. Meeus M, Ickmans K, Struyf F, Hermans L, Van Noesel K, Oderkerk J, et al. Does acetaminophen activate endogenous pain inhibition in chronic fatigue syndrome/fibromyalgia and rheumatoid arthritis? A double-blind randomized controlled cross-over trial. *Pain Physician*. avr 2013;16(2):E61-70.
83. Palmer S, Bailey J, Brown C, Jones A, McCabe CS. Sensory Function and Pain Experience in Arthritis, Complex Regional Pain Syndrome, Fibromyalgia Syndrome, and Pain-Free Volunteers: A Cross-Sectional Study. *Clin J Pain*. 2019;35(11):894-900.
84. Vladimirova N, Jespersen A, Bartels EM, Christensen AW, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. Pain Sensitisation in Women with Active Rheumatoid Arthritis: A Comparative Cross-Sectional Study. *Arthritis*. 2015;2015:434109.
85. Lee YC, Lu B, Edwards RR, Wasan AD, Nassikas NJ, Clauw DJ, et al. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. janv 2013;65(1):59-68.
86. Alstergren P, Fredriksson L, Kopp S. Temporomandibular joint pressure pain threshold is systemically modulated in rheumatoid arthritis. *J Orofac Pain*. 2008;22(3):231-8.
87. Heisler AC, Song J, Dunlop DD, Wohlfahrt A, Bingham CO, Bolster MB, et al. Association of Pain Centralization and Patient-Reported Pain in Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2020;72(8):1122-9.
88. Heisler AC, Song J, Muhammad LN, Wohlfahrt A, Marder W, Bolster MB, et al. Association of Dysregulated Central Pain Processing and Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2020;72(12):2017-24.
89. Joharatnam N, McWilliams DF, Wilson D, Wheeler M, Pande I, Walsh DA. A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 20 janv 2015;17:11.

90. Lee YC, Bingham CO, Edwards RR, Marder W, Phillips K, Bolster MB, et al. Association Between Pain Sensitization and Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Arthritis Care Res.* 2018;70(2):197-204.
91. 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.
92. Pollard LC, Ibrahim F, Choy EH, Scott DL. Pain thresholds in rheumatoid arthritis: the effect of tender point counts and disease duration. *J Rheumatol.* janv 2012;39(1):28-31.
93. Mogard E, Olofsson T, Bergman S, Bremander A, Kristensen LE, Kvistgaard Olsen J, et al. Chronic Pain and Assessment of Pain Sensitivity in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results From the SPARTAKUS Cohort. *J Rheumatol.* 15 déc 2020;
94. Hendiani JA, Westlund KN, Lawand N, Goel N, Lisse J, McNearney T. Mechanical sensation and pain thresholds in patients with chronic arthropathies. *J Pain.* mai 2003;4(4):203-11.
95. van Laarhoven AIM, Kraaijaat FW, Wilder-Smith OH, van Riel PLCM, van de Kerkhof PCM, Evers AWM. Sensitivity to itch and pain in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis. *Exp Dermatol.* août 2013;22(8):530-4.
96. Meeus M, Hermans L, Ickmans K, Struyf F, Van Cauwenbergh D, Bronckaerts L, et al. Endogenous Pain Modulation in Response to Exercise in Patients with Rheumatoid Arthritis, Patients with Chronic Fatigue Syndrome and Comorbid Fibromyalgia, and Healthy Controls: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Pain Pract.* févr 2015;15(2):98-106.
97. Christensen AW, Rifbjerg-Madsen S, Christensen R, Dreyer L, Boesen M, Ellegaard K, et al. Ultrasound Doppler but not temporal summation of pain predicts DAS28 response in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatol Oxf Engl.* juin 2016;55(6):1091-8.

98. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain Lond Engl*. févr 2018;22(2):216-41.
99. Petersen KK, McPhee ME, Hoegh MS, Graven-Nielsen T. Assessment of conditioned pain modulation in healthy participants and patients with chronic pain: manifestations and implications for pain progression. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019;13(2):99-106.
100. Duffy KJ, Flickinger KL, Kristan JT, Repine MJ, Gianforcaro A, Hasley RB, et al. Quantitative sensory testing measures individual pain responses in emergency department patients. *J Pain Res*. 2017;10:1241-53.
101. Niesters M, Proto PL, Aarts L, Sarton EY, Drewes AM, Dahan A. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *Br J Anaesth*. juill 2014;113(1):148-56.
102. 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*. 1 mars 2011;108(9):3731-6.
103. Wasserman RA, Hassett AL, Harte SE, Goesling J, Malinoff HL, Berland DW, et al. Pressure Pain Sensitivity in Patients With Suspected Opioid-Induced Hyperalgesia. *Reg Anesth Pain Med*. déc 2015;40(6):687-93.
104. Chen L, Malarick C, Seefeld L, Wang S, Houghton M, Mao J. Altered quantitative sensory testing outcome in subjects with opioid therapy. *Pain*. mai 2009;143(1-2):65-70.
105. De Oliveira Silva D, Rathleff MS, Petersen K, Azevedo FM de, Barton CJ. Manifestations of Pain Sensitization Across Different Painful Knee Disorders: A Systematic Review Including Meta-analysis and Metaregression. *Pain Med Malden Mass*. 01 2019;20(2):335-58.

106. Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J, CEDR (Cercle d'Etude de la Douleur en Rhumatologie). Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST). *Pain*. août 2010;150(2):250-6.
107. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, et al. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. avr 2012;12(4):276-85.
108. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. juill 2001;2(4):297-307.
109. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. juin 1983;67(6):361-70.
110. Sullivan M, Bishop S, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. 1995;524-32.
111. Vergne-Salle P, Bertin P. Chronic pain and neuroinflammation. *Joint Bone Spine*. déc 2021;88(6):105222.
112. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. mars 2011;152(3):S2-15.
113. Fernandes C, Pidal-Miranda M, Samartin-Veiga N, Carrillo-de-la-Peña MT. Conditioned pain modulation as a biomarker of chronic pain: a systematic review of its concurrent validity. *Pain*. 2019;160(12):2679-90.
114. Bouhassira D, Villanueva L, Bing Z, le Bars D. Involvement of the subnucleus reticularis dorsalis in diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *Brain Res*. 13 nov 1992;595(2):353-7.
115. Le Bars D, Villanueva L, Bouhassira D, Willer JC. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Patol Fiziol Eksp Ter*. août 1992;(4):55-65.
116. Fitzgerald M. The contralateral input to the dorsal horn of the spinal cord in the decerebrate spinal rat. *Brain Res*. 25 mars

1982;236(2):275-87.

117. Gerhart KD, Yeziarski RP, Giesler GJ, Willis WD. Inhibitory receptive fields of primate spinothalamic tract cells. *J Neurophysiol.* déc 1981;46(6):1309-25.
118. Cadden SW, Villanueva L, Chitour D, Le Bars D. Depression of activities of dorsal horn convergent neurones by propriospinal mechanisms triggered by noxious inputs; comparison with diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Res.* 19 sept 1983;275(1):1-11.
119. Moore MN, Wallace BI, Song J, Muhammad LN, Heisler AC, Clauw DJ, et al. Correlation of fibromyalgia survey questionnaire and quantitative sensory testing among patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1 juin 2022;
120. Coronado RA, George SZ. The Central Sensitization Inventory and Pain Sensitivity Questionnaire: An exploration of construct validity and associations with widespread pain sensitivity among individuals with shoulder pain. *Musculoskelet Sci Pract.* 2018;36:61-7.
121. Hendriks E, Voogt L, Lenoir D, Coppieters I, Ickmans K. Convergent Validity of the Central Sensitization Inventory in Chronic Whiplash-Associated Disorders; Associations with Quantitative Sensory Testing, Pain Intensity, Fatigue, and Psychosocial Factors. *Pain Med Malden Mass.* 25 2020;21(12):3401-12.
122. Kregel J, Schumacher C, Dolphens M, Malfliet A, Goubert D, Lenoir D, et al. Convergent Validity of the Dutch Central Sensitization Inventory: Associations with Psychophysical Pain Measures, Quality of Life, Disability, and Pain Cognitions in Patients with Chronic Spinal Pain. *Pain Pract Off J World Inst Pain.* 2018;18(6):777-87.
123. Goffaux P, Redmond WJ, Rainville P, Marchand S. Descending analgesia--when the spine echoes what the brain expects. *Pain.* juill 2007;130(1-2):137-43.



124. Traxler J, Hanssen MM, Lautenbacher S, Ottawa F, Peters ML. General versus pain-specific cognitions: Pain catastrophizing but not optimism influences conditioned pain modulation. *Eur J Pain Lond Engl.* 2019;23(1):150-9.
125. Geva N, Defrin R. Enhanced pain modulation among triathletes: a possible explanation for their exceptional capabilities. *Pain.* nov 2013;154(11):2317-23.
126. Honigman L, Yarnitsky D, Sprecher E, Weissman-Fogel I. Psychophysical testing of spatial and temporal dimensions of endogenous analgesia: conditioned pain modulation and offset analgesia. *Exp Brain Res.* août 2013;228(4):493-501.
127. Granot M, Weissman-Fogel I, Crispel Y, Pud D, Granovsky Y, Sprecher E, et al. Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain.* mai 2008;136(1-2):142-9.
128. Horn-Hofmann C, Priebe JA, Schaller J, Görlitz R, Lautenbacher S. Lack of predictive power of trait fear and anxiety for conditioned pain modulation (CPM). *Exp Brain Res.* 2016;234(12):3649-58.
129. Marouf R, Caron S, Lussier M, Bherer L, Piché M, Rainville P. Reduced pain inhibition is associated with reduced cognitive inhibition in healthy aging. *Pain.* mars 2014;155(3):494-502.
130. Nir RR, Yarnitsky D, Honigman L, Granot M. Cognitive manipulation targeted at decreasing the conditioning pain perception reduces the efficacy of conditioned pain modulation. *Pain.* janv 2012;153(1):170-6.
131. Nahman-Averbuch H, Nir RR, Sprecher E, Yarnitsky D. Psychological Factors and Conditioned Pain Modulation: A Meta-Analysis. *Clin J Pain.* juin 2016;32(6):541-54.
132. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA, Chiu IM. Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends Immunol.* janv 2017;38(1):5-19.

133. Duan YW, Chen SX, Li QY, Zang Y. Neuroimmune Mechanisms Underlying Neuropathic Pain: The Potential Role of TNF- $\alpha$ -Necroptosis Pathway. *Int J Mol Sci.* 28 juin 2022;23(13):7191.
134. Wei F, Guo W, Zou S, Ren K, Dubner R. Supraspinal glial-neuronal interactions contribute to descending pain facilitation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 15 oct 2008;28(42):10482-95.
135. Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, Malenka RC. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 23 mars 2005;25(12):3219-28.
136. Xu D, Zhao H, Gao H, Zhao H, Liu D, Li J. Participation of pro-inflammatory cytokines in neuropathic pain evoked by chemotherapeutic oxaliplatin via central GABAergic pathway. *Mol Pain.* janv 2018;14:174480691878353.
137. Rech J, Hess A, Finzel S, Kreitz S, Sergeeva M, Englbrecht M, et al. Association of brain functional magnetic resonance activity with response to tumor necrosis factor inhibition in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* févr 2013;65(2):325-33.
138. Cavanagh J, Paterson C, McLean J, Pimlott S, McDonald M, Patterson J, et al. Tumour necrosis factor blockade mediates altered serotonin transporter availability in rheumatoid arthritis: a clinical, proof-of-concept study. *Ann Rheum Dis.* juin 2010;69(6):1251-2.
139. Pati D, Kash TL. Tumor necrosis factor- $\alpha$  modulates GABAergic and dopaminergic neurons in the ventrolateral periaqueductal gray of female mice. *J Neurophysiol.* 1 déc 2021;126(6):2119-29.
140. Wohlfahrt A, Muhammad LF, Song J, Dunlop D, Neogi T, Bingham CO, et al. Pain Mechanisms Associated with Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with DMARDs: A Regression Tree Analysis. *J Rheumatol.* 15 janv 2023;jrheum.220500.
141. Novella-Navarro M, Benavent D, Ruiz-Esquide V, Tornero C, Díaz-Almirón M, Chacur CA, et al. Predictive model to identify

multiple failure to biological therapy in patients with rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. janv 2022;14:1759720X2211240.

## TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

---

### FIGURES

<i>Figure 1 : Seuils d'activité clinique de la PR évaluée par le score DAS-28 (VS). (33)</i>	14
<i>Figure 2 : Seuils de réponse thérapeutique EULAR. (33)</i>	15
<i>Figure 3 : Seuils d'activité clinique de la SpA score ASDAS (CRP). (38)</i>	16
<i>Figure 4 : Seuils de réponse thérapeutiques ASDAS. (38,41)</i>	17
<i>Figure 5 : Aperçu schématique des mécanismes périphériques et centraux rapportés de la douleur de la PR. (43)</i>	18
<i>Figure 6 : Nocicepteurs Périphériques. (55)</i>	20
<i>Figure 7 : Voies centrales ascendantes et descendantes de la douleur. (55)</i>	22
<i>Figure 8 : Diagramme de flux de sélection des études</i>	30
<i>Figure 9 : Exemple de modulation conditionnée de la douleur (cas du conditionnement sur le pied)</i>	62
<i>Figure 10 : Seuils de douleur au chaud et au froid chez les patients et les contrôles.</i>	66
<i>Figure 11 : Effet CPM selon les deux méthodes de conditionnement (pied ou main non dominant) chez les patients et les contrôles.</i>	67
<i>Figure 12 : Diagramme de suivi des patients inclus.</i>	70
<i>Figure 13 : Réponse thérapeutique à 3 et 6 mois de suivi selon le type de rhumatisme.</i>	71
<i>Figure 14 : Activité du rhumatisme à 3 et 6 mois de suivi. A : Polyarthrite rhumatoïde (PR) ; B : Spondyloarthrite (SpA).</i>	72
<i>Figure 15 : Variations appariées des scores d'activité entre 0 et 6 mois. A : Polyarthrite rhumatoïde ; B : Spondyloarthrite.</i>	72

<i>Figure 16 : Variations appariées de l'intensité douloureuse moyenne entre 0 et 6 mois.</i>	73
<i>Figure 17 : Efficacité du traitement par anti-TNF estimée par les patients à 3 et 6 mois de suivi.</i>	74
<i>Figure 18 : Satisfaction du traitement à 6 mois de l'introduction de l'anti-TNF, évaluée par le patient.</i>	74
<i>Figure 19 : Echelle d'impression de changement évaluée par le patient à 6 mois de l'introduction du traitement par anti-TNF.</i>	75
<i>Figure 20 : Evolution des seuils de douleur au chaud et au froid dans le groupe patients, au cours du suivi.</i>	76
<i>Figure 21 : Evolution de l'effet CPM au cours du suivi.</i>	77
<i>Figure 22 : Répartition des patients selon les critères de stratification.</i>	80
<i>Figure 23 : Comparaison de l'effet CPM (A) et des seuils de douleur au chaud et au froid (B) à 6 mois, selon la persistance ou non d'une douleur.</i>	81
<i>Figure 24 : Comparaison de l'effet CPM (A) et des seuils de douleur au chaud et au froid (B) à 6 mois, selon la persistance ou non d'une activité du rhumatisme.</i>	82
<i>Figure 25 : Comparaison de l'effet CPM (A) et des seuils de douleur au chaud et au froid (B) à 6 mois, selon la réponse thérapeutique.</i>	82

## TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Equation de recherche.</i>	27
<i>Tableau 2 : Principaux résultats des études ayant réalisé des seuils de douleur à la pression.</i>	33
<i>Tableau 3 : Principaux résultats des études ayant réalisé des QST hors seuil de douleur à la pression.</i>	37
<i>Tableau 4 : Principaux résultats des études ayant réalisé de la sommation temporelle.</i>	41
<i>Tableau 5 : Principaux résultats des études ayant réalisé de la modulation conditionnée de la douleur.</i>	45
<i>Tableau 6 : Evaluation de la qualité méthodologique des études retenues.</i>	48
<i>Tableau 7 : Caractéristiques des patients et contrôles à l'inclusion.</i>	65
<i>Tableau 8 : Coefficients de régression linéaire des variables de la maladie sur l'effet CPM chez les patients, ajustés en fonction de l'âge et du sexe.</i>	68
<i>Tableau 9 : Coefficients de corrélation de Spearman pour les relations entre le CPM et d'autres variables.</i>	69
<i>Tableau 10 : Coefficient de corrélation de Spearman pour les relations entre le CSI et les autres scores du questionnaire psychométrique.</i>	69
<i>Tableau 11 : Résultats des questionnaires algo-fonctionnels et psychométriques au cours du suivi.</i>	73
<i>Tableau 12 : Coefficients de corrélation de Spearman entre la variation de l'effet CPM durant le suivi et la variation de l'intensité douloureuse.</i>	78
<i>Tableau 13 : Coefficients de corrélation de Spearman pour les relations entre l'effet CPM et les questionnaires psychométriques.</i>	78
<i>Tableau 14 : Coefficients de régression linéaire des variables de la maladie sur la variation de l'effet CPM entre M0 et M6 chez les patients, ajustés en fonction de l'âge et du sexe.</i>	79
<i>Tableau 15 : Tableau de contingence des patients à l'issue des 6 mois de suivi selon les 3 critères de stratification.</i>	80

## ABRÉVIATIONS

---

### A-

ACR : American College of Rheumatology  
AJI : Arthrite Juvénile Idiopathique  
ASAS : Assessment of SpondyloArthritis international Society  
ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score  
ATM : Articulation Temporo-Mandibulaire  
axSpA : SpondyloArthrite axiale

### B-

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index  
BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index  
BASMI : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology  
BPI : Brief Pain Inventory

### C-

CatS : Cathepsin S  
CDME : Corne Dorsale de la Moelle Epinière  
CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide  
CID : Contrôles Inhibiteurs Descendants  
CPM : Conditioned Pain Modulation [Modulation conditionnée de la douleur]  
CPT : Cold Pain Threshold [Seuil de douleur au froid]  
CPTol : Cold Pain Tolerance [Seuil de tolerance à la douleur au froid]  
CRP : C-reactive protein  
CSi : Central Sensibilisation Inventory [Inventaire de sensibilisation centrale]

### D-

DAS-28 : Disease Activity Score-28 articulations  
DMARD(s) : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug(s)  
    csDMARD : conventional synthetic DMARD  
    bDMARD : biological DMARD  
    tsDMARD : targeted synthetic DMARD  
DN4 : Douleur Neuropathique 4  
DRG : dorsal root ganglion [Ganglion de la racine dorsale]  
DS : Déviation Standard

### E-

ECR : Essais Controlés Randomisés  
EPT : Electrical Pain Threshold [Seuil de douleur électrique]

EPTol : electrical pain tolerance [Seuil de tolérance à la douleur électrique]

EQ-5D : EuroQoL 5-Dimensions

et coll. : et collègues

EULAR : European Alliance of Associations for Rheumatology

EVA : Echelle Visuelle Analogique

#### **F-**

FiRST : Fibromyalgia Rapid Screening Tool

FKN : Fractalkine

FM : Fibromyalgia

#### **G-**

GC : groupe contrôle

#### **H-**

HADs : Hospital Anxiety and Depression scale

HAD-A : Hospital Anxiety and Depression scale, sous échelle anxiété

HAD-D : Hospital Anxiety and Depression scale, sous échelle dépression

HAQ : Health Assessment Questionnaire

HLA-B27 : Human Leukocyte Antigen-B27

HMGB1 : High-Mobility Group Box 1 protein

HPT : Heat Pain Threshold [Seuil de douleur au chaud]

#### **I-**

IASP : International Association for the Study of Pain

IL-17 : interleukin-17

IL-1 $\beta$  : interleukin-1 $\beta$

IL-6 : interleukin-6

IRM : Imagerie à Résonance Magnétique

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline

ISI : Index de Severité de l'Insomnie

#### **L-**

LDA : Low Disease Activité [Activité faible de la maladie]

LED : Lupus Erythémateux Disséminé

#### **M-**



MASES : Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score  
MeSH : Medical Subject Headings  
MPT : Mechanical Pain Threshold [Seuil de douleur mécanique]  
MPTol : mechanical pain tolerance [Seuil de tolerance à la douleur mécanique]

**N-**

NGF: Nerve Growth Factor  
NIH : National Institute of Health  
NK1 : Neurokinine 1  
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate  
NS : Non Significatif

**O-**

OA : Osteoarthritis [Arthrose]  
OIH : Opioid Induced Hyperalgésia  
OR : Odds Ratio

**P-**

PCS : Pain Catastrophizing Scale  
PGIC : Patient's Global Impression of Change [Impression Globale de changement du Patient]  
PKA : Proteine Kinase A  
PKC : Proteine Kinase C  
PPT : Pressure Pain Threshold [Seuil de douleur à la pression]  
PPTol : Pressure Pain Tolerance [Seuil de tolérance à douleur à la pression]  
PR : Polyarthrite Rhumatoïde  
PSQ : Pain Sensitivity Questionnaire

**Q-**

QCD : Questionnaire Concis de la Douleur  
QST : Quantitative Sensory Testing [Tests sensoriels quantifiés]

**R-**

RAPID : RheumAtism Pain Inhibitory Descending pathways  
RIC : Rhumatisme Inflammatoire Chronique  
RPso : Rhumatisme Psoriasique  
RVM : Rostro-Ventral Medulla

**S-**

SC : Sensibilisation Centrale

SDRC : Syndrome Dououreux Régional Complexe  
SGPA : Substance Grise PériAqueducale  
SNC : Système Nerveux Central  
SP : Substance P  
SpA : SpondyloArthrite  
ST : Sommaton Temporelle  
STHP: SupraThreshold Heat Pain [Seuil supraliminaire de douleur au chaud]  
STPP: SupraThreshold Pressure Pain [Seuil supraliminaire de douleur à la pression]

**T-**

TLR4 : Toll-Like Receptors  
TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor- $\alpha$

**V-**

VS : Vitesse de Sédimentation

## ANNEXES : PUBLICATIONS

---

1. Trouvin AP, Attal N, Perrot S. Assessing central sensitization with quantitative sensory testing in inflammatory rheumatic diseases: A systematic review. *Joint Bone Spine*. 2022 Oct;89(5):105399. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105399.
2. Trouvin AP, Simunek A, Coste J, Medkour T, Carvès S, Bouhassira D, Perrot S. Mechanisms of chronic pain in inflammatory rheumatism: the role of descending modulation. *Pain*. 2022 Aug 3. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002745.

Trouvin AP, Simunek A, Coste J, Medkour T, Combier A, Poiroux L, Vidal F, Carvès S, Bouhassira D, Perrot S. Anti-TNF treatment modifies descending pain modulation pathways. A prospective study of active chronic inflammatory rheumatism patients.

➔ Soumis



## Review

# Assessing central sensitization with quantitative sensory testing in inflammatory rheumatic diseases: A systematic review

Anne-Priscille Trouvin<sup>a,b,c,\*</sup>, Nadine Attal<sup>a,d,e</sup>, Serge Perrot<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> INSERM U987, Paris, France

<sup>b</sup> Centre d'évaluation et traitement de la douleur, GHU Paris centre-Cochin, Paris, France

<sup>c</sup> Université de Paris, Paris, France

<sup>d</sup> Centre d'évaluation et traitement de la douleur, GHU Paris-Île-de-France Ouest-Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt, France

<sup>e</sup> Université Versailles-Saint-Quentin, Versailles, France



## ARTICLE INFO

## Article history:

Accepted 30 March 2022

Available online 30 April 2022

## Keywords:

Central sensitization

Inflammatory rheumatic diseases

Quantitative sensory testing

Conditioned pain modulation

Temporal summation

## ABSTRACT

The major therapeutic challenge in inflammatory rheumatic diseases is the persistence of pain despite good responses to specific therapies. Central sensitization, which can be assessed clinically by psychophysical measurements, including quantitative sensory testing (QST), is a widely proposed mechanism for chronic pain. In this systematic review, we explored the scientific literature addressing quantitative sensory testing in inflammatory rheumatic diseases. We searched Pubmed and Embase for publications up to December 2021 concerning studies on quantitative sensory testing focusing on pain thresholds, temporal summation (TS) and conditioned pain modulation (CPM), in adult patients with chronic inflammatory rheumatism (e.g. rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, psoriatic arthritis, juvenile idiopathic arthritis). The exclusion criteria were reviews, inclusion of children and no reported pain threshold. Data quality was assessed with the National Institutes of Health (NIH) Quality Assessment tools. We identified 27 studies (18 controlled, 9 uncontrolled) including 1875 patients with inflammatory rheumatic diseases and 795 controls. A decrease in pressure pain threshold, in favor of allodynia, was found in 12 of 14 controlled studies on patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. The results of other psychophysical tests, including TS and CPM, were inconsistent due to population heterogeneity and a lack of standardization of the patients' disease duration, activity and treatment. Our review shows that pain in chronic inflammatory rheumatism is associated with pressure allodynia. However, given the heterogeneous quality and discrepant results of studies of other QST outcome measures, the hypothesis of central sensitization involvement in pain processing in these patients cannot be confirmed.

© 2022 Société française de rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

The key challenge in the field of chronic inflammatory rheumatism is currently the persistence of pain in patients despite adequate specific treatment. In rheumatoid arthritis (RA), studies focusing on patients' reported outcomes have shown that pain relief is a frequent unmet need [1,2]. In the large RABBIT registry, only half the patients treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) reported satisfaction with treatment after one year [3]. In other long-term follow-up cohorts, more than one third of RA patients reported unacceptable pain at the five-year, or even 15-year follow-up visits [4,5]. Pain persists in almost

a third of patients with good EULAR responses after three months on methotrexate [6]. These results were confirmed by a literature review showing that, even in the era of biological DMARDs, pain persists at unacceptable levels in patients with RA, even in the presence of low disease activity or remission [7,8], with substantial variation [9]. Similar findings were reported for ankylosing spondylitis [10] and psoriatic arthritis [11].

Several hypotheses, including small-fiber neuropathy, have been proposed to explain the development of persistent pain despite adequate treatment in a number of patients with rheumatoid arthritis or spondylarthritis. However, the principal hypothesis is an involvement of central sensitization mechanisms in pain processing. Such mechanisms have been studied more extensively in other chronic painful musculoskeletal conditions, such as osteoarthritis and chronic low back pain [12]. The International Association for the Study of Pain defines "central sensitization" as "increased responsiveness of nociceptive neurons in the central

\* Corresponding author at: Centre d'évaluation et traitement de la douleur, hôpital Cochin, 27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

E-mail address: [annepriscille.trouvin@aphp.fr](mailto:annepriscille.trouvin@aphp.fr) (A.-P. Trouvin).

nervous system to their normal or sub-threshold afferent input" [13]. This may involve a decrease in threshold and an increase in supra-threshold response, with or without spontaneous discharges and increases in receptive field size. Clinically, sensitization can be inferred indirectly from phenomena such as hyperalgesia and allodynia. Central sensitization may involve peripheral or central mechanisms, or a combination of these mechanisms [14]. It has been suggested that the mechanisms involved include alterations to descending inhibitory pathways, or maladaptive plasticity in the spinal cord or brain [15,16].

It has been suggested that the mechanism of central sensitization in inflammatory rheumatic diseases is the persistence of a painful stimulus from a joint, enhancing the sensitivity of the central nervous system to pain [17]. In animal models, inflammatory mediators released from immune cells and non-neuronal cells in the periphery, such as interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), play an essential role in pain sensitization [18]. Inflammatory mediators trigger intracellular signaling pathways, leading to a phosphorylation cascade, which reduces the threshold of nociceptor neurons, increasing pain sensitivity [19]. Inflammatory mediators, such as TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-17, have been identified in the peripheral nervous system in animal models with the appropriate receptors [20]. The binding of these mediators to their receptors enhances responsiveness to stimulation [20]. Moreover, studies in animal models have suggested central mechanisms for inflammatory mediators: inflammatory mediators are induced in glial cells; pain is enhanced by the intrathecal injection of inflammatory mediators, and attenuated by a spinal blockade of inflammation [21]. However, the role of inflammatory mediators has yet to be confirmed in the pathophysiology of central pain in humans.

Assessments of central sensitization in humans remain challenging. The best clinical method for assessing central sensitization is quantitative sensory testing (QST). This method uses standardized mechanical and thermal stimuli (e.g. graded von Frey hairs, pinprick stimuli, light touch, pressure algometers, quantitative thermotesting) to probe the nociceptive and non-nociceptive afferent pathways in the peripheral and central nervous systems [22]. QST quantifies loss of function (sensory deficits), gain of function (positive signs), and temporal summation (increase in pain in response to repeated noxious stimuli), an index of "windup" (increase in the excitability of spinal cord neurons). Dynamic QST can be used to assess conditioned pain modulation (CPM), in which a conditioning stimulus (e.g. cuff pressure, iced water) modulates sensitivity to a test stimulus (e.g. pressure pain threshold, heat pain threshold) through descending inhibitory controls [22].

Central sensitization has been extensively studied in chronic musculoskeletal painful conditions, such as osteoarthritis [23] and low back pain [24], but there have been very few studies or systematic reviews on inflammatory rheumatic diseases [18,25,26]. This systematic review aims to explore the scientific literature addressing central sensitization, as assessed by quantitative sensory testing, in inflammatory rheumatic diseases.

## 2. Methods

### 2.1. Search strategy, language

We searched Pubmed and Embase for publications up to December 2021 on quantitative sensory testing conducted in RA, Spa, or other inflammatory rheumatic diseases. Cross-referencing was performed with published systematic reviews, meta-analyses, and the references of included studies. We retained only published full-text articles in English or French.

The research question (patient intervention control outcome, PICO) was: Does quantitative sensory testing (including TS and CPM) provide evidence for central sensitization in patients with rheumatoid arthritis, SPA or other inflammatory rheumatic diseases, and what is that evidence? As secondary outcomes, we assessed whether QST results were predictive of therapeutic outcome, and the association of QST parameters with measurements of disease activity. The search terms are defined in Supplemental material S1 [See the supplementary material associated with this article online].

The databases were searched independently by two authors (APT and SP). Discrepancies were resolved by consensus. The same two authors independently screened all titles and abstracts of the articles to remove irrelevant studies. The full texts of the selected studies were then analyzed for eligibility based on inclusion and exclusion criteria, to define the final set of articles for review. Discrepancies were reviewed by the two authors and the final decision was taken by the third author (NA).

### 2.2. Eligibility criteria, study design

We analyzed studies including adult patients with RA, Spa and/or other inflammatory rheumatic diseases were included. The studies included encompassed randomized control trials (RCT), non-RCTs, case-control or case-series studies. In controlled studies, the controls were healthy individuals or patients with other chronic painful conditions. We considered QST studies in which at least one mode of stimulation was used (mechanical, thermal or electrical stimuli) and studies of temporal summation or conditioned pain modulation. Studies were excluded if they were reviews, included children, did not report pain or did not consider at least one mode of stimulation (mechanical, thermal, electrical). We analyzed controlled and uncontrolled trials separately.

### 2.3. Types of outcome

Indirect evidence for central sensitization from QST includes reduced pain thresholds indicative of allodynia, greater pain in response to suprathreshold stimulation indicative of hyperalgesia, and temporal or spatial summation of pain suggesting windup phenomena. Furthermore, conditioned pain modulation, a dynamic QST method for assessing descending pain modulation may provide evidence of an impairment of nociceptive pain inhibition [12]. The QST outcome parameters considered here therefore included mechanical, thermal and electrical pain thresholds and responses to suprathreshold pain stimulation; pain tolerance thresholds; temporal summation and the results of conditioned pain modulation testing of pain inhibition.

### 2.4. Data collection process and quality assessment

One author (A.P.T.) extracted all study characteristics, methodologies and results. The data were reviewed by the other two authors (S.P. and N.A.) to check the accuracy of extraction.

The quality of the studies included was assessed with the National Institutes of Health (NIH) Quality Assessment tools (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>). Three of the NIH tools were used, depending on the studies included in the review. Quality was assessed independently, for each study included, by two authors (A.P.T. and S.P.). Any discrepancies in the quality assessment were reviewed by all authors, with the final decision taken collectively.

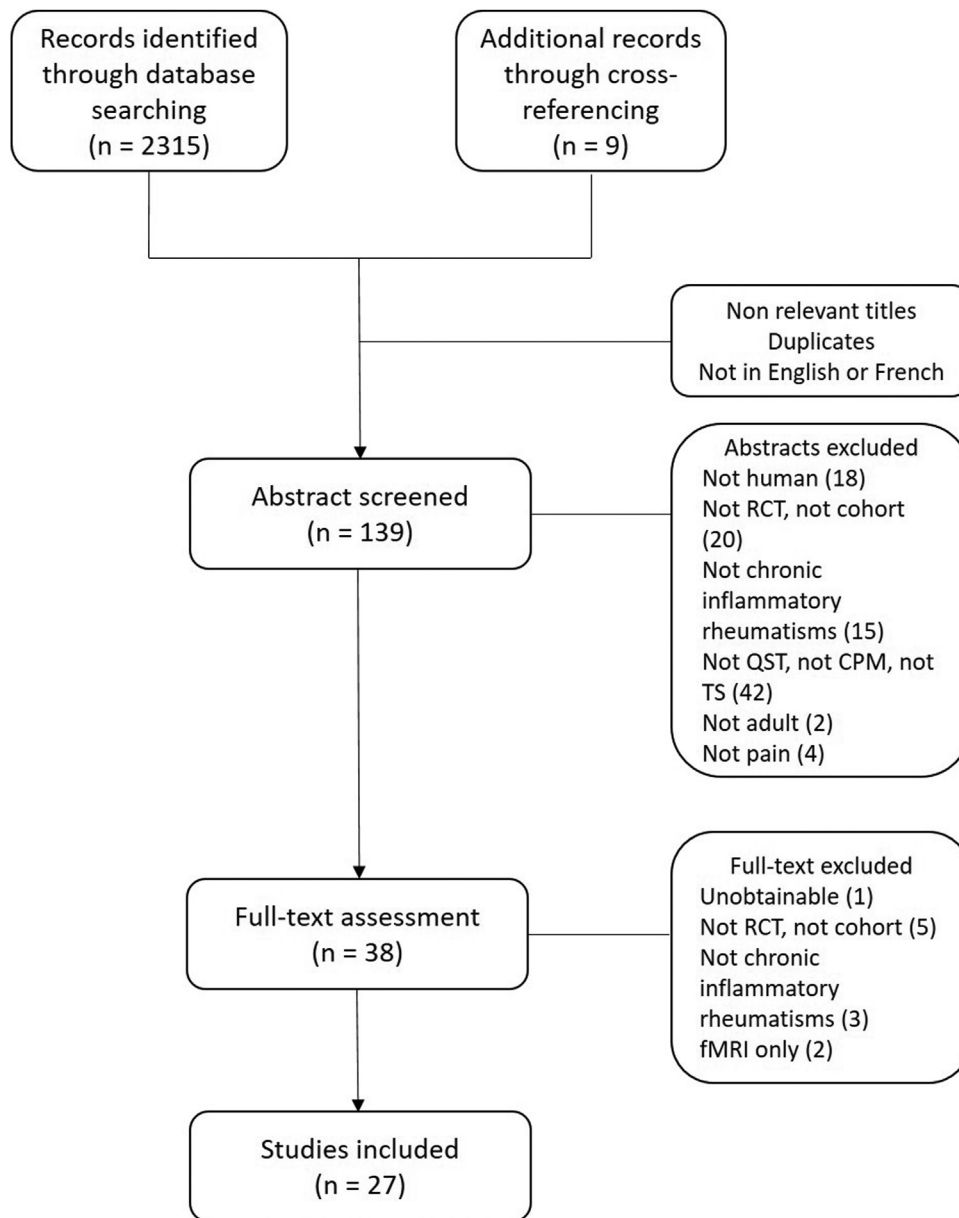


Fig. 1. Flow chart for study selection.

## 2.5. Data synthesis

Data analysis and synthesis were stratified for the QST measurements of pain sensitization used. Only measurements relating to pain processing were extracted and analyzed. These measurements included QST measurements of pain thresholds or suprathresholds in response to pressure or thermal stimuli, punctate stimuli and electrical stimuli, and QST measurements of central hyperexcitability: TS and CPM. Studies were classified by study design: control or uncontrolled. The clinical importance of the main findings and the main limitations of each study were also determined.

## 3. Results

Our initial search yielded 2315 articles. An initial selection on title, with the removal of duplicates, led to the analysis of 139 abstracts. After abstract review, 38 publications were subjected to full-text analysis. At the end of this analysis (note that one article could not be retrieved and its full text was therefore

not read: Konttinen et al. [27]) and cross-referencing, 27 studies were included in this review (Fig. 1): 18 controlled studies and 9 uncontrolled studies, encompassing 1875 patients with inflammatory rheumatic diseases and 795 controls. Twenty-three studies included RA patients, five included SPA patients and one included adult patients with juvenile idiopathic arthritis.

### 3.1. Quantitative sensory testing in inflammatory rheumatic diseases

QST measurements were used in 25 of the 27 studies included. Rheumatoid arthritis was the most frequently studied condition, and pain pressure threshold (PPT) was the most frequently tested parameter. The results of studies assessing PPT and other QST parameters are listed in Tables 1 and 2, respectively.

#### 3.1.1. Controlled studies of pain pressure thresholds

We identified 14 controlled studies in which 581 patients with inflammatory rheumatic diseases were compared with healthy

**Table 1**  
Major results regarding pressure pain threshold in patients with inflammatory rheumatic diseases.

Ref.	RMD patients	Controls	QST type	Location	Results
[28]	96 adults with JIA	109 HC	PPT	Left medial phalanx 3rd finger Medial right anterior tibia	Significantly lower PPT at both sites in JIA patients than in HC
[29]	50 RA 23 PsA 23 AS	28 HC	PPT	Phalanx of a non-tender non-swollen joint on the right hand	Significantly lower PPT in RA and PsA patients than in controls Inverse correlation between PPT and Hamilton depression scale score
[30]	30 RA	30 HC	PPT	Left and right: paraspinal process of C6, T1, T3, T6, T10, L1, L3, L5; knees; ankles	Significantly lower PPT in RA versus HC at all sites
[31]	19 RA	21 HC	PPT	Left and right: trapezius m.; MCP 1 joint; quadriceps m.	Significantly lower PPT at MCP1 in RA than in HC Not significant at other locations
[32]	10 RA	10 HC	PPT	Left and right: supraspinatus m.; gluteus maximus m.; lateral epicondyles Right: quadriceps m.; deltoid m.	Significantly lower PPT in RA than in HC at all locations except quadriceps m.
[33]	15 RA	16 SLE 16 FM 18 HC	PPT	Left and right: occiput; suboccipital m. insertions; intertransverse spaces C5-C7; trapezius; supraspinatus; second rib; lateral epicondyle; gluteal; greater trochanter; knee; anteromedial tibia; hypothenar eminence; medial ulna	Significantly lower PPT in RA than in HC No difference between RA and FM/RA and SLE
[34]	36 RA 18 AS	36 OA 36 HC	PPT	Left and right: forehead; deltoid m.; midpoint of the ulna; hypothenar eminence; midpoint quadriceps; midpoint tibia	Significantly lower PPT in RA than in HC Significantly lower PPT in female than in male subjects No difference between male RA and AS patients
[35]	11 RA	10 FM 20 HC	PPT	Right trapezius m. Right quadriceps m.	Significantly higher PPT in AS than in HC Baseline: PPT in RA no different from that in FM and HC Single intramuscular injection of morphine: significantly positive effect on PPT in RA Single intramuscular injection of saline placebo: significantly positive effect on PPT in RA
[36]	11 RA (< 1 year) 10 RA (> 5 years)	21 HC	PPT	1 painful and inflamed joint Right thigh	Significantly lower PPT over the inflamed joint in both RA groups than in HC Significantly lower PPT at the thigh in RA5 than in HC
[37]	16 RA	19 FM 18 HC	PPT	Right hand between PIP and PID 3 Trapezius m.	On placebo: significantly lower PPT at the finger in RA than in HC
[38]	17 RA among 34 arthritis	36 FM 36 CRPS 37 HC	PPT	Left and right: palmar distal phalanx no. 2	No difference between arthritis and HC
[39]	38 RA	38 HC	PPT	Widest part of the dominant lower leg	Significantly lower PPT in RA than in HC
[40]	58 RA	54 HC	PPT	Left and right: wrists; knees; trapezius m.; thumbnails	Significantly lower PPT at wrists and right knee in RA than in HC
[41]	100 axSpa	50 HC	PPT	2 cm right and left side of spinous process from C3 and C7; T2 and T6; L3 and L5 Sacro-iliac Left trapezius	Significantly lower PPT in axSpa than in HC
[42]	134 RA with TMJ pain	0	PPT	TMJ Glabella of the frontal bone	No difference between seropositive and seronegative RA for PPT Low PPT in seropositive RA patients with high levels of 5-HT
[43]	263 RA	0	PPT	Left and right trapezius m. Dorsal forearm	Lower PPT = higher pain intensity
[44]	182 RA	0	PPT	Left and right trapezius m. Dorsal forearm	No significant results regarding PPT
[45]	50 RA	0	PPT	Medial tibiofemoral joint line of most painful knee (or right knee if 0 pain) Anterior tibia (of index knee) Sternum	Lower PPT associated with higher pain Lower PPT associated with higher DAS-28 components: VAS global health and TJC Lower PPT associated with Beck depression index score
[46]	139 RA	0	PPT	Left and right: wrists; knees; trapezius m.; thumbnails	Low PPT associated with high CDAI Low PPT associated with high TJC
[48]	105 RA	0	PPT	Thumbnail	Lower PPT in patients with TJC $\geq$ 11 Lower PPT in patients with RA $\geq$ 10 years
[49]	140 axSpA	0	PPT	Widest part of the calf muscle on the dominant side	Lower PPT associated with higher ASDAS-CRP and higher MASES
[47]	59 RA	0	PPT	Left and right: wrists; thumbnails; trapezius m.	Multivariable model: lower PPT at the wrist associated with higher CRP; lower PPT at all sites associated with higher MOS Sleep Index score

RMD: Rheumatic and musculoskeletal disease; JIA: juvenile idiopathic arthritis; HC: healthy controls; RA: rheumatoid arthritis; TMJ: temporomandibular joint; AS: ankylosing spondylitis; PsA: psoriatic arthritis; axSpA: axial spondyloarthritis; OA: osteoarthritis; FM: fibromyalgia; SLE: systemic lupus erythematosus; PPT: Pressure pain threshold; m.: muscle(s); RA5: RA of more than 5 years' duration; CDAI: Clinical Disease Activity Index; TJC: tender joint count; CRP: C-reactive protein; ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C Reactive Protein; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score.



**Table 2**  
Major results for other modes of QST in patients with inflammatory rheumatic diseases.

Ref.	RMD patients	Controls	QST type	Location	Results
[28]	96 adults with JIA	109 HC	CPT HPT STHP	Left volar wrist Medial left anterior tibia	No significant difference in CPT and HPT between JIA and HC Significantly lower STHP in JIA than in HC
[31]	19 RA	21 HC	HPT CPTol	Ventral forearm Right hand	Significantly lower HPT in RA than in HC Significantly lower CPTol in RA than in HC
[32]	10 RA	10 HC	STPP	Left and right: supraspinatus m.; gluteus maximus m.; lateral epicondyles	Significantly lower STPP in RA than in HC
[36]	11 RA (< 1 year) 10 RA (> 5 years)	21 HC	CPT HPT STHP	1 painful and inflamed joint Right thigh	No difference in HPT, STHP Not possible to analyze CPT
[39]	38 RA	38 HC	PPTol	Widest part of the dominant lower leg	Significantly lower PPTol in RA than in HC
[40]	58 RA	54 HC	PPTol	Left and right: wrists; knees; trapezius m.; thumbnails	Significantly lower PPTol at wrists and knees in RA than in HC
[50]	27 RA (with knee pain)	28 OA 27 HC	MPT	Left and right knees	Significantly lower MPT in RA than in HC No difference between RA and OA
[51]	27 RA	27 psoriasis (not painful)	MPT MPTol EPT EPTol CPT CPTol	Non-dominant forearm	Lower MPTol and CPTol in RA than in Pso EPTol lower in RA than in Pso (borderline significance) No difference in MPT, EPT or CPT between RA and Pso
[52]	17 AS	17 HC	MPT CPT HPT	Dorsum of both feet Dorsum left hand	No difference in MPT, CPT and HPT between AS and HC
[49]	140 axSpA	0	PPTol	Widest part of the calf muscle on the dominant side	Lower PPTol associated with longer symptom duration, higher ASDAS-CRP, higher BASFI, higher BASMI, more pain regions, unacceptable pain, higher MASES, worse fatigue, worse EQ-5D, higher HADs anxiety score

RMD: Rheumatic and musculoskeletal disease; JIA: juvenile idiopathic arthritis; RA: rheumatoid arthritis; axSpA: axial spondyloarthritis; OA: osteoarthritis; HC: healthy controls; m.: muscle(s); CPT: cold pain threshold; CPTol: cold pain tolerance; HPT: heat pain threshold; STHP: suprathreshold heat pain; STPP: suprathreshold pressure pain; MPT: mechanical pain threshold; MPTol: mechanical pain tolerance; EPT: electrical pain threshold; EPTol: electrical pain tolerance; PPTol: pressure pain tolerance; ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C Reactive Protein; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; EQ-5D: EuroQoL 5-Dimensions; HADs: Hospital Anxiety and Depression scale.

controls and/or patients with fibromyalgia (FM), osteoarthritis (OA), lupus and complex regional pain syndrome (CRPS) [28–41].

Twelve studies (86%) reported lower pressure pain thresholds (pressure or cuff algometer) in patients with rheumatism than in controls. These lower pain thresholds were observed at the site of inflammatory pain, but also at distal joints and even muscle sites not involved in the rheumatism. Only three of these studies assessed the correlation between disease, psychological factors or received treatments and pressure pain thresholds. Bagnato et al. found a correlation between PPT and Hamilton Depression Rating scale score [29]. Finally, Lee et al. found that pain catastrophizing, sleep problems and anxiety were potential confounders of the association between RA and pain threshold [40]. They also found that non-biologic DMARD use in RA patients was significantly associated with a higher pain threshold at the thumb. The other studies did not assess the potential contribution of disease activity, duration or psychological comorbidities to the observed results.

Three studies reported discrepant results: one found that patients with ankylosing spondylitis had a higher PPT than healthy controls [34], whereas the other two found no difference in pain pressure thresholds between RA patients and controls [35,38]. However, these studies reported no power calculation [34] or their sample size was calculated based on another QST technique [35]. Palmer et al. included RA patients in a larger group of patients with arthritis also including osteoarthritis patients. Data for the arthritis group do not therefore correspond exclusively to RA patients and are difficult to interpret [38]. Furthermore, the patients enrolled in these studies differed in disease activity and their analgesic and/or DMARD treatments were not taken into account either during the QST session or for statistical analysis.

### 3.1.2. Uncontrolled studies of pain pressure thresholds

We identified seven studies of 932 patients with RA [42–48], and one study of 175 patients with spondyloarthritis [49]. These studies essentially aimed to determine whether PPT results were associated with different disease durations, activities or comorbidities. The RA studies found no difference in PPT between ACPA+ and ACPA–patients [42]. In these studies, a lower PPT was associated with a disease duration > 10 years [48], higher pain intensity [43,45] and disease activity [45,46], more severe clinical features, such as tender joint count (TJC) [46,48] or a higher CRP [47]. In two studies, low-pressure pain thresholds were associated with psychological comorbidity scores: the Beck depression index [45] and MOS-Sleep Index [47]. However, in SpA patients, a lower PPT was associated with more active disease.

### 3.1.3. Controlled and uncontrolled studies of other modes of QST

We identified nine studies of other modes of QST including thermal or mechanical (Von Frey filaments) pain thresholds, responses to suprathreshold thermal or mechanical stimuli, and mechanical pain tolerance thresholds, in 488 patients with inflammatory rheumatism compared with healthy controls and/or patients with osteoarthritis or psoriasis [28,31,32,36,39,40,49–52] (Table 2).

Four controlled studies compared heat pain thresholds between adult patients with RA, SpA or juvenile idiopathic arthritis and healthy controls [28,31,36,52]. HPT did not differ significantly between patients and controls in three studies, but were lower in RA patients than healthy controls in the fourth study. Pressure pain tolerance thresholds (PPTol) were studied in two controlled studies and one uncontrolled study of patients with RA and SpA. In the two controlled studies, PPTol was lower in RA patients than in healthy controls [39,40], whereas, in the uncontrolled study in SpA patients, lower PPTol was associated with longer symptom duration, higher



**Table 3**  
Major results for temporal summation in patients with inflammatory rheumatic diseases.

Ref.	RMD patients	Controls	Psychophysical test	Location	Results
[35]	11 RA	10 FM 20 HC	TS	Right trapezius m. Right quadriceps m.	Baseline: significantly higher TS in RA than in HC
[37]	16 RA	19 FM 18 HC	TS	Right hand between PIP and PID 3 Trapezius m.	On placebo or acetaminophen: no difference in TS between RA and HC
[39]	38 RA	38 HC	TS	Widest part of the dominant lower leg	Significantly higher TS in RA than in HC
[41]	100 axSpA	50 HC	TS	2 cm right and left side of spinous process from: C3; C7; T6; L3 Sacro-iliac Left trapezius	No difference in TS between axSpA and HC at any point
[53]	16 RA	19 FM 18 HC	TS	Right hand between PIP and PID 3 Trapezius m.	Exercise + placebo or acetaminophen: significant decrease in TS relative to baseline in RA
[43]	263 RA	0	TS	Dorsal forearm	Higher TS = higher pain intensity
[44]	182 RA	0	TS	Dorsal forearm	Comparison before/3 months after initiation/change of DMARD: adjusted OR for good Eular response decreased with increasing number of central dysregulation categories: low CPM effect + high TS = lower chance of achieving a good Eular response
[46]	139 RA	0	TS	Wrist Forearm	Higher forearm TS associated with high CDAI, high TJC, high global assessment by an assessor Higher TS at the forearm and wrist with higher global assessment by the patient
[49]	140 axSpA	0	TS	Widest part of the calf muscle on the dominant side	Higher TS associated with unacceptable pain, longer symptom duration and worse BASMI
[54]	102 RA	0	TS	Widest part of the lower leg	Before vs after DMARD initiation/switch: TS not predictive of DAS28 response

RMD: rheumatic and musculoskeletal disease; QST: quantitative sensory testing; RA: rheumatoid arthritis; axSpA: axial spondyloarthritis; FM: fibromyalgia; HC: healthy controls; TS: temporal summation; m.: muscle(s); DMARD: disease-modifying antirheumatic drug; OR: odds ratio; CDAI: Clinical Disease Activity Index; TJC: tender joint count; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology.

disease activity scores and higher anxiety [49]. Pain in response to suprathreshold pressure and heat was investigated in three controlled studies of RA and juvenile idiopathic arthritis: two studies found that patients had lower suprathreshold pain than controls [28,32], whereas the third found no difference in suprathreshold heat pain at either site between the RA and control groups [36].

### 3.1.4. Interpretation

Overall, the results obtained suggest that a decreased pressure pain threshold is the most common phenotype in patients with RA or SpA, and seems to be related to disease activity or duration, whereas heat test results are more equivocal. However, studies with negative results were generally graded as poor methodological quality (paragraph 3.4).

## 3.2. Temporal summation

All but two studies analyzing temporal summation (TS) included patients with rheumatoid arthritis ( $n = 767$  patients with RA and 275 patients with SpA) [35,37,39,41,43,44,46,49,53,54]. The results of studies assessing TS are listed in Table 3.

### 3.2.1. Controlled studies

We identified three controlled studies of TS in RA and one in SpA. In two studies, including 49 RA patients, TS was relative to healthy controls was detected [35,39], whereas the third study (with results split between two publications) of only 16 patients found no difference between patients and healthy controls [37,53]. Only one of these three studies considered the correlation between TS and disease parameters; no correlation was found between TS index and age, disease duration, painful or swollen joint count, or DAS-28 [39].

In the only controlled study of TS in SpA patients relative to healthy age- and sex-matched controls, temporal summation scores were similar in the two groups [41].

### 3.2.2. Uncontrolled studies

We identified five uncontrolled studies of TS in 806 patients with RA and SpA. In two studies of RA and SpA, higher TS was associated with higher pain intensity [43,49]. Another study found associations with higher Clinical Disease Activity Index (CDAI), tender joint count and global assessment of disease activity (by patient or assessors) in RA patients [46]. In SpA patients, a higher TS was associated with longer disease duration and worse spinal mobility [49]. TS was also used as a predictor of treatment response in two studies. In one study enrolling 182 RA patients in whom DMARD treatment was initiated or changed, those with a high temporal summation associated with reduced conditioned pain modulation had significantly lower odds of achieving a good Eular response at three months [44]. In another study of 102 RA patients, TS alone was not predictive of DAS-28 response after DMARD initiation or switch [54].

### 3.2.3. Interpretation

Overall, these results suggest that TS may be a marker of disease severity and poor response to treatment, but several confounders may have biased the results of these studies.

## 3.3. Conditioned pain modulation in inflammatory rheumatic diseases

Conditioned pain modulation was assessed in eight studies of RA patients [35–37,40,43,44,46,53] and one study of SpA patients [41]. The results of studies assessing TS are listed in Table 4.

**Table 4**  
Major results for conditioned pain modulation in patients with inflammatory rheumatic diseases.

Ref.	RMD patients	Controls	Psychophysical test	Location - Protocol	Significant results
[35]	11 RA	10 FM 20 HC	CPM	CS = occlusion cuff left upper arm TeS = pressure algometer quadriceps m.	Baseline: no difference in CPM between the three groups Single intramuscular injection of morphine: no effect on CPM Single intramuscular injection of saline placebo: no effect on CPM
[40]	58 RA	54 HC	CPM	CS = right hand in 6 °C water bath TeS = pressure algometer left trapezius m.	Smaller CPM effect in RA than in HC Sleep problem may mediate association RA-CPM
[36]	11 RA (< 1 year) 10 RA (> 5 years)	21 HC	HCNS	CS = left hand and forearm in 3–4 °C water bath TeS = heat pain, pressure pain, cold pain	During and after HCNS: decrease in HPT in RA1 and their HC, no difference in RA5 and their HC; decrease in STHP in RA1 and their HC, no difference in RA5 and their HC; decrease in PPT in all RA groups and HC
[37]	16 RA	19 FM 18 HC	CPM	CS = occlusion cuff left upper arm TeS = pressure algometer right hand between PIP and PID 3 and right trapezius m.; trapezius	On placebo: no difference in CPM between the three groups On acetaminophen: better CPM effect for the shoulder in RA
[53]	16 RA	19 FM 18 HC	CPM	CS = occlusion cuff left upper arm TeS = pressure algometer right hand between PIP and PID 3 and right trapezius m.	No significant decrease after exercising in RA and in HC
[41]	100 axSpA	0	CPM	CS = right hand in 7 °C water bath TeS = pressure algometer trapzius	Significantly lower CPM in axSpA subgroup of patients with positive central sensitization inventory
[43]	263 RA	0	CPM	CS = right hand in 5–7 °C water bath TeS = pressure algometer left trapezius m.	CPM not associated with pain intensity Lower CPM associated with lower pain interference
[44]	182 RA	0	CPM	CS = right hand in 5–7 °C water bath TeS = pressure algometer left trapezius m.	Comparison before/3 months after initiation or change of DMARD: good Eular response achieved in fewer patients with low CPM; adjusted OR for good Eular response significant in patients with high CPM; adjusted OR for good Eular response decreasing with increasing number of central dysregulation categories: small CPM effect + high TS = lower chance of achieving a good Eular response
[46]	139 RA	0	CPM	CS = right hand in 5–7 °C water bath TeS = pressure algometer left trapezius m.	CPM associated with TJC

RMD: Rheumatic and musculoskeletal disease; QST: Quantitative sensory testing; RA: rheumatoid arthritis; axSpA: axial spondyloarthritis; HC: healthy controls; FM: fibromyalgia; m.: muscle(s); CPM: conditioned pain modulation; HCNS: heterotopic noxious conditioning stimulation; CS: conditioning stimulus; TeS: test stimulus; TJC: tender joint count; CPT: cold pain threshold; HPT: heat pain threshold; STHP: suprathreshold heat pain.

### 3.3.1. Controlled studies

We identified five controlled studies including 122 RA patients and 179 controls. Only one study found a smaller CPM effect in RA patients than in healthy controls, probably indicating an impaired descending pain pathway and central sensitization [40], with a significantly lower median CPM effect in unadjusted analysis. However, regression analyses showed that sleep disturbance might mediate this association. In two other controlled studies, there was no significant difference between RA patients and control groups [35,36]. Finally, in both studies by Meeus et al., CPM did not differ between RA patients and healthy controls in placebo conditions [37]. Patients underwent CPM after two experimental treatments (acetaminophen or exercise), and a better CPM effect was observed in RA patients, but only on acetaminophen and only when the test stimulus was applied to the trapezius [37,53]. Underpowered studies, disease activity at the time of QST, and current treatments may account for these discrepancies.

### 3.3.2. Uncontrolled studies

We identified three uncontrolled studies including 584 RA patients [43,44,46]. In one study, a CPM effect was associated with higher tender joint count, but not with any of the other

parameters, including pain intensity [46]. However, these results seem to be contradicted by the results of another study in which CPM was again not associated with pain intensity but, in which, conversely, a small CPM effect in RA patients was associated with lower pain interference in patients' reported outcomes [43]. Heisler et al. investigated the association between pain dysregulation and therapeutic response. They found that patients with a low CPM had less chance of achieving a good Eular response three months after DMARD initiation or change [44]. Moreover, the combination of a small CPM effect and high-level temporal summation was found to be predictive of lower odds of achieving a good therapeutic response. In the only study testing CPM in a cohort of SpA patients, CPM score was significantly lower in the subgroup of patients with possible central sensitization, as defined by a central sensitization inventory score of at least 40/100 [41].

### 3.3.3. Interpretation

These results seem to suggest a possible link between low CPM and unfavorable disease activity, but mostly with lower odds of a good therapeutic response. Nevertheless, the studies reporting such results suffered from many methodological limitations.

**Table 5**  
Assessment of study quality.

Ref	NIH quality assessment tool used	Quality rating	Justification for poor rating
[28]	Case-control	Good	
[29]	Case-control	Fair	
[30]	Case-control	Poor	CG not age-matched QST performed at various locations, including the back, and 77% of HC reported intermittent backache Not clearly stated that participants had refrained from opioid use before QST Not reported whether patients using antidepressants or gabapentinoids were excluded
[31]	Case-control	Fair	
[32]	Case-control	Poor	Small sample size, no sample size justification Heterogeneous patient group in terms of disease activity, DMARDs Unclear if disease activity was calculated on day of the QST or retrieved from database for a prior clinical visit Not reported whether patients were asked to refrain from opioid analgesic use before QST Not reported whether patients using antidepressants or gabapentinoids were excluded No estimation of the prevalence of concomitant fibromyalgia
[33]	Case-control	Poor	Small sample size, no sample size justification No definition of diagnostic criteria, inclusion and exclusion criteria No report of disease activity, concomitant treatments Not reported whether patients were asked to refrain from opioid analgesic use before QST Not reported whether patients using antidepressants or gabapentinoids were excluded No estimation of the prevalence of concomitant fibromyalgia in RA patients
[34]	Case-control	Poor	No sample size justification CG not age-matched No report of disease activity, concomitant treatments Not reported whether patients were asked to refrain from opioid analgesic use before QST Not reported whether patients using antidepressants or gabapentinoids were excluded No estimation of the prevalence of concomitant fibromyalgia in RA/AS patients
[35]	Case-control Controlled intervention study	Fair	
[36]	Case-control	Poor	Small sample size, no sample size justification Not reported whether patients using antidepressants or gabapentinoids were excluded Little information about disease activity No estimation of the prevalence of concomitant fibromyalgia in RA patients
[37]	Case-control Controlled intervention study	Poor	No definition of the diagnostic criteria used for RA No report of disease activity, disease duration, concomitant DMARDs Unclear whether RA patients with concomitant FM were excluded No report of baseline pain in RA patients
[38]	Case-control	Poor	No report of disease activity, concomitant treatments Not reported whether patients were asked to refrain from opioid analgesic use before QST Not reported whether patients using antidepressants or gabapentinoids were excluded RA patients analyzed together with OA patients
[39]	Case-control	Poor	CG not age-matched CG and patients not tested in same timeframe Not reported whether patients were asked to refrain from opioid analgesic use before QST Not reported whether patients using antidepressants or gabapentinoids were excluded No estimation of the prevalence of concomitant fibromyalgia in RA patients
[40]	Case-control	Good	
[41]	Case-control	Good	
[42]	Cross-sectional	Poor	No reported inventory of usual treatments (type of DMARDs) Not reported whether patients were asked to refrain from opioid analgesic use before QST Not reported whether patients using antidepressants or gabapentinoids were excluded No estimation of the prevalence of concomitant fibromyalgia
[43]	Cross-sectional	Good	
[44]	Before-After with no CG	Good	
[45]	Cross-sectional	Good	
[46]	Cross-sectional	Good	
[47]	Cross-sectional	Good	
[48]	Cross-sectional	Fair	
[49]	Cross-sectional	Good	
[50]	Case-control	Poor	No sample size justification No report of disease activity Not reported whether patients were asked to refrain from opioid analgesic use before QST Patients using antidepressants included
[51]	Case-control	Poor	No sample size justification No report of disease activity, concomitant DMARDs CG reported pain, RA patients had low-intensity pain Not reported whether patients were asked to refrain from opioid analgesic use before QST Not reported whether patients using antidepressants or gabapentinoids were excluded No estimation of the prevalence of concomitant fibromyalgia in RA patients
[52]	Case-control	Fair	

Table 5 (Continued)

Ref	NIH quality assessment tool used	Quality rating	Justification for poor rating
[53]	Case-control Controlled intervention study	Poor	No definition of the diagnostic criteria used for RA No report of disease activity, disease duration, concomitant DMARDs Unclear whether RA patients with concomitant FM were excluded
[54]	Before-After with no CG	Good	No report of baseline pain in RA patients

CG: control group; DMARD: disease-modifying antirheumatic drug; RA: rheumatoid arthritis; AS: ankylosing spondylitis; OA: osteoarthritis.

### 3.4. Quality assessment

Quality assessment for the 27 selected studies is described in Table 5. The main limitations of the studies included concerned case control studies: partial matching for age or sex only, whereas static or dynamic QST is probably affected by both [12]. The other main methodological flaws identified were heterogeneous patient groups in terms of disease activity, DMARDs, and baseline pain. Other treatments, such as opioids or antidepressants, might also modify QST results [12,55,56].

## 4. Discussion

This review revealed consistent evidence for a lower pressure pain threshold in patients with inflammatory rheumatic diseases. Importantly, this change in pain threshold is observed not only at painful joint sites, where it could be mediated by peripheral sensitization, but also at extra-articular sites, suggesting possible widespread hyperalgesia in these patients. Based on the studies included in this review, it is not possible to draw firm conclusions regarding potential causal links between the rheumatism and altered PPT, because most of the selected studies were cross-sectional.

However, other modes of QST, particularly those based on heat testing, yielded inconclusive results. Furthermore, for dynamic QST, a few controlled and uncontrolled studies suggested that higher temporal summation and lower descending inhibitory controls might be associated with higher disease activity and lower therapeutic response, but other studies yielded conflicting results. Multiple methodological factors may account for the discrepant findings between studies. Most studies had a high risk of bias. Data were collected without blinding and the methodological approaches were heterogeneous (only a few studies used a standardized protocol). Sample size was generally small, not calculated or incorrectly calculated [35]. The patients included were not standardized or homogeneous in terms of disease, as most studies included patients with variable disease durations or levels of disease activity [35,37,53]. Symptomatic analgesic treatments (conventional analgesics, antidepressants and biological DMARDs [57]) might also have had a significant effect on QST results, particularly as some of these drugs (particularly antidepressants) act on modulatory controls. However, there were few controls for these treatments at the time of testing, or to the studies provided no information about concomitant therapy [35,37,53]. Other sources of bias include confounding pain conditions, such as concomitant osteoarthritis in older patients, or concomitant fibromyalgia. A large proportion (48%) of patients in the RA cohort studied by Joharatnam et al. (48%) were considered to have FM, and these patients had a lower pain threshold than non-FM RA patients [45]. Unfortunately, few studies clearly excluded, or at least stratified, patients with possible concomitant chronic pain conditions.

Another confounding factor that might account for psychophysical test abnormalities and persistent pain is possible opioid-induced hyperalgesia (OIH). Chronic opioid use can lead to

opioid-induced hyperalgesia and these drugs are used intermittently for pain relief in a large number of inflammatory rheumatic disease. Some patients would therefore be expected to develop OIH and would be outliers for QST, as OIH is strongly suspected to modify QST results [58,59].

Finally, central sensitization probably occurs in only a subgroup of patients that has yet to be clearly identified in any of these studies.

Thus, contrary to studies of osteoarthritis, which are generally of higher quality [60], the studies reviewed here provide no firm conclusions as to the role of central sensitization in pain in RA, SpA and other inflammatory diseases. Future studies should use a cross-sectional controlled design, with homogeneous groups of patients (in terms of disease activity, baseline pain, exclusion or stratification for potential concomitant pain conditions) and appropriate controls (matched at least for age and sex) or a longitudinal design, to explore the individual effects of the various DMARDs on psychophysical test results. Future studies should aim to determine whether central sensitization is involved in the chronic pain of patients with inflammatory rheumatic diseases, the most relevant clinical phenotypes indicative of central sensitization and whether central sensitization may be considered a biomarker of poor therapeutic response. As this mechanism is probably relevant in only a subgroup of patients, improvements in the targeting of these patients should, ultimately, contribute to the adjustment of treatments and to these patients being offered newer treatments known to be effective against central sensitization, in addition to their specific therapy.

### Funding

This research did not receive a specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

### Acknowledgments

None.

### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data S1 associated with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2022.105399>.

### References

- [1] Radawski C, Genovese MC, Hauber B, et al. Patient perceptions of unmet medical need in rheumatoid arthritis: a cross-sectional survey in the USA. *Rheumatol Ther* 2019;6:461–71.
- [2] Trouvin A-P, Curis E, Nicolis I, et al. Experience of pain is correlated to treatment profile in patients with rheumatoid arthritis. Differentiating 5 clusters of

- patients in a national cohort of 1100 women with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2020;87:675–6.
- [3] Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, et al. Factors associated with treatment satisfaction in patients with rheumatoid arthritis: data from the biological register RABBIT. *RMD Open* 2020;6, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001290>.
  - [4] Svensson B, Forslind K, Andersson M. Unacceptable pain in the BARFOT inception cohort of patients with rheumatoid arthritis: a long-term study. *Scand J Rheumatol* 2020;49:371–8.
  - [5] Eberhard A, Bergman S, Mandl T, et al. Predictors of unacceptable pain with and without low inflammation over 5 years in early rheumatoid arthritis—An inception cohort study. *Arthritis Res Ther* 2021;23:169.
  - [6] Altawil R, Saevardottir S, Wedrén S, et al. Remaining pain in early rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1061–8.
  - [7] Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, et al. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective. *Rheumatol Int* 2016;36:685–95.
  - [8] Michaud K, Pope J, van de Laar M, et al. Systematic literature review of residual symptoms and an unmet need in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73:1606–16.
  - [9] Drouet J, Gossec L, Jacquemin C, et al. Fluctuation of pain is frequent in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis: a 12 weeks prospective study of 165 patients. *Joint Bone Spine* 2022;89:105306.
  - [10] Strand V, Deodhar A, Alten R, et al. Pain and fatigue in patients with ankylosing spondylitis treated with tumor necrosis factor inhibitors: multinational real-world findings. *J Clin Rheumatol* 2021;27:e446–55.
  - [11] Conaghan PG, Alten R, Deodhar A, et al. Relationship of pain and fatigue with health-related quality of life and work in patients with psoriatic arthritis on TNFi: results of a multi-national real-world study. *RMD Open* 2020;6, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001240>.
  - [12] Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2018;22:216–41.
  - [13] IASP. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Centralsensitization> [Accessed February 2022].
  - [14] Middlebrook N, Rushton AB, Abichandani D, et al. Measures of central sensitization and their measurement properties in musculoskeletal trauma: a systematic review. *Eur J Pain* 2021;25:71–87.
  - [15] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10:895–926.
  - [16] Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152:S2–15.
  - [17] Vergne-Salle P, Bertin P. Chronic pain and neuroinflammation. *Joint Bone Spine* 2021;88:105222.
  - [18] Zhang A, Lee YC. Mechanisms for Joint Pain in Rheumatoid Arthritis (RA): from Cytokines to Central Sensitization. *Curr Osteoporos Rep* 2018;16:603–10.
  - [19] Pinho-Ribeiro FA, Verri WA, Chiu IM. Nociceptor sensory neuron-immune interactions in pain and inflammation. *Trends Immunol* 2017;38:5–19.
  - [20] Schaible H-G. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:470.
  - [21] DeLeo JA, Yezierski RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain* 2001;90:1–6.
  - [22] Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17002.
  - [23] Arendt-Nielsen L. Pain sensitisation in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35:68–74.
  - [24] Li W, Gong Y, Liu J, et al. Peripheral and central pathological mechanisms of chronic low back pain: a narrative review. *J Pain Res* 2021;14:1483–94.
  - [25] Boyden SD, Hossain IN, Wohlfahrt A, et al. Non-inflammatory causes of pain in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:30.
  - [26] Meeus M, Vervisch S, De Clerck LS, et al. Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:556–67.
  - [27] Kontinen YT, Honkanen VE, Grönblad M, et al. The relation of extraarticular tenderness to inflammatory joint disease and personality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:851–5.
  - [28] Arnstad ED, Iversen JM, Uglem M, et al. Pain sensitivity in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a quantitative sensory testing study. *Arthritis Res Ther* 2020;22:262.
  - [29] Bagnato G, De Andres I, Sorbara S, et al. Pain threshold and intensity in rheumatic patients: correlations with the Hamilton Depression Rating scale. *Clin Rheumatol* 2015;34:555–61.
  - [30] Dhondt W, Willaeyts T, Verbruggen LA, et al. Pain threshold in patients with rheumatoid arthritis and effect of manual oscillations. *Scand J Rheumatol* 1999;28:88–93.
  - [31] Edwards RR, Wasan AD, Bingham CO, et al. Enhanced reactivity to pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R61.
  - [32] Fridén C, Thoors U, Glenmark B, et al. Higher pain sensitivity and lower muscle strength in postmenopausal women with early rheumatoid arthritis compared with age-matched healthy women—A pilot study. *Disabil Rehabil* 2013;35:1350–6.
  - [33] García-Fernández E, Godoy-Izquierdo D, Pérez-García M, et al. Differences in pressure-pain threshold between healthy women and patients with fibromyalgia syndrome, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. *J Musculoskelet Pain* 2009;17:139–54.
  - [34] Gerecz-Simon EM, Tunks ER, Heale JA, et al. Measurement of pain threshold in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, and healthy controls. *Clin Rheumatol* 1989;8:467–74.
  - [35] Hermans L, Nijls J, Calders P, et al. Influence of morphine and naloxone on pain modulation in rheumatoid arthritis, chronic fatigue syndrome/fibromyalgia, and controls: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study. *Pain Pract* 2018;18:418–30.
  - [36] Leffler A-S, Kosek E, Lerdal T, et al. Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis. *Eur J Pain* 2002;6:161–76.
  - [37] Meeus M, Ickmans K, Struyf F, et al. Does acetaminophen activate endogenous pain inhibition in chronic fatigue syndrome/fibromyalgia and rheumatoid arthritis? A double-blind randomized controlled cross-over trial. *Pain Physician* 2013;16:E61–70.
  - [38] Palmer S, Bailey J, Brown C, et al. Sensory function and pain experience in arthritis, complex regional pain syndrome, fibromyalgia syndrome, and pain-free volunteers: a cross-sectional study. *Clin J Pain* 2019;35:894–900.
  - [39] Vladimirova N, Jespersen A, Bartels EM, et al. Pain sensitisation in women with active rheumatoid arthritis: a comparative cross-sectional study. *Arthritis* 2015;2015:434109.
  - [40] Lee YC, Lu B, Edwards RR, et al. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65:59–68.
  - [41] Yücel FN, Duruöz MT. Central sensitization in axial spondyloarthritis: an explorative study with quantitative sensory testing and clinical scales. *Mod Rheumatol* 2021.
  - [42] Alstergren P, Fredriksson L, Kopp S. Temporomandibular joint pressure pain threshold is systemically modulated in rheumatoid arthritis. *J Orofac Pain* 2008;22:231–8.
  - [43] Heisler AC, Song J, Dunlop DD, et al. Association of pain centralization and patient-reported pain in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:1122–9.
  - [44] Heisler AC, Song J, Muhammad LN, et al. Association of dysregulated central pain processing and response to disease-modifying antirheumatic drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:2017–24.
  - [45] Joharatnam N, McWilliams DF, Wilson D, et al. A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:11.
  - [46] Lee YC, Bingham CO, Edwards RR, et al. Association between pain sensitization and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:197–204.
  - [47] Lee YC, Chibnik LB, Lu B, 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:R160.
  - [48] Pollard LC, Ibrahim F, Choy EH, et al. Pain thresholds in rheumatoid arthritis: the effect of tender point counts and disease duration. *J Rheumatol* 2012;39:28–31.
  - [49] Mogard E, Olofsson T, Bergman S, et al. Chronic pain and assessment of pain sensitivity in patients with axial spondyloarthritis: results from the SPARTAKUS cohort. *J Rheumatol* 2020, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.200872>.
  - [50] Hendiani JA, Westlund KN, Lawand N, et al. Mechanical sensation and pain thresholds in patients with chronic arthropathies. *J Pain* 2003;4:203–11.
  - [51] van Laarhoven AIM, Kraaijaat FW, Wilder-Smith OH, et al. Sensitivity to itch and pain in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis. *Exp Dermatol* 2013;22:530–4.
  - [52] Wu Q, Inman RD, Davis KD. Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a psychophysics and brain imaging study. *Arthritis Rheum* 2013;65:1494–503.
  - [53] Meeus M, Hermans L, Ickmans K, et al. Endogenous pain modulation in response to exercise in patients with rheumatoid arthritis, patients with chronic fatigue syndrome and comorbid fibromyalgia, and healthy controls: a double-blind randomized controlled trial. *Pain Pract* 2015;15:98–106.
  - [54] Christensen AW, Ribjerg-Madsen S, Christensen R, et al. Ultrasound Doppler but not temporal summation of pain predicts DAS28 response in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1091–8.
  - [55] Duffy KJ, Flickinger KL, Kristan JT, et al. Quantitative sensory testing measures individual pain responses in emergency department patients. *J Pain Res* 2017;10:1241–53.
  - [56] Niesters M, Proto PL, Aarts L, et al. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *Br J Anaesth* 2014;113:148–56.
  - [57] Hess A, Axmann R, Rech J, et al. Blockade of TNF- $\alpha$  rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:3731–6.
  - [58] Wasserman RA, Hasset AL, Harte SE, et al. Pressure pain sensitivity in patients with suspected opioid-induced hyperalgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:687–93.
  - [59] Chen L, Malarick C, Seefeld L, et al. Altered quantitative sensory testing outcome in subjects with opioid therapy. *Pain* 2009;143:65–70.
  - [60] De Oliveira Silva D, Rathleff MS, Petersen K, et al. Manifestations of pain sensitization across different painful knee disorders: a systematic review including meta-analysis and metaregression. *Pain Med* 2019;20:335–58.



# Mechanisms of chronic pain in inflammatory rheumatism: the role of descending modulation

Anne-Priscille Trouvin<sup>a,b,c,\*</sup>, Arielle Simunek<sup>a,b</sup>, Joël Coste<sup>a,b,d</sup>, Terkia Medkour<sup>a,b,c</sup>, Sandrine Carvès<sup>a,b</sup>, Didier Bouhassira<sup>c,e</sup>, Serge Perrot<sup>a,b,c</sup>

## Abstract

Persistent pain despite satisfactory disease treatment is frequent in rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthritis (Spa) and may result from specific changes in central pain processing. We assessed these mechanisms further by systematically comparing thermal pain thresholds and conditioned pain modulation (CPM) between patients with active RA or Spa and healthy controls. We included 50 patients with RA and 50 patients with Spa and 100 age-matched and sex-matched controls. Heat and cold pain thresholds (HPT-CPT) were measured on the dominant forearm, and CPM was assessed by applying conditioning stimuli (immersion in a cold-water bath) to one foot and the nondominant hand in 2 successive randomized sequences. Descending pain modulation was assessed as the difference in HPTs (in °C) before and after conditioning. Larger HPT differences (ie, a larger CPM effect) reflected more efficient descending inhibition. Potential associations between changes in CPM and clinical data, including disease activity, pain intensity, and psychological and functional variables, were systematically assessed. Heat pain threshold and cold pain threshold were similar in patients and controls. The mean CPM effect was significantly weaker in patients than that in controls for conditioning applied to either the foot ( $0.25^{\circ}\text{C} \pm 2.57$  vs  $2.79^{\circ}\text{C} \pm 2.31$ ;  $P < 0.001$ ) or the nondominant hand ( $0.57^{\circ}\text{C} \pm 2.74$  vs  $2.68^{\circ}\text{C} \pm 2.12$ ;  $P < 0.001$ ). The smaller CPM effect in patients was correlated with average pain intensity, but not with disease activity or other clinical characteristics, suggesting a significant pathophysiological role for changes in endogenous pain modulation in the mechanisms of chronic pain associated with inflammatory rheumatism.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, Spondyloarthritis, Conditioned pain modulation, Diffuse noxious inhibitory control

## 1. Introduction

Persistent pain is a common emerging challenge in the care of patients with rheumatoid arthritis (RA) or spondyloarthritis (Spa) and satisfactory inflammatory control.

One large international survey exploring the effect of disease on quality of life in patients with RA revealed that 63% of patients experienced pain every day.<sup>50</sup> In another study, more than 75% of patients with RA with good control of their RA reported moderate-to-severe pain.<sup>51</sup> In another cohort of patients with recent RA, 34% reported still having pain after 5 years of follow-up.<sup>10</sup> This finding was confirmed in a larger cohort study in the United Kingdom, in which up to 79% of patients reported persistent pain.<sup>39</sup> Similar results have been reported for spondyloarthritis (Spa). In a longitudinal study of over 600 patients with Spa, 35%

without chronic pain at inclusion reported pain at 2.5 years of follow-up.<sup>42</sup>

One plausible mechanism for persistent pain in these patients, other than uncontrolled disease, is an alteration to pain modulatory systems. Decreases in pain inhibition or increases in pain facilitation are involved in both the development and maintenance of central sensitization (CS), corresponding to a long-lasting state of enhanced responsiveness of the nociceptive systems clinically associated with widespread hyperalgesia.<sup>31</sup>

Endogenous pain modulation has been investigated in detail over the past 3 decades, in both animals and humans.<sup>49</sup> In the clinical setting, most studies have used conditioned pain modulation (CPM) paradigms derived from those used in studies on diffuse noxious inhibitory control (DNIC). These experimental paradigms involve measurement of the modulatory effects (ie, inhibition or facilitation) of a conditioning painful stimulus on a test stimulus applied to another part of the body.<sup>57</sup>

Previous studies on painful syndromes, such as chronic low back pain, osteoarthritis, and fibromyalgia, have confirmed that a large proportion of patients display alterations to pain modulation.<sup>1</sup> There have been only a few studies on chronic inflammatory rheumatism, which have yielded conflicting results.<sup>25,35,41</sup> Early studies reported a lack of change in endogenous pain modulation in patients with RA, whereas more recent studies have concluded that these patients display a decrease in pain inhibition.<sup>34,35</sup> In addition, the relationships between these alterations and pain severity or disease activity are unclear.<sup>21</sup>

The main objective of the Rheumatism Pain Inhibitory Descending pathways (RAPID) study was to assess pain

Sponsorships or competing interests that may be relevant to content are disclosed at the end of this article.

<sup>a</sup> Pain Medicine Department, GHU Paris Centre—Cochin, Paris, France, <sup>b</sup> Université Paris Cité, Paris, France, <sup>c</sup> Inserm U987, UVSQ, Paris-Saclay University, Boulogne Billancourt, France, <sup>d</sup> Biostatistics and Epidemiology Unit, GHU Paris Centre—Cochin, Paris, France, <sup>e</sup> Pain Medicine Department, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France

\*Corresponding author. Address: Centre d'Evaluation et Traitement de la Douleur, 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France. Tel.: +33 1 58 41 30 40. E-mail address: [annepriscille.trouvin@aphp.fr](mailto:annepriscille.trouvin@aphp.fr) (A.-P. Trouvin).

PAIN 00 (2022) 1–8

© 2022 International Association for the Study of Pain

<http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002745>

modulation in a cohort of patients with painful RA or Spa through comparisons with healthy sex-matched and age-matched controls. We measured thermal (heat and cold) pain thresholds on the dominant forearm and then assessed both segmental and heterosegmental (ie, descending) modulation with 2 successive CPM paradigms involving conditioning stimuli consisting of the immersion of the foot or contralateral (nondominant) hand in a cold-water bath. Potential associations between CPM and clinical data, including disease activity, pain intensity, central sensitivity inventory (CSI) score, and psychological and functional variables, were systematically assessed.

## 2. Methods

The RAPID study was a multicenter study including patients with active RA or Spa recruited from 2 French university hospital rheumatology departments (Cochin and Ambroise Paré) from February 2019 to June 2021. The study was reviewed and approved by the Sud-Est IV Ethics Committee, under agreement number 2018-A00248-47. All participants were fully informed about experimental procedures, and all provided written consent before inclusion.

### 2.1. Study population

The inclusion criteria were diagnosis of RA based on the ACR/EULAR 2010 criteria or diagnosis of spondyloarthritis based on the ASAS criteria. We ensured that the patients recruited were relatively homogeneous for pain and inflammation by limiting recruitment to patients with active disease (Disease Activity Score [DAS-28]  $\geq 3.2$  for patients with RA or Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score [ASDAS-CRP]  $> 2.1$  for patients with Spa), who had never been treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) or targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs). The exclusion criteria were a history of previous bDMARD or tsDMARD treatment, antidepressant use (SNRI or tricyclic), daily opioid use, Raynaud disease, known peripheral neuropathy, pregnancy, and an inability to read/understand French. Patients with intermittent opioid use were asked to refrain from taking opioid medication in the 24 hours before inclusion. The choice of excluding patients with previous bDMARDs or tsDMARDs was based on current literature showing in animal studies that inflammatory cytokines in particular those involved in inflammation of the joint or the enthesis might have a role in modulating the CNS.<sup>7</sup>

Healthy controls, matched with the patients for age and sex, were required to have no history of chronic painful conditions, no use of analgesics or antidepressants (SNRI or tricyclics), no Raynaud disease or peripheral neuropathy, and no pregnancy and were required to be able to read/understand French.

### 2.2. Clinical assessment

Clinical characteristics, including age, sex, disease duration, current treatments, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP) levels, were systematically assessed before the experimental session. Disease activity scores were calculated with the DAS-28 (ESR) for patients with RA or the ASDAS-CRP for patients with Spa. For RA, the Disease Activity Score, DAS-28 (ESR), is a composite score including a count of the number of swollen joints (of 28 in total), a count of the number of tender joints (of 28), ESR, and a global assessment of health by the patient. A DAS-28 score greater than 3.2 implies a moderate-to-high ( $>5.1$ ) disease activity. For Spa, the Ankylosing

Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) is a composite score including back pain intensity, peripheral pain/swelling, duration of morning stiffness, and CRP levels. An ASDAS greater than 2.1 implies a high level of disease activity. Functional impact was assessed by calculating the HAQ score for patients with RA and the BASDAI/BASFI score for patients with Spa. Pain intensity and pain interference were assessed with the Brief Pain Inventory (BPI). The Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST) questionnaire<sup>47</sup> was administered to identify patients with possible fibromyalgia (ie, score  $\geq 5$ ). The Central Sensitization Inventory (CSI),<sup>37</sup> Insomnia Severity Index (ISI),<sup>4</sup> Hospital Anxiety Depression scale (HAD),<sup>58</sup> and Pain Catastrophizing Scale (PCS) were also administered to the patients.

For healthy controls, we recorded age, sex, and an assessment of pain over the past 7 days. Healthy controls were asked to complete the CSI, ISI, HAD, and PCS.

### 2.3. Thermal pain measurements

Quantitative sensory testing (QST) was performed in a quiet room at constant temperature (between 22 and 23°C). Subjects were seated in a comfortable reclining chair and asked to remain as relaxed as possible. Thermal (heat and cold) pain thresholds were assessed with the TSA II NeuroSensory Analyzer (Medoc, Israel). A contact thermode (30 × 30 mm) including Peltier elements was applied to the skin on the dominant volar forearm. The baseline temperature of the thermode was adjusted to the patient's skin temperature. Thresholds were measured by the method of limits: stimuli of increasing or decreasing intensities were applied, and for each stimulus, the subjects pressed a button that reversed the thermal stimulation as soon as the stimulation became painful. The interstimulus intervals used were 15 to 20 seconds for heat pain thresholds (HPTs) and 20 to 30 seconds for cold pain thresholds (CPTs). The maximum and minimum temperatures were set to 50°C for heat and 0°C for cold. The thermal rate of change was 2°C/s. Thresholds were calculated as the mean threshold recorded in 3 successive measurements and are expressed as absolute thresholds (°C).

### 2.4. Conditioned pain modulation protocols

We used 2 successive CPM paradigms separated by 20 to 25 minutes, with conditioning stimuli applied to the upper and lower limbs in a randomized order. The test stimulus was the heat pain threshold measured as described above on the dominant volar forearm, and the conditioning stimulus was the immersion of the nondominant foot or hand in a bath of circulating cold water at 8°C (CORIO CD-900F Refrigerated/heating circulator, Julabo, Germany) for 1 minute. Heat pain thresholds were measured again, as described above, on the dominant forearm immediately after conditioning.

### 2.5. Statistical analysis

Results are expressed as means  $\pm$  SD for continuous variables or as frequencies and percentages for categorical variables. Because of the lack of data for the CPM protocol with heat pain as a test stimulus in patients with RA or Spa, power calculation was based on another study in which pressure pain was used as a test stimulus for CPM in a cohort of 50 patients and controls.<sup>34</sup> Based on this calculation, we decided to include 100 patients (50 RA and 50 Spa) and a matching group of 100 healthy controls.

The primary outcome was CPM effects, assessed as the absolute difference (in °C) between HPTs on the upper limb (ie,

test stimulus) before and after the conditioning stimulus (after-before). A positive difference (value after conditioning greater than that before conditioning) indicates a potential CPM effect, with HPTs higher after the conditioning stimulus, indicating an activation of inhibitory control over pain. We assessed the differences between patients and controls and the associations between clinical variables (disease duration, high disease activity [DAS-28 > 5.1 or ASDAS-CRP > 3.2] vs moderate disease activity, ESR, CRP levels, and positive FIRST score), psychometric scores, and CPM in general linear regression models systematically adjusted for age and sex, based on previous findings of an influence of age and sex on CPM results.<sup>1,48</sup> We checked that the residuals followed a normal distribution to ensure that the assumption of a linear model was satisfied. Correlations between CPM, CSI, and other variables were assessed by calculating the Spearman rank correlation coefficient.

Statistical analysis was performed with SAS version 9.4 software (SAS Institute Inc., Cary, NC).

### 3. Results

#### 3.1. Demographic and clinical characteristics

One hundred patients (50 with active RA and 50 with active Spa) and 100 healthy controls matched for age and sex completed the study. The demographic and clinical characteristics of the participants are summarized in **Table 1**. Women accounted for 59% of the participants in both groups. The mean age was 45.8 years for patients and 45.7 years for controls.

We found that 60% of patients and 9% of controls had a score  $\geq 40$  for part A of the CSI questionnaire; 30% of patients and 18% of controls had a HAD anxiety score  $\geq 11$ ; 20% of patients and 2% of controls had a HAD depression scale score  $\geq 11$ ; 42% of patients and 19% of controls had moderate-to-severe insomnia (score: 15-28); and 37% of patients and 5% of controls had a catastrophizing scale score  $\geq 30$ . A positive FIRST questionnaire (ie, score  $\geq 5$ ) result was obtained for 26% of the patients (**Table 1**).

In patients with RA, the mean daily corticosteroid dose was 4.29 mg ( $\pm 4$  mg) and 68% of the patients received methotrexate, 10% received leflunomide, 40% received daily or occasional nonopioid analgesics, and 10% occasionally received weak opioids. For patients with Spa, 14% received a conventional DMARD, such as methotrexate or sulfasalazine, 66% received NSAIDs, 24% received daily or occasional nonopioid analgesics, 16% occasionally received weak opioids, and 2% occasionally received strong opioids.

#### 3.2. Thermal pain thresholds

Baseline thermal thresholds measured on the dominant forearm were not significantly different between patients and controls.

The heat pain threshold, used as the test stimulus in the CPM paradigms (see below), was  $42.35 \pm 3.68^\circ\text{C}$  for patients and  $41.54 \pm 3.34^\circ\text{C}$  for healthy controls. The cold pain threshold was  $13.11 \pm 10.04^\circ\text{C}$  for patients and  $13.28 \pm 9.34^\circ\text{C}$  for healthy controls.

#### 3.3. Conditioned pain modulation

The CPM effect was calculated as the absolute difference (expressed in  $^\circ\text{C}$ ) between the heat pain thresholds measured before and after the conditioning stimulus (calculated as after-

before). After application of the conditioning stimulus to the foot, the mean CPM effect was similar in patients with RA ( $0.22 \pm 2.7^\circ\text{C}$ ) and patients with Spa ( $0.27 \pm 2.5^\circ\text{C}$ ) but was significantly smaller ( $P < 0.001$ ) in patients than in controls ( $2.79 \pm 2.3^\circ\text{C}$ ) (**Fig. 1**). Similarly, the mean CPM effect, after the application of a conditioning stimulus to the nondominant hand, did not differ significantly between patients with RA ( $0.74 \pm 2.4^\circ\text{C}$ ) and patients with Spa ( $0.4 \pm 3.1^\circ\text{C}$ ) but was significantly ( $P < 0.001$ ) smaller in patients than in controls ( $2.68 \pm 2.1^\circ\text{C}$ ) (**Fig. 1**).

#### 3.4. Relationships between conditioned pain modulation effects and clinical characteristics

In linear regression models, the mean pain intensity was significantly correlated with the CPM effect of conditioning stimulation of both the foot ( $-0.40$  [95% CI  $-0.73$ ;  $-0.06$ ]  $P = 0.022$ ) and the nondominant hand ( $-0.45$  [95% CI  $-0.79$ ;  $-0.11$ ]  $P = 0.012$ ). Other factors, such as disease duration, high disease activity (DAS-28 > 5.1 or ASDAS-CRP > 3.2), ESR, CRP concentration, and FIRST score, were not significantly associated with CPM (**Table 2**).

There was no correlation between CPM effects and psychological parameters or CSI scores, except for a weak correlation between the CSI score and the CPM effect elicited by conditioning applied to the foot ( $r = 0.23$ ,  $P = 0.02$ ) (**Table 3**).

The Central Sensitivity Inventory score was strongly positively correlated with the scores of other questionnaires, such as HAD anxiety, HAD depression, insomnia, and catastrophizing, in patients ( $P < 0.001$ ) (**Table 4**).

### 4. Discussion

Our results reveal a significant decrease in CPM effects in both patients with RA and patients with Spa with active disease, suggesting alterations to endogenous pain modulation. The decrease in CPM effects was correlated with mean pain intensity, but not with disease activity and inflammation, suggesting a specific role for central mechanisms in the pathophysiology of chronic pain in these patients.

Our findings are consistent with those of several previous studies of CPM in RA. However, other studies found no significant difference in CPM effects between patients with RA and controls. Leffler et al.<sup>35</sup> reported similar inhibitory effects of heterotopic noxious stimuli (cold-pressor test) on pressure pain thresholds (PPTs) between controls and a group of 21 patients with RA of short duration (<1 year) or longer duration (>5 years). Three other studies in cohorts of 16<sup>40,41</sup> and 11 patients with RA<sup>25</sup> also reported similar inhibitory CPM effects between patients and controls. However, these studies, performed by the same group, were small, not designed to allow direct comparisons of CPM between patients and controls, and provided little information about disease activity and concomitant treatments.

Consistent with our results, a study in a larger cohort of 58 patients reported a significant decrease in the inhibitory effect on the test stimulus (PPT measured on the left trapezius muscle) induced by the conditioning stimulus (immersion of the right hand in a cold-water bath) in patients with RA relative to controls. The authors of this previous study have also performed other studies including QST and CPM assessments in larger groups of patients with RA,<sup>21,33</sup> but it was not possible to draw firm conclusions concerning alterations of CPM in these studies due to the lack of an appropriate control group.

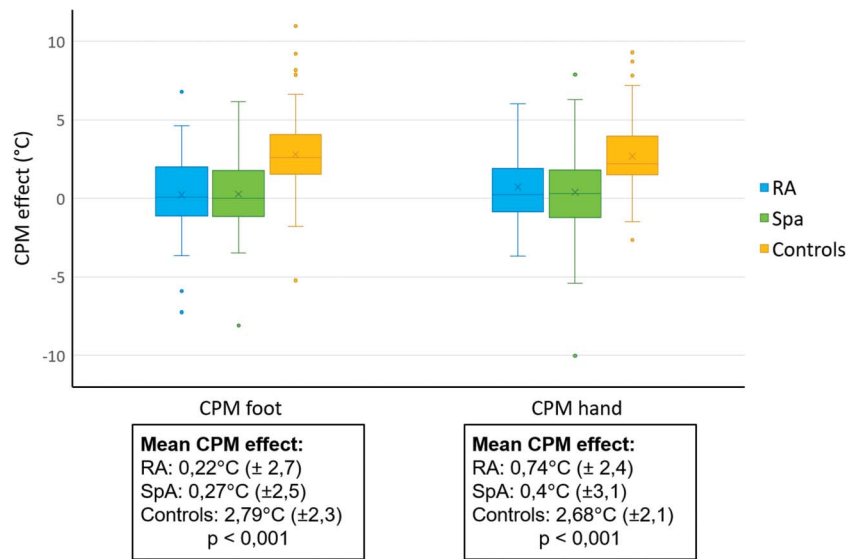
Our results confirm and add to the results reported by Lee et al.<sup>34</sup> for patients with RA, but they also provide the first



**Table 1****Demographic and clinical characteristics of patients and controls, expressed as the mean  $\pm$  SD unless otherwise stated.**

Characteristics	Patients N = 100	Controls N = 100
Female, %	59	59
Age, y	45.8 $\pm$ 14.6	45.7 $\pm$ 15.8
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25 $\pm$ 4.9	23.9 $\pm$ 3.6
Mean pain intensity in general	5.7 $\pm$ 1.47	0.07 $\pm$ 0.3
HAD anxiety	8.2 $\pm$ 5.2	6.05 $\pm$ 4.02
HAD depression	6.9 $\pm$ 4.4	3.2 $\pm$ 3.1
CSI part A	41.7 $\pm$ 17.7	21.02 $\pm$ 13.5
ISI	12.9 $\pm$ 6.9	7.06 $\pm$ 5.9
PCS	22.8 $\pm$ 13.3	8.2 $\pm$ 9.5
Disease duration, y	7.93 $\pm$ 7.96	
Patient global assessment	6.53 $\pm$ 1.6	
Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	27.97 $\pm$ 21.35	
C-reactive protein, mg/L	13.6 $\pm$ 22.6	
FIRST $\geq$ 5/6, %	26	
Pain interference in general activity	5.88 $\pm$ 2.6	
Pain interference in mood	5.02 $\pm$ 3.2	
Pain interference in walking ability	4.71 $\pm$ 3.1	
Pain interference in normal work	5.7 $\pm$ 3	
Pain interference in relations with other people	3.77 $\pm$ 3.3	
Pain interference in sleep	5.22 $\pm$ 3.2	
Pain interference in enjoyment of life	4.01 $\pm$ 3.3	
Rheumatoid arthritis, n = 50		
DAS-28 ESR	4.97 $\pm$ 0.94	
HAQ	1.04 $\pm$ 0.75	
Patient global assessment	6.48 $\pm$ 1.7	
Corticosteroids, mean daily dose in mg	4.29 $\pm$ 4	
csDMARDs, %	78	
Nonopioid analgesics (at least one), %	40	
Paracetamol, %	30	
NSAIDs, %	26	
Weak opioids, %	10	
Codeine, %	8	
Tramadol, %	2	
Spondyloarthritis, n = 50		
ASDAS-CRP	3.27 $\pm$ 0.86	
BASDAI	5.30 $\pm$ 1.63	
BASFI	4.07 $\pm$ 2.6	
Patient global assessment	6.58 $\pm$ 1.6	
csDMARDs, %	14	
Nonopioid analgesics (at least one), %	24	
Paracetamol, %	20	
NSAIDs, %	66	
Néfopam, %	6	
Weak opioids, %	16	
Codeine, %	10	
Tramadol, %	4	
Opium, %	2	
Strong opioids (morphine sulfate), %	2	

ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BMI, body mass index; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; CSI, Central Sensitization Inventory; DAS-28, Disease Activity Score on 28 joints; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FIRST, Fibromyalgia Rapid Screening Tool; HAD, Hospital Anxiety Depression scale; HAQ, Health Assessment Questionnaire Disability Index; ISI, Insomnia Severity Index; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; PCS, Pain Catastrophizing Scale.



**Figure 1.** Distribution of the conditioned pain modulation effect (°C) in patients and healthy controls, for conditioning on the foot and for conditioning on the nondominant hand. CPM, conditioned pain modulation; RA, rheumatoid arthritis; Spa, spondyloarthritis.

demonstration that patients with Spa present similar alterations to endogenous pain modulation. The chronic pain in these 2 types of inflammatory rheumatism may, therefore, involve common pathophysiological mechanisms.<sup>12</sup> A role for the decrease in CPM in the pathophysiology of pain in RA and Spa is strongly supported by the significant inverse correlation between CPM effects and average pain intensity in our patients (ie, smaller CPM effects associated with higher pain intensity). Lee et al.<sup>34</sup> found no such correlation in patients with RA, but similar correlations, albeit with variable results, have been reported for other chronic pain conditions.<sup>12</sup> The most reliable results were reported in studies using a CPM paradigm including thermal test and conditioning stimuli, as in our study.<sup>12</sup> This may account for the apparent discrepancy between our results and those of Lee et al.,<sup>34</sup> who used PPT test stimuli.

We found no other correlations between CPM and clinical characteristics. In particular, there was no relationship between CPM and other disease activity measurements, such as DAS-28 or ASDAS scores, disease duration, ESR, or CRP concentration. The relationships between CPM and disease activity were not addressed in some previous studies.<sup>34,35</sup> In another study, Lee et al.<sup>33</sup> reported a moderate inverse association of CPM with the tender joint count, but not with any other measurements of disease activity. It is unclear whether CPM effects were abnormal

in the study by Lee, which had no control group, but these findings are consistent with our results, suggesting that the decrease in CPM is not directly related to peripheral inflammatory processes, instead reflecting specific central alterations related to chronic pain. There was no relationship between CPM and positive FIRST questionnaire; this is in line with the recent study of Moore et al. in which no significant correlation was found between the Fibromyalgia Survey Questionnaire (FSQ) (FSQ composed of a widespread pain index [WPI] and the Symptom Severity Scale [SSS]) and CPM in a cohort of patients with active RA.<sup>43</sup>

The use of 2 CPM paradigms in our study further confirmed the role of descending rather than segmental modulation in our patients. Indeed, although CPM effects are usually considered to reflect descending modulation, this may not be entirely true when segmental (eg, contralateral) conditioning stimuli are used. Animal studies have clearly demonstrated that the inhibition of spinal nociceptive neurons induced by heterotopic noxious stimuli is due to DNIC activation sustained by an anatomical loop between the spinal cord and the caudal medulla.<sup>5,32</sup> However, animal studies have also long established that the activity of spinal nociceptive neurons is powerfully modulated by segmental and propriospinal control elicited by noxious or nonnoxious stimuli.<sup>13,17,38</sup> This segmental inhibition is probably of smaller magnitude than descending inhibition,<sup>6</sup> but it is possible that

**Table 2**  
**Linear regression coefficients\* for the estimated regression of disease variables on conditioned pain modulation in patients, adjusted for age and sex.**

	CPM with conditioning on the foot (95% CI)	CPM with conditioning on the hand (95% CI)
Disease duration	-0.04 (-0.10, +0.02), NS	-0.04 (-0.11, + 0.02), NS
High disease activity†	-0.67 (-1.69, +0.35), NS	-0.15 (-1.21, +0.91), NS
ESR	0.0002 (-0.02, +0.02), NS	0.008 (-0.01, +0.03), NS
CRP concentration	-0.005 (-0.03, +0.02), NS	0.007 (-0.01, +0.03), NS
FIRST	-0.02 (-0.33, +0.29), NS	-0.08 (-0.39, +0.23), NS

\* The regression coefficient describes the change in CPM associated with a 1-unit change in disease duration, high level of disease activity, ESR, CRP, or FIRST questionnaire score.

† High levels of disease activity were defined as DAS-28 > 5.1 or ASDAS > 3.5.

CI, confidence interval; CPM, conditioned pain modulation; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FIRST, Fibromyalgia Rapid Screening Tool.

**Table 3****Spearman rank correlation coefficients for the relationships between conditioned pain modulation and other variables.**

Psychometric questionnaires	CSI	HAD-A	HAD-D	ISI	PCS
CPM					
Conditioning stimulus to the hand	0.16 NS	0.05 NS	−0.01 NS	−0.05 NS	−0.05 NS
Conditioning stimulus to the foot	0.23 <i>P</i> = 0.02	0.07 NS	0.05 NS	−0.05 NS	−0.01 NS

A, anxiety; CPM, conditioned pain modulation; CSI, Central Sensitization Inventory; D, depression; HAD, Hospital Anxiety Depression scale; ISI, Insomnia Severity Index; PCS, Pain Catastrophizing Scale.

some of the effects induced by the contralateral conditioning stimuli used in many CPM studies correspond to a mixture of both segmental and heterosegmental (descending) modulation. Our data indicate that the CPM effects induced by segmental (ie, nondominant hand) and heterosegmental (ie, nondominant foot) conditioning were similar, confirming that most of the effects reported here were related to descending modulation. However, it is not possible to draw any firm conclusions as to whether the decrease in CPM in our patients reflects a decrease in descending pain inhibition, an increase in descending pain facilitation, or both.

Alterations to descending modulation contribute to the development and maintenance of CS in the spinal cord, which plays a major role in the pathophysiology of chronic pain in multiple clinical conditions.<sup>1</sup> This action is complementary to the peripheral inflammatory processes involved in CS initiation.<sup>53</sup> One of the clinical consequences of CS is the development of widespread hyperalgesia/allodynia. Several studies using QST have reported decreases in pain thresholds in patients with RA and Spa,<sup>2,3,9,11,14,23,34</sup> although contradictory results have also been reported.<sup>34,56</sup> Most of the studies reporting a decrease in pain thresholds at both joints and nonarticular sites, suggesting widespread hyperalgesia, were based on PPTs<sup>2,3,9,11,14–16,25,34,35,46,54</sup> or, much more rarely, thermal pain thresholds.<sup>11,30,35,56</sup> Our results showing that neither heat nor cold pain thresholds measured at a nonarticular site differed between patients and controls provide no support for the existence of widespread hyperalgesia in our patients. This apparent discrepancy with previous results may be related to the absence of PPT measurements and of comparisons between joints and nonarticular sites in our patients. However, it remains difficult to explain why central sensitization, which is believed to be characterized by a general increase in the excitability of nociceptive neurons,<sup>31</sup> would be selective for mechanical stimuli. Another limitation of our study related to CS is the absence of assessments of temporal summation (TS), which is also regarded as a good clinical index of CS.<sup>55</sup> Further studies are required to investigate the role of CS in inflammatory rheumatism further. Ideally, these studies should combine measurements of mechanical and thermal pain thresholds both at joints and at nonarticular sites, together with evaluations of TS and CPM. Lee et al.<sup>33</sup> performed several of these measurements (PPT, TS, and CPM) in a large cohort of patients with RA. They reported interesting correlations between these psychophysical

**Table 4****Spearman rank correlation coefficients for the relationships between Central Sensitization Inventory and other psychometric questionnaire scores.**

	HAD-A	HAD-D	ISI	PCS
CSI	0.69 <i>P</i> < 0.001	0.64 <i>P</i> < 0.001	0.62 <i>P</i> < 0.001	0.56 <i>P</i> < 0.001

A, anxiety; CSI, Central Sensitization Inventory; D, depression; HAD, Hospital Anxiety Depression scale; ISI, Insomnia Severity Index; PCS, Pain Catastrophizing Scale.

measurements and clinical variables, but it remains difficult to determine whether these measurements were abnormal due to the absence of a control group.

We found no significant correlation between changes in CPM and the responses to the CSI questionnaire, which was developed as a clinical surrogate for CS.<sup>37</sup> Our results are consistent with those of several other studies showing little or no correlation between CSI scores and psychophysical measurements of CS in various clinical conditions.<sup>8,24,29</sup> By contrast, in all these studies, including ours, CSI scores were more strongly correlated with a number of psychosocial variables, such as quality of life, disability, catastrophizing, anxiety, and depression.

The influence of psychological factors on CPM has been addressed in several studies but with variable results. Some studies in healthy volunteers have shown that expectations,<sup>19</sup> catastrophizing,<sup>52</sup> fear of pain,<sup>18</sup> and anxiety<sup>27</sup> can influence CPM, but contradictory results have also been reported.<sup>20,28,36,45</sup> Similarly, variable results have been reported in patients, but a recent meta-analysis<sup>44</sup> concluded, as in this study, that there was no strong association between CPM and psychological variables.

In conclusion, patients with active chronic inflammatory rheumatism have impaired diffuse noxious inhibitory control, as assessed by evaluations of CPM. Our results therefore suggest that alterations to central pain processing in chronic inflammatory rheumatism should be taken into account in the management of these patients. Consistent with this hypothesis, one recent study suggested that the CPM magnitude at baseline was predictive of the response to treatment in patients with RA.<sup>22</sup> Prospective studies are required to confirm these results and to determine whether biological or targeted synthetic DMARDs can act directly on descending pain pathways, as suggested by preclinical data.<sup>26</sup>

**Conflict of interest statement**

The authors have no conflict of interest to declare.

**Acknowledgments**

The RAPID study was supported by 2 unrestricted grants: the EFIC-Grunenthal Grant awarded to A.-P. Trouvin and a grant from the Cercle d'Etude de la Douleur en Rhumatologie.

**Article history:**

Received 4 May 2022

Received in revised form 30 June 2022

Accepted 21 July 2022

Available online 3 August 2022

**References**

- [1] Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, Wells C, Bouhassira D, Drewes AM. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2018;22:216–41.

- [2] Arnstad ED, Iversen JM, Uglem M, Glerup M, Romundstad PR, Sand T, Rygg M. Pain sensitivity in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a quantitative sensory testing study. *Arthritis Res Ther* 2020;22:262.
- [3] Bagnato G, De Andres I, Sorbara S, Verduci E, Corallo G, Ferrera A, Morgante S, Roberts WN, Bagnato G. Pain threshold and intensity in rheumatic patients: correlations with the Hamilton Depression Rating Scale. *Clin Rheumatol* 2015;34:555–61.
- [4] Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297–307.
- [5] Bouhassira D, Villanueva L, Bing Z, le Bars D. Involvement of the subnucleus reticularis dorsalis in diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *Brain Res* 1992;595:353–7.
- [6] Cadden SW, Villanueva L, Chitour D, Le Bars D. Depression of activities of dorsal horn convergent neurones by propriospinal mechanisms triggered by noxious inputs; comparison with diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Res* 1983;275:1–11.
- [7] Cao Y, Fan D, Yin Y. Pain mechanism in rheumatoid arthritis: from cytokines to central sensitization. *Mediators Inflamm* 2020;2020:2076328.
- [8] Coronado RA, George SZ. The Central Sensitization Inventory and Pain Sensitivity Questionnaire: an exploration of construct validity and associations with widespread pain sensitivity among individuals with shoulder pain. *Musculoskelet Sci Pract* 2018;36:61–7.
- [9] Dhondt W, Willaeyts T, Verbruggen LA, Oostendorp RA, Duquet W. Pain threshold in patients with rheumatoid arthritis and effect of manual oscillations. *Scand J Rheumatol* 1999;28:88–93.
- [10] Eberhard A, Bergman S, Mandl T, Olofsson T, Rydholm M, Jacobsson L, Turesson C. Predictors of unacceptable pain with and without low inflammation over 5 years in early rheumatoid arthritis—an inception cohort study. *Arthritis Res Ther* 2021;23:169.
- [11] Edwards RR, Wasan AD, Bingham CO, Bathon J, Haythornthwaite JA, Smith MT, Page GG. Enhanced reactivity to pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R61.
- [12] Fernandes C, Pidal-Miranda M, Samartin-Veiga N, Carrillo-de-la-Peña MT. Conditioned pain modulation as a biomarker of chronic pain: a systematic review of its concurrent validity. *PAIN* 2019;160:2679–90.
- [13] Fitzgerald M. The contralateral input to the dorsal horn of the spinal cord in the decerebrate spinal rat. *Brain Res* 1982;236:275–87.
- [14] Fridén C, Thoors U, Glenmark B, Kosek E, Nordmark B, Lundberg IE, Opava CH. Higher pain sensitivity and lower muscle strength in postmenopausal women with early rheumatoid arthritis compared with age-matched healthy women—a pilot study. *Disabil Rehabil* 2013;35:1350–6.
- [15] 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* 2009;17:139–54.
- [16] Gerecz-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* 1989;8:467–74.
- [17] Gerhart KD, Yezierski RP, Giesler GJ, Willis WD. Inhibitory receptive fields of primate spinothalamic tract cells. *J Neurophysiol* 1981;46:1309–25.
- [18] Geva N, Defrin R. Enhanced pain modulation among triathletes: a possible explanation for their exceptional capabilities. *PAIN* 2013;154:2317–23.
- [19] Goffaux P, Redmond WJ, Rainville P, Marchand S. Descending analgesia—when the spine echoes what the brain expects. *PAIN* 2007;130:137–43.
- [20] Granot M, Weissman-Fogel I, Crispel Y, Pud D, Granovsky Y, Sprecher E, Yarnitsky D. Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *PAIN* 2008;136:142–9.
- [21] Heisler AC, Song J, Dunlop DD, Wohlfahrt A, Bingham CO, Bolster MB, Clauw DJ, Marder W, Phillips K, Neogi T, Lee YC. Association of pain centralization and patient-reported pain in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:1122–9.
- [22] Heisler AC, Song J, Muhammad LN, Wohlfahrt A, Marder W, Bolster MB, Bingham CO, Clauw DJ, Dunlop DD, Neogi T, Lee YC. Association of dysregulated central pain processing and response to disease-modifying antirheumatic drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:2017–24.
- [23] Hendiani JA, Westlund KN, Lawand N, Goel N, Lisse J, McNearney T. Mechanical sensation and pain thresholds in patients with chronic arthropathies. *J Pain* 2003;4:203–11.
- [24] Hendriks E, Voogt L, Lenoir D, Coppieters I, Ickmans K. Convergent validity of the central sensitization inventory in chronic whiplash-associated disorders; associations with quantitative sensory testing, pain intensity, fatigue, and psychosocial factors. *Pain Med* 2020;21:3401–12.
- [25] Hermans L, Nijs J, Calders P, De Clerck L, Moorkens G, Hans G, Grosemans S, Roman De Mettelinge T, Tuyman J, Meeus M. Influence of morphine and naloxone on pain modulation in rheumatoid arthritis, chronic fatigue syndrome/fibromyalgia, and controls: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study. *Pain Pract* 2018;18:418–30.
- [26] Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, Sergeeva M, Saake M, Garcia M, Kollias G, Straub RH, Sporns O, Doerfler A, Brune K, Schett G. Blockade of TNF- $\alpha$  rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:3731–6.
- [27] Honigman L, Yarnitsky D, Sprecher E, Weissman-Fogel I. Psychophysical testing of spatial and temporal dimensions of endogenous analgesia: conditioned pain modulation and offset analgesia. *Exp Brain Res* 2013;228:493–501.
- [28] Horn-Hofmann C, Priebe JA, Schaller J, Görlietz R, Lautenbacher S. Lack of predictive power of trait fear and anxiety for conditioned pain modulation (CPM). *Exp Brain Res* 2016;234:3649–58.
- [29] Kregel J, Schumacher C, Dolphens M, Malfliet A, Goubert D, Lenoir D, Cagnie B, Meeus M, Coppieters I. Convergent validity of the Dutch central sensitization inventory: associations with psychophysical pain measures, quality of life, disability, and pain cognitions in patients with chronic spinal pain. *Pain Pract* 2018;18:777–87.
- [30] van Laarhoven AIM, Kraaijaat FW, Wilder-Smith OH, van Riel PLCM, van de Kerkhof PCM, Evers AWM. Sensitivity to itch and pain in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis. *Exp Dermatol* 2013;22:530–4.
- [31] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10:895–926.
- [32] Le Bars D, Villanueva L, Bouhassira D, Willer JC. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1992;55–65.
- [33] Lee YC, Bingham CO, Edwards RR, Marder W, Phillips K, Bolster MB, Clauw DJ, Moreland LW, Lu B, Wohlfahrt A, Zhang Z, Neogi T. Association between pain sensitization and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:197–204.
- [34] Lee YC, Lu B, Edwards RR, Wasan AD, Nassikas NJ, Clauw DJ, Solomon DH, Karlson EW. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65:59–68.
- [35] 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* 2002;6:161–76.
- [36] Marouf R, Caron S, Lussier M, Bherer L, Piché M, Rainville P. Reduced pain inhibition is associated with reduced cognitive inhibition in healthy aging. *PAIN* 2014;155:494–502.
- [37] Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, Perez Y, Gatchel RJ. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract* 2012;12:276–85.
- [38] McGaraughty S, Henry JL. Effects of noxious hindpaw immersion on evoked and spontaneous firing of contralateral convergent dorsal horn neurons in both intact and spinalized rats. *Brain Res Bull* 1997;43:263–7.
- [39] McWilliams DF, Dawson O, Young A, Kiely PDW, Ferguson E, Walsh DA. Discrete trajectories of resolving and persistent pain in people with rheumatoid arthritis despite undergoing treatment for inflammation: results from three UK cohorts. *J Pain* 2019;20:716–27.
- [40] Meeus M, Hermans L, Ickmans K, Struyf F, Van Cauwenbergh D, Bronckaerts L, De Clerck LS, Moorkens G, Hans G, Grosemans S, Nijs J. Endogenous pain modulation in response to exercise in patients with rheumatoid arthritis, patients with chronic fatigue syndrome and comorbid fibromyalgia, and healthy controls: a double-blind randomized controlled trial. *Pain Pract* 2015;15:98–106.
- [41] Meeus M, Ickmans K, Struyf F, Hermans L, Van Noesel K, Oderkerk J, Declerck LS, Moorkens G, Hans G, Grosemans S, Nijs J. Does acetaminophen activate endogenous pain inhibition in chronic fatigue syndrome/fibromyalgia and rheumatoid arthritis? A double-blind randomized controlled cross-over trial. *Pain Physician* 2013;16:E61–70.
- [42] Mogard E, Lindqvist E, Bremander A, Bergman S. Risk factors for development and persistence of chronic widespread pain in spondyloarthritis: a population-based two-year follow-up study. *Scand J Rheumatol* 2019;48:460–8.
- [43] Moore MN, Wallace BI, Song J, Muhammad LN, Heisler AC, Clauw DJ, Bolster MB, Marder W, Neogi T, Wohlfahrt A, Dunlop DD, Lee YC. Correlation of fibromyalgia survey questionnaire and quantitative sensory testing among patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2022. doi: 10.3899/jrheum.220046 [Epub ahead of print].

- [44] Nahman-Averbuch H, Nir R-R, Sprecher E, Yarnitsky D. Psychological factors and conditioned pain modulation: a meta-analysis. *Clin J Pain* 2016;32:541–54.
- [45] Nir R-R, Yarnitsky D, Honigman L, Granot M. Cognitive manipulation targeted at decreasing the conditioning pain perception reduces the efficacy of conditioned pain modulation. *PAIN* 2012;153:170–6.
- [46] Palmer S, Bailey J, Brown C, Jones A, McCabe CS. Sensory function and pain experience in arthritis, complex regional pain syndrome, fibromyalgia syndrome, and pain-free volunteers: a cross-sectional study. *Clin J Pain* 2019;35:894–900.
- [47] Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J; CEDR Cercle d'Etude de la Douleur en Rhumatologie. Development and validation of the fibromyalgia Rapid screening Tool (FIRST). *PAIN* 2010;150:250–6.
- [48] Petersen KK, McPhee ME, Hoegh MS, Graven-Nielsen T. Assessment of conditioned pain modulation in healthy participants and patients with chronic pain: manifestations and implications for pain progression. *Curr Opin Support Palliat Care* 2019;13:99–106.
- [49] Ramaswamy S, Wodehouse T. Conditioned pain modulation-A comprehensive review. *Neurophysiol Clin* 2021;51:197–208.
- [50] Strand V, Wright GC, Bergman MJ, Tambiah J, Taylor PC. Patient expectations and perceptions of goal-setting strategies for disease management in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2015;42:2046–54.
- [51] Taylor P, Manger B, Alvaro-Gracia J, Johnstone R, Gomez-Reino J, Eberhardt E, Wolfe F, Schwartzman S, Furfaro N, Kavanaugh A. Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Int Med Res* 2010;38:1213–24.
- [52] Traxler J, Hanssen MM, Lautenbacher S, Ottawa F, Peters ML. General versus pain-specific cognitions: pain catastrophizing but not optimism influences conditioned pain modulation. *Eur J Pain* 2019;23:150–9.
- [53] Vergne-Salle P, Bertin P. Chronic pain and neuroinflammation. *Joint Bone Spine* 2021;88:105222.
- [54] Vladimirova N, Jespersen A, Bartels EM, Christensen AW, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. Pain sensitisation in women with active rheumatoid arthritis: a comparative cross-sectional study. *Arthritis* 2015;2015:434109.
- [55] Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *PAIN* 2011;152:S2–15.
- [56] Wu Q, Inman RD, Davis KD. Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a psychophysics and brain imaging study. *Arthritis Rheum* 2013;65:1494–503.
- [57] Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:611–15.
- [58] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.