



**HAL**  
open science

# Étude de la sensibilité viscérale dans la maladie de Crohn en rémission et ses liens avec le tonus vagal et les variables psychologiques : comparaison avec le sujet sain

Audrey Picot

## ► To cite this version:

Audrey Picot. Étude de la sensibilité viscérale dans la maladie de Crohn en rémission et ses liens avec le tonus vagal et les variables psychologiques : comparaison avec le sujet sain. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01075386

**HAL Id: dumas-01075386**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01075386v1>**

Submitted on 17 Oct 2014

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

**Etude de la sensibilité viscérale dans la maladie de Crohn en  
rémission et ses liens avec le tonus vagal et les paramètres  
psychologiques.  
Comparaison avec le sujet sain.**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

Par Mlle Audrey PICOT  
Née le 18/03/1987 à La Tronche

Soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble\*  
Le 15 septembre 2014

Devant le jury composé de :

*Président du Jury* : Monsieur le Professeur Thierry BOUGEROL

*Membres* : Monsieur le Professeur Bruno BONAZ, Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Philippe KAHANE

Madame le Docteur Sonia PELLISSIER, Co-Directrice de Thèse

Madame le Docteur Amandine RUBIO

\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

# 1 REMERCIEMENTS

## ***A mon directeur de thèse, le Professeur Bruno Bonaz***

Je vous remercie pour m'avoir confié ce travail et pour vos conseils. Je vous suis également reconnaissante pour le temps que vous m'avez accordé dans le travail qui avait précédé ce projet. Je vous remercie de nous faire partager votre passion pour les interactions neuro-digestives et pour votre présence tout au long de mon parcours d'externe puis d'interne.

## ***A ma co-directrice de thèse, le Docteur Sonia Pellissier***

Je vous suis reconnaissante pour votre disponibilité et votre implication tout au long de ce travail. Un grand merci pour votre sens de l'organisation sans faille et pour votre enthousiasme qui nous a porté durant cette étude.

## ***Au Docteur Amandine Rubio***

Je te remercie pour m'avoir permis de participer à ton travail de thèse. Merci pour ta gentillesse, sans toi j'aurais eu bien du mal à me retrouver devant ce jury aujourd'hui.

## ***Aux Pr Bougerol et Kahane***

Vous me faites l'honneur de participer au jugement de ce travail et de l'enrichir de votre savoir et de vos connaissances respectives. Je vous suis très reconnaissante pour ce temps que vous m'accordez.

## ***Au Dr Cécile Dantzer***

Je vous remercie pour le temps que vous m'avez consacré lors de l'interprétation des questionnaires de ce travail.

## ***Au Dr Nicolas Mathieu***

Un grand merci pour ton soutien durant toutes les années de mon externat et internat. Je tiens à saluer ta gentillesse et disponibilité à toute épreuve.

## ***Aux équipes médicales et paramédicales***

Un grand merci à mes co-internes, avec une dédicace spéciale à Aude M. pour son amitié et à Bleuenn qui me remplace si souvent. Merci à Anca pour ses conseils et sa bonne humeur. Merci Aurélie pour tes enseignements. Merci à Camille et Laetitia que je sollicite si souvent. Merci aux équipes de Chambéry et d'Annecy ainsi qu'à celles des services de Réanimation Médicale et d'Infectiologie de Grenoble, auprès desquelles j'ai beaucoup appris.

Un très grand merci aux différentes équipes paramédicales que j'ai pu croiser ces quatre dernières années qui ont été là pour soutenir, rire et tolérer.

## ***A mes Amis et ma Famille***

A Mélanie, merci pour tous les bons moments passés ensemble, la randonnée sans eau, les plongées, l'auto-stop... Je ne garde que des bons souvenirs !

A mes parents, pour leur soutien de tous les instants. Vous êtes des parents parfaits.  
A ma sœur, dont j'ai la chance d'être la demoiselle d'honneur cette année. J'espère que cela me donnera des excuses pour les imperfections de ce travail ! A son David, qui me déculpabilise en étant presque aussi mauvais joueur que moi.  
Un grand salut à mes quatre grands parents et à la famille Charvier.

Enfin à Ben, merci de me supporter et de me dorloter depuis bientôt 10 ans. J'espère que tu tiendras encore longtemps !

Ce travail n'aurait pu aboutir sans l'aide de nombreuses personnes. Que celles que j'oublie ici veuillent bien me pardonner.

**Ce travail a donné lieu à une publication dans  
Neurogastroenterology & Motility**

(cf article page 93)

## 2 RESUME

**TITRE :** Etude de la sensibilité viscérale dans la maladie de Crohn (MC) en rémission et ses liens avec le tonus vagal et les paramètres psychologiques. Comparaison avec le sujet sain.

**Contexte :** Un syndrome de l'intestin irritable (SII) est décrit chez environ 35% des patients atteints de MC. Le stress est impliqué dans la physiopathologie de la MC et du SII, notamment par l'intermédiaire du système nerveux autonome (SNA). A notre connaissance, les liens entre sensibilité viscérale, dysautonomie et profil psychologique dans la MC n'ont pas été encore explorés.

**Méthodes :** Nous avons recruté de façon prospective, des sujets atteints de MC en rémission et des sujets sains. L'étude se déroulait sur 2 jours. J1 : mesure de la variabilité cardiaque de repos (tonus parasympathique) et passation de questionnaires psychologiques. J2 : détermination du seuil d'inconfort à la distension rectale par ballonnet et mesure de la réponse électrodermale (tonus sympathique).

**Résultats :** L'effectif était de 11 MC et 13 Témoins. Le groupe MC avait : un tonus vagal et une réactivité sympathique diminués, une moins haute estime de soi ( $p=0,048$ ), plus de symptômes dépressifs ( $p=0,01$ ) et une hypervigilance aux symptômes digestifs ( $p=0,02$ ). Les pressions rectales supportées étaient plus hautes dans le groupe MC: 43 contre 30 mmHg ( $p=0,0027$ ). Seul 1 sujet du groupe MC présentait des critères de SII, et les stratégies de "coping" des deux groupes n'étaient pas différentes, ce qui n'est pas classiquement décrit.

**Conclusion :** Il existe une hyposensibilité viscérale et une dysautonomie dans la MC. Cette hyposensibilité est probablement associée un phénomène d'habituation chez les sujets ayant une MC sans critères de SII.

**Mots clés :** sensibilité viscérale, maladie de Crohn, variabilité cardiaque, balance sympatho-vagale, paramètres psychologiques, distension rectale, stress, relations neuro-digestives,

## SUMMARY

**TITLE:** The link between negative affect, vagal tone and visceral sensitivity in quiescent Crohn's disease

**Background:** Autonomic dysfunction and mood disorders are frequently described in Crohn's disease (CD) and are known to influence visceral sensitivity. We addressed the link between vagal tone, negative affect and visceral sensitivity in CD patients.

**Methods:** Rectal distensions to a discomfort threshold of 70% and onset of pain were performed in CD patients in remission and healthy controls. Autonomic parameters were evaluated with heart rate variability (HRV) and electrodermal reactivity. Psychological parameters were evaluated thanks to questionnaires.

**Results:** We showed that CD patients had i) higher tolerance to rectal distension pressures ( $43\pm 3$ mmHg versus  $30\pm 2$ mmHg,  $p=0.002$ ), ii) reduced vagal tone, iii) decreased sympathetic reactivity during an aversive stimulus, iiiii) higher scores of depressive symptomatology ( $p=0,048$ ), less self-esteem ( $p=0,048$ ), and were more vigilant about their symptoms ( $p=0,02$ ). On the other hand, CD patients' strategies of coping were as good as healthy controls.

**Conclusion:** Patients with quiescent CD, in the absence of IBS, are hyposensitive to experimental rectal distension. These data provide further evidence that anxiety and depressive symptomatology in addition to autonomic dysfunction modulate visceral pain perception in quiescent CD patients.

**Key words:** visceral sensitivity, heart rate variability (HRV), stress, negative affect, autonomic nervous system, Crohn's disease, parasympathetic tone, vagal tone



# Table des matières

<b>1 REMERCIEMENTS.....</b>	<b>2</b>
<b>2 RESUME.....</b>	<b>5</b>
Table des matières.....	7
<b>3 LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>9</b>
<b>4 INTRODUCTION.....</b>	<b>10</b>
4.1 Position du problème .....	10
4.2 Implications des interactions neuro-digestives dans la MC .....	10
4.3 Le "Brain-Gut Axis" .....	11
4.4 Physiologie de la douleur.....	12
4.5 Conséquences neurologiques des phénomènes douloureux .....	14
4.5 Influence du SNC et du SNA sur l'inflammation.....	15
4.6 Intérêt de l'étude de la variabilité cardiaque .....	17
4.7 HRV et pathologie.....	18
4.8 Mécanismes de l'hypersensibilité viscérale.....	19
4.9 Objectifs de l'étude .....	21
<b>5 MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>23</b>
5.1 Design de l'étude .....	23
5.2 Critères d'inclusion.....	23
5.3 Critères de non inclusion .....	24
5.4 Protocole de l'étude.....	25
5.4.1 Visite d'inclusion.....	25
5.4.2 1 <sup>er</sup> jour de l'étude .....	25
5.4.3 2 <sup>ème</sup> jour de l'étude.....	26
5.5 Chronogramme .....	27
5.6 Recueil et gestion des données.....	28
5.7 Analyses statistiques .....	28
<b>6 RESULTATS .....</b>	<b>30</b>
6.1 Population de l'étude .....	30
6.2 Caractéristiques des sujets du groupe Crohn.....	31
6.3 Ajustement des groupes.....	32

6.4 Mesures de la sensibilité viscérale .....	33
6.5 Mesure de l'HRV basale.....	34
6.6 Comparaison HRV entre Crohns et Contrôles .....	34
6.7 Lien entre l'HRV et la sensibilité viscérale.....	36
6.8 Activité électrodermale.....	36
6.9 Influence des paramètres psychologiques.....	36
<b>7 DISCUSSION .....</b>	<b>38</b>
7.1 Buts atteints par l'étude .....	38
7.2 Qualité et validité des résultats - commentaires sur les biais.....	40
7.3 Données de la littérature et originalité de l'étude .....	42
7.4 Perspectives.....	43
<b>8 CONCLUSION.....</b>	<b>45</b>
<b>9 ANNEXES.....</b>	<b>46</b>
9.1 Questionnaires remis aux patients.....	46
9.2 Cotation des Questionnaires .....	74
9.3 Scores alpha de Cronbach.....	76
9.4 Coefficient de corrélation des Rangs de Spearman (variables psychologiques et pressions) .....	77
9.5 Coefficient de corrélation des Rangs de Spearman (variables psychologiques et HRV) ...	78
9.5.1 Population globale de l'étude .....	78
9.5.2 Groupe Crohn .....	79
9.5.3 Groupe Contrôle .....	80
<b>10 BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>83</b>
<b>PUBLICATION.....</b>	<b>94</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>99</b>

### 3 LISTE DES ABREVIATIONS

CCA : Cortex Cingulaire Antérieur  
ANOVA: Analysis of Variance  
BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor  
CES-D: Center for Epidemiologic Studies - Depression Scale  
CDAI: Crohn's Disease Activity Index  
CRP: Protéine C Réactive  
CRH: Corticotrophin-Releasing Hormone  
DNIC: Diffuse Noxious Inhibitory Controls  
ECG: Electrocardiogramme  
EVA: Echelle Visuelle Analogique  
HF: High Frequency  
HRV: Heart Rate Variability ou Variabilité Cardiaque  
HR : Heart Rate  
IL : Interleukine  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IS : Immunosuppresseur  
LF : Low Frequency  
MC : Maladie de Crohn  
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin  
NSV : Neurostimulation Vagale  
NV : Nerf Vague  
PASS : Pain Anxiety Symptoms Scale  
PMD : Pression minimale de distension  
CPF : Cortex Pré-Frontal  
RCUH : Rectocolite Ulcéro-Hémorragique  
RMSSD : Root Mean Square of the Successive Differences (racine carrée des différences au carré des intervalles R-R successifs)  
S1 : cortex somato-sensoriel primaire  
S2 : cortex somato-sensoriel secondaire  
SII : Syndrome de l'intestin irritable  
SN : Système Nerveux  
SNC : Système Nerveux Central  
SNA : Système Nerveux Autonome  
STAI : State-Trait Anxiety Inventory  
TNF $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor alpha  
TNFR1 : Récepteur 1 du TNF $\alpha$   
VLF : Very Low Frequency  
WCC-R : Ways of Coping Checklist Revised

## 4 INTRODUCTION

### 4.1 Position du problème

La prévalence de la maladie de Crohn (MC) est en forte augmentation depuis ces 20 dernières années (Loftus 2004). L'incidence de la MC et de la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) a rapidement augmenté entre la fin des années 50 et le début des années 70 dans les pays occidentaux, se stabilisant depuis. Des études faites en Asie ont confirmé l'émergence des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) et surtout de la RCUH. L'incidence de ces maladies dans les pays émergents reste basse, mais est en constante augmentation dans les pays qui connaissent une augmentation de leur niveau de vie, notamment en Chine. Si les MICI sont encore rares dans ces populations, elles apparaissent fréquentes chez les migrants qui vont vers les pays développés. L'occidentalisation du mode de vie, impliquant un changement des habitudes alimentaires, la consommation de cigarettes et d'autres modifications de l'environnement liées à l'industrialisation, pourrait expliquer cette augmentation. La France se caractérise par une incidence plus élevée de MC (environ 7/100000) que de RCUH, ce qui est l'inverse de la plupart des autres pays Européens. Les patients atteints de MC présentent une altération marquée de leur qualité de vie. Celle-ci est liée aux symptômes invalidants présentés lors des phases de poussée, mais a également été objectivée en phase de rémission (Petрак 2001, Guthrie 2002, Graff 2009, Piche 2010). Environ 33 à 57% des patients ayant une MC en rémission prolongée vont développer une hypersensibilité viscérale, avec des tableaux évocateurs du syndrome de l'intestin irritable (SII), caractérisé par des douleurs abdominales, ballonnements et troubles du transit (notamment diarrhée) en l'absence d'inflammation muqueuse (Simren 2002, Minderhoud 2004, Faure 2008, Piche 2010). Par ailleurs, en dehors des symptômes physiques éprouvés par ces patients, l'altération de la qualité de vie est associée à des perturbations d'ordre psychologique liées à la maladie.

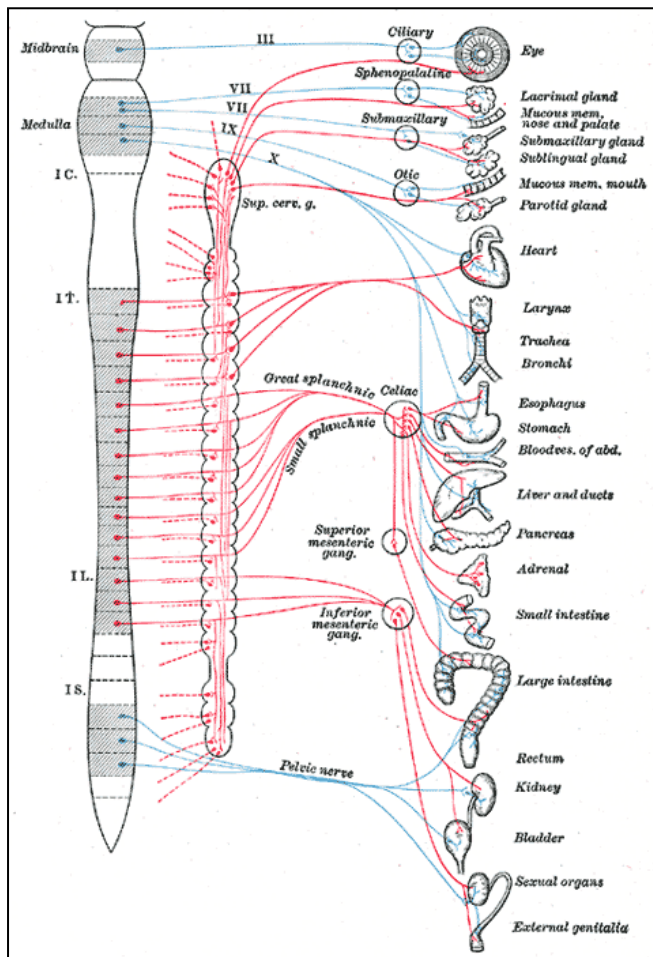
### 4.2 Implications des interactions neuro-digestives dans la MC

Le stress et les variables psychologiques ont une place importante dans la pathogénie de la MC (Ducrotté 2003, Pellissier 2010, Bonaz & Bernstein, 2013). En effet, les patients rapportent fréquemment des événements de vie stressants à l'initialisation de leur maladie ou à l'origine de la survenue de poussées (Collins 2001, Li 2004, Persoons 2005, Reber 2006, Tang 2008). Ils sont amenés à développer des stratégies d'ajustement/adaptation pour faire face au stress : le « coping » des anglo-saxons. Ces stratégies d'adaptation peuvent être : centrées sur le problème (le sujet fait face au problème et essaie de le résoudre), centrées sur les émotions (le sujet nie l'existence du problème et contrôle l'émergence d'émotions négatives) ou sur la recherche de soutien social (Lazarus & Folkman 1984). La MC a un impact négatif sur la perception et l'adaptation au stress ainsi que sur l'anxiété liée à la douleur (Lix 2008). Graff et al (2009) ont montré que les patients ayant une MICI adoptent

plus souvent des stratégies d'évitement pour réguler l'émotion, et ce particulièrement dans le cadre de poussées de la maladie. Or la stratégie retenue par le patient peut à son tour influencer le cours de la maladie : il a ainsi été montré que les patients adoptant peu les stratégies d'évitement pour faire face au stress avaient moins de rechutes (Bitton 2008), une meilleure tolérance des symptômes, une augmentation globale de leurs activités quotidiennes et un meilleur état de santé digestif et général (Kiebles 2010).

### 4.3 Le "Brain-Gut Axis"

Il existe un lien privilégié entre le cerveau et le tube digestif, appelé axe cerveau-tube digestif (ou axe « brain-gut »). Le système nerveux autonome (SNA) en est l'interface. De façon générale, le SNA régule les fonctions viscérales au travers de ses branches sympathique et parasympathique qui agissent classiquement de façon antagoniste pour préserver un équilibre dynamique des fonctions vitales. Le SNA communique avec le système nerveux entérique (Goyal 1996), encore appelé deuxième cerveau. Celui-ci compte 100 millions de neurones (autant que la moelle épinière) et régule la motricité, les fonctions exocrines et endocrines et la microcirculation du tractus gastro-intestinal. Dans le cadre de l'axe « brain-gut », le SNA relaie de façon bidirectionnelle, les informations entre le tube digestif et le système nerveux central (SNC).



L'innervation du tractus gastro-intestinal par le SNA est double : le système nerveux sympathique représenté par les nerfs splanchniques et le système nerveux parasympathique représenté par les nerfs vagues (NV) et les nerfs pelviens.

Diagramme du système nerveux autonome.

En rouge : sympathique  
En bleu : parasympathique

*Selon Meyer et Gottlieb. Pharmacology, clinical and experimental a groundwork of medical treatment. 1914*

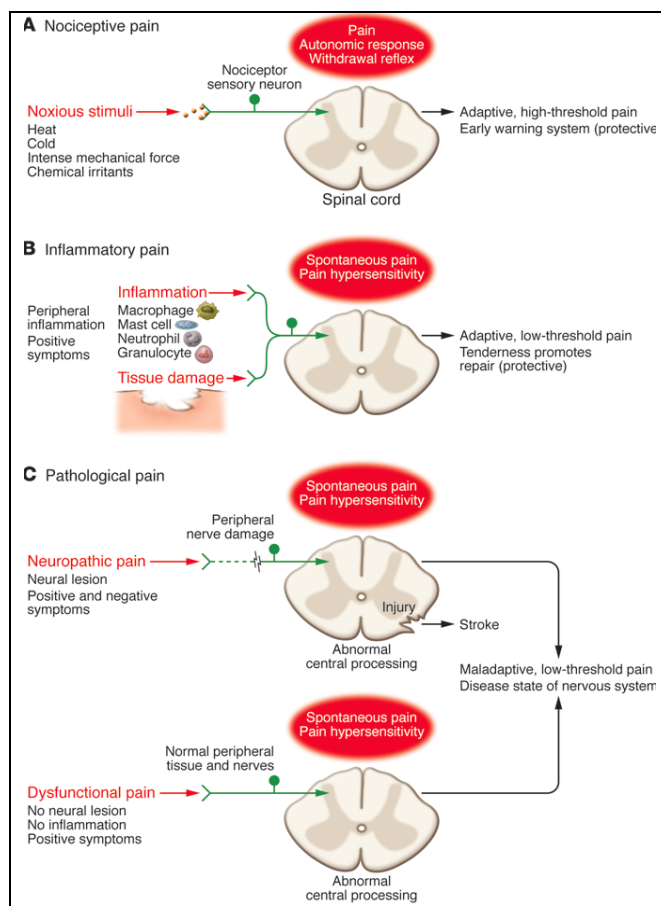
Il s'agit de nerfs mixtes qui contiennent un contingent efférent, essentiellement moteur, qui transmet l'information du SNC vers le tube digestif et un contingent afférent, sensitif, qui transmet l'information du tube digestif vers le SNC. Classiquement, les NV contiennent 80% de fibres afférentes et 20% de fibres efférentes alors que le système sympathique contient 50% de fibres afférentes et efférentes (Bonaz & Bernstein 2013).

Les informations sensibles provenant du tractus gastro-intestinal accèdent rarement à la conscience. Elles sont plutôt impliquées dans des processus de régulation et de coordination des fonctions digestives. Lorsque les sensations digestives deviennent conscientes, c'est soit pour renseigner l'individu sur l'état du tractus gastro-intestinal (sensation de plénitude, satiété, nausées, faim), soit pour l'informer de mécanismes douloureux.

#### 4.4 Physiologie de la douleur

Du point de vue neurobiologique, la douleur regroupe trois entités différentes et distinctes (Woolf 2010).

Il y a tout d'abord la **douleur nociceptive** : système d'alerte précoce visant à la protection physiologique, indispensable pour détecter et minimiser le contact avec des stimuli nocifs.



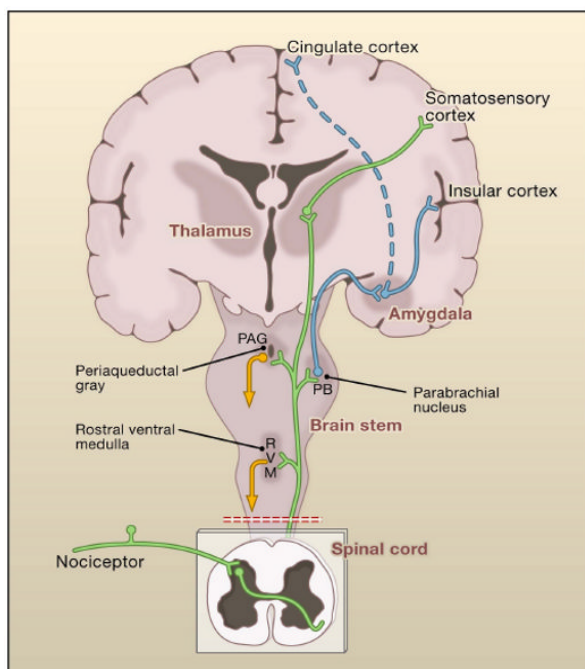
Classification de la douleur (Woolf 2010)

Il existe ensuite la **douleur inflammatoire**, provoquée lors de l'activation du système immunitaire au cours d'une lésion tissulaire ou infection. Ce second type de douleur sert également à l'adaptation et la protection. Elle contribue à la guérison de la partie du corps atteinte en créant une situation qui décourage le contact physique et le mouvement.

Enfin, on peut décrire une douleur inadaptée qui n'est pas protectrice, résultant d'un fonctionnement anormal du SNC et/ou périphérique. Cette douleur pathologique n'est pas le symptôme d'une maladie, mais plutôt un état de maladie du SN. Elle peut survenir après des dommages du SN (**douleur neuropathique**), mais aussi sans réels dommages (**douleur dysfonctionnelle**). Parmi les situations qui peuvent évoquer une douleur dysfonctionnelle, on retrouve notamment la fibromyalgie et le SII.

La perception consciente des sensations rectales physiologiques (sensation de plénitude, urgencies) est véhiculée principalement par les afférences sacrées (Krier 1989), les projections des afférences splanchniques sur la moelle lombaire n'y sont pas essentielles (Ray 1947). Ces voies splanchniques (du système sympathique) jouent par contre un rôle important dans la perception des stimuli douloureux viscéraux (Bingham 1950). Elles semblent participer à la médiation de certaines réponses réflexes (Jänig 1993) et être impliqués dans la transmission des sensations d'inconfort chez les patients porteurs d'un SII (Lernbo 1696). Les neurones afférents primaires des nerfs splanchniques ont leurs corps cellulaires dans les ganglions sensitifs spinaux (T5 à L2) et leur prolongement central se dirige vers la corne dorsale de la moelle épinière. Les neurones localisés dans la corne dorsale, qui reçoivent les afférences viscérales, envoient leur axone vers les centres supra-spinaux. La convergence d'afférences viscérales et somatiques sur le même neurone viscéro-somatique spinal explique les déterminations somatiques de la douleur viscérale. Ainsi par exemple, les douleurs biliaires sont localisées à la région sous-costale droite et à l'épaule droite, c'est ce qu'on appelle une douleur projetée.

La colonne dorsale de la moelle épinière apparaît, par rapport à la voie spino-thalamique, comme la voie préférentielle de transmission de la douleur viscérale digestive (Al-Chaer 1996). Ses axones se terminent dans le noyau ventropostérolatéral du thalamus qui à son tour envoie des projections sur la partie inférolatérale du gyrus postcentral et sur le cortex insulaire. Les informations viscérales peuvent également atteindre le cortex cérébral via la formation réticulée. Les neurones de la formation réticulée envoient des projections sur les centres supérieurs du névraxe relayant ainsi l'information viscéro-sensitive de façon multisynaptique sur ces centres, notamment la substance grise périaqueducale mésencéphalique, l'hypothalamus et les noyaux infraliminaires du thalamus, ces derniers projetant sur diverses régions du cortex cérébral. Les informations viscérales peuvent ainsi moduler positivement ou négativement le fonctionnement de ces différentes régions du SNC (Benarroch 1993, Saper 2002).



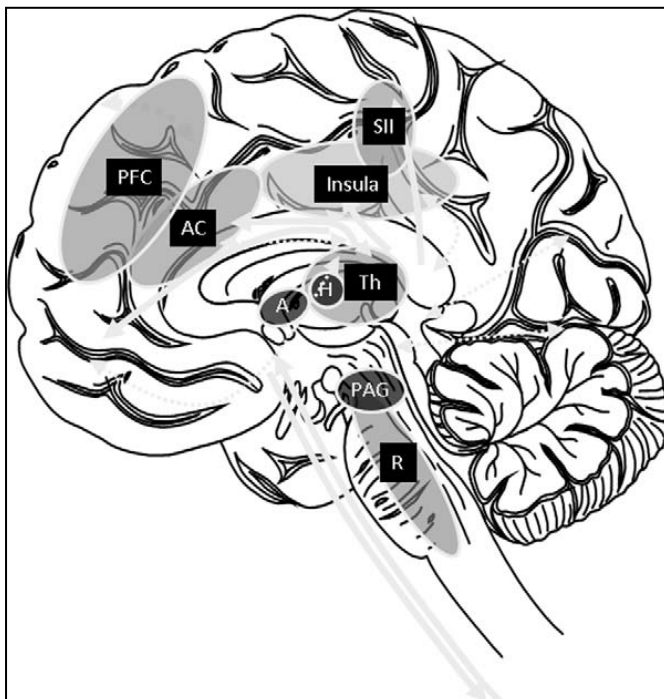
Les neurones nocicepteurs afférents primaires transmettent des signaux douloureux aux neurones de projection situés dans la corne dorsale. Une partie de ces neurones de projection émet vers le cortex somatosensoriel via le thalamus, fournissant des informations sur l'emplacement et l'intensité du stimulus douloureux. D'autres neurones engagent le cortex cingulaire et le cortex insulaire via des connexions dans le tronc cérébral (noyau parabrachial) et l'amygdale, contribuant à la composante affective de l'expérience douloureuse. Cette information ascendante accède également aux neurones de la moelle ventrale rostrale (du mésencéphale) et à la substance grise périaqueducale induisant des systèmes de rétroaction descendants qui régulent les signaux de la moelle épinière.

*Anatomie des voies de la douleur*  
*Basbaum 2009*

Le message nociceptif, pour sa part, va être modulé à différents niveaux spinaux et supra-spinaux. Il existe ainsi des voies antinociceptives descendantes issues des centres supérieurs qui se dirigent vers la moelle épinière (Tsuruoka 2010) et le SNA peut lui aussi moduler la perception des stimuli sensoriels viscéraux (Schott 1994). Les données qui soutiennent ce concept de modulation sympathique des perceptions sensorielles viscérales datent de plus de 30 ans (Blumberg 1983), même si à l'époque les mécanismes étaient mal compris. D'autres éléments, issus depuis d'études animales et humaines sont en faveur d'une modulation vagale des informations viscérales nociceptives (Randich 1992, Diop 1994). En effet, il existe des interactions étroites entre les systèmes nociceptifs et autonomes à tous les niveaux du SN (Saper 2002, Benarroch 2006). Sur le plan périphérique, une inflammation chronique ou une atteinte muqueuse inflammatoire passée peuvent être des facteurs importants conditionnant une augmentation des informations douloureuses véhiculées par le système sympathique (Blumberg 1994).

#### 4.5 Conséquences neurologiques des phénomènes douloureux

L'intégration centrale du message nociceptif s'accompagne de mécanismes adaptatifs comportementaux, moteurs et autonomiques. En effet, les régions cérébrales impliquées dans le traitement de la douleur (S1 et S2 : cortex somato-sensoriel primaire et secondaire, cortex cingulaire antérieur (CCA), cortex insulaire, cortex préfrontal, thalamus, ganglions de la base, cervelet) sont également impliquées dans la régulation des comportements émotionnels et cognitifs.



Le thalamus (Th) fonctionne comme un relais, qui transmet les informations à différentes parties du cerveau. Les neurones tertiaires montent au cortex somatosensoriel secondaire (SII), système limbique, cortex cingulaire antérieur (AC), ainsi qu'à l'insula et au cortex préfrontal (CPF). Les lignes en pointillés illustrent les connexions vers les autres centres corticaux activés simultanément : Amygdale (A), hypothalamus (H), substance grise périaqueducale (PAG) et formation réticulée (R).

*Illustration des principales projections viscérales et des structures corticales et sous-corticales impliquées dans la réponse à la douleur viscérale.*

*Frøkjær 2011*



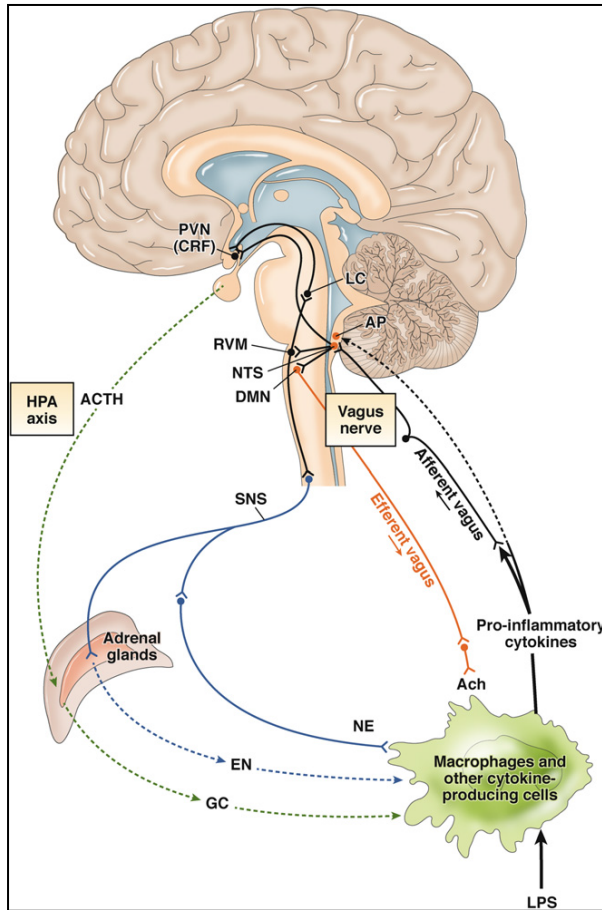
Ces zones vont être déterminantes pour le développement du comportement social, la gestion du stress et du bien-être (Seminowicz 2004, Gillanders 2008). Les afférences digestives peuvent ainsi, en modulant le fonctionnement de régions du SNC, via le SNA, avoir un impact sur la régulation des comportements émotionnels (humeur, anxiété, affects négatifs) et cognitifs (prise de décision, planification, ...).

Les travaux de l'équipe du professeur Bruno Bonaz (Stress et Interactions Neuro-Digestives, équipe N°8 du Grenoble Institut des Neurosciences, GIN, Inserm U836) portent sur le rôle du SNA (et tout particulièrement le NV) et la place des émotions dans les MICI, aussi bien sur des modèles animaux que chez l'Homme. Plusieurs études chez l'homme, mettent en évidence l'existence d'une dysautonomie neurovégétative (Van Orshoven 2006, Olhsson 2007, Taylor 2007, Spaziani 2008, Spetalen 2008, Pellissier 2010) dans les MICI. Cette dérégulation autonome est en lien avec des affects négatifs (anxiété, humeur négative, stress perçu, dépression) chez la moitié des patients (Pellissier 2010). De plus, elle est favorisée par les poussées inflammatoires, révélant un véritable état de stress inflammatoire et émotionnel (Pellissier 2007). A l'inverse, on ne retrouve pas de dysautonomie chez les patients en rémission présentant des affects positifs et de bonnes stratégies d'ajustement face à la maladie.

#### **4.5 Influence du SNC et du SNA sur l'inflammation**

Le tonus vagal de repos et l'équilibre émotionnel d'un sujet donné ont une influence sur son risque de rechute inflammatoire. En effet, si les afférences digestives peuvent influencer notre SNC, le fonctionnement du SNC peut également influencer le tube digestif. Face à un stress, les sujets dépressifs ont une réaction inflammatoire accrue par rapport aux sujets sains. Par exemple, lors d'une présentation orale en public leur sécrétion d'IL6 (cytokine pro-inflammatoire) est plus élevée que chez les sujets moins dépressifs (Fagundes 2012). Ce type de phénomène illustre le concept de la filiation dépression-inflammation : la dépression conduit à une élévation de l'inflammation et inversement l'inflammation peut conduire à des symptômes dépressifs (Irwin 2008).

La réponse au stress implique des interconnexions complexes dans certaines régions cérébrales notamment au niveau de l'hypothalamus, l'amygdale et l'hippocampe (Carrasco 2003). Ce complexe reçoit des influx des structures viscérales, somatiques et corticales. La réponse neuroendocrine au stress est médiée par les deux systèmes interconnectés que sont le SNA et l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (ou axe corticotrope). L'activation de l'axe corticotrope, qui est à l'origine de la fabrication de catécholamines, conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires (Bierhaus 2003).



ACTH : hormone corticotrope, AP : area postrema (organe circumventriculaire), DMN : noyau moteur dorsal du nerf vague (à l'origine des efférents du nerf vague; flèche rouge), EN : épinéphrine, GC : glucocorticoïdes, LC : locus coeruleus (principal noyau cérébral noradrénergique impliqué dans le stress, situé dans le pont), NE : noradrénaline, PVN : noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, RVM : bulbe rostral ventro-latéral, NTS : noyau du tractus solitaire.

*Voies Neuronales de l'Immunomodulation  
Bonaz & Bernstein 2013  
(Modifié avec la permission de Pavlov et al.)*

Le stress module également le SNA, classiquement en inhibant le système parasympathique et en stimulant le système sympathique (Wood 2007). Au niveau immunitaire, la branche parasympathique du NV exerce une action anti-inflammatoire en inhibant la production de  $TNF\alpha$  via ses fibres efférentes (voie cholinergique anti-inflammatoire), alors que le sympathique est pro-inflammatoire. Des anomalies de l'axe « brain-gut » ont été mises en évidence dans la physiopathologie du SII (Bonaz 2007) et plus récemment dans les MICI (Bonaz & Bernstein 2013). Un dérèglement du SNA a été décrit dans un bon nombre de syndromes douloureux autres que le SII, incluant notamment la maladie cœliaque, le syndrome douloureux vésical et les cystites interstitielles (Barbato 2010, Mayer 2011).

Les données étayant les perturbations de l'axe neuro-digestif dans les MICI sont moins nombreuses, mais restent basées sur les mêmes intervenants que pour le SII (stress et système CRFergique, axe fronto-amygdalien, perméabilité, flore intestinale, mastocytes, SNA) (Bonaz & Bernstein 2013). Dans la MC, la réponse inflammatoire à un stress physique (immersion d'un bras dans l'eau froide) déclenche dans le colon une augmentation du nombre de mastocytes et de leur dégranulation plus élevée que chez les sujets sains, à l'origine de dommages muqueux (Farhadi 2005). Les effets du stress au niveau digestif sont multiples : augmentation de la motricité colique (Taché 2007), sécrétion accrue d'eau et de NaCl (Barclay 1987), augmentation de la substance P, recrutement de cellules inflammatoires (O'Connor 2004) et augmentation de la perméabilité intestinale (Santos 1999). La substance P abaisse le seuil de douleur au niveau central (Greenwood 2003) et induit la libération d'histamine et une dégranulation mastocytaire en périphérie (Raitel 1999). Sur le plan

physiopathologique, ces lésions muqueuses induites par le stress sont en partie liées à la production hypothalamique de Corticotrophin-Releasing Hormone (CRH), qui stimule la production de protéases et de TNF $\alpha$  au niveau des mastocytes (Overman 2012).

Dans la MC, une hyperactivité sympathique existe chez un malade sur deux (Lindgren 1993). Le sympathique est délétère sur l'inflammation digestive comme en témoigne l'amélioration de colites expérimentales après sympathectomie (McCafferty 1997). Inversement, le NV est protecteur. Son contingent efférent possède une activité anti-inflammatoire via la libération d'acétylcholine. Elle inhibe la libération de TNF $\alpha$  (Borovikova 2000, Pavlov 2003), en interagissant avec les récepteurs alpha-7-nicotiniques des macrophages (Rosa-Ballina 2008). Nous avons montré ainsi une relation inverse entre le tonus vagal de repos et la concentration plasmatique de TNF $\alpha$  dans la MC (Pellissier 2014, accepté pour publication dans PlosOne). L'effet anti-TNF $\alpha$  des efférences vagales représente donc une cible thérapeutique potentielle dans les MICI (Bonaz & Bernstein 2013). Le contingent afférent du NV est également anti-inflammatoire. Il active l'axe corticotrope, aboutissant ainsi à la libération de glucocorticoïdes par les surrénales. Or dans la MC il existe un découplage entre les axes neurovégétatif et corticotrope, associé à des affects négatifs (Pellissier 2010).

Dans les études animales la vagotomie aggrave une colite expérimentale (McCafferty 1997, Ghia 2007) et augmente les niveaux de TNF $\alpha$ . Inversement la neurostimulation vagale (NSV) s'accompagne d'une diminution significative de la production de TNF $\alpha$  (Pavlov 2003). Cet effet anti-inflammatoire de la NSV a été montré par l'équipe sur un modèle animal de colite (Meregnani 2010). La NSV initialement utilisée dans l'épilepsie a donc un effet anti-inflammatoire potentiellement utilisable dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques, notamment les MICI (Bonaz 2013).

Chez l'homme une étude utilisant la NSV est actuellement en cours dans la MC pharmacorésistante, dans le but de rétablir le tonus vagal produisant un effet anti-TNF $\alpha$  (Appel à Projet Recherche Clinique Translationnelle 2011 INSERM-DGOS) (Bonaz 2011). L'équipe du Pr Bruno Bonaz vient de publier le 1<sup>er</sup> cas clinique de NSV dans la MC (Clarençon 2014) et 5 autres patients ont été implantés avec des résultats intéressants.

Par ailleurs à l'étage neurologique, la NSV à basse intensité, en activant les fibres A $\delta$  afférentes vagales (Chen 2008), réduit la sensibilité viscérale suggérant des fonctions afférentes du vague liées à l'inhibition de la douleur viscérale. Les afférences vagales peuvent ainsi moduler la nociception et la douleur, de même qu'elles sont connues pour activer des structures du SNC qui ont une influence descendante sur la transmission nociceptive au niveau spinal (Xu Zhang 2013).

## **4.6 Intérêt de l'étude de la variabilité cardiaque**

Une des méthodes utilisées pour apprécier le rapport entre le tonus sympathique et parasympathique chez un individu fait appel à la mesure de la variabilité cardiaque. Cette méthode est non invasive et reproductible (Tiller 1996, Laitinen 1999, Paolisso 2000, Chiu 2003). La variabilité cardiaque fait référence à la période séparant deux ondes cardiaques successives (R-R) de l'électrocardiogramme. Cette période varie constamment sous le

contrôle étroit du SNA (sympathique et parasympathique) exercé sur le tissu nodal cardiaque, notamment sur le nœud sinusal. Le système parasympathique exerce un contrôle inhibiteur sur le rythme cardiaque alors que le système sympathique est excitateur (Chiu 2003). Par ailleurs, le rythme cardiaque instantané est fortement influencé par le rythme respiratoire et l'amplitude de l'arythmie respiratoire sinusale est liée à l'importance du tonus vagal. En définitive lorsque le tonus vagal est augmenté, l'intervalle R-R est allongé et donc la variabilité (amplitude des oscillations du rythme cardiaque) augmente (Levy 1990). La diminution de la variabilité cardiaque reflète donc l'importance de l'inhibition du tonus parasympathique et la désinhibition du tonus sympathique (Porges 1995).

L'analyse spectrale du rythme cardiaque instantané permet d'isoler (notamment) deux variables fréquentielles d'intérêt: les basses fréquences comprises entre 0,04 et 0,15 Hz (ou LF : Low Frequency) et les hautes fréquences comprises entre 0,15 et 0,40 Hz (ou HF : High Frequency). Le ratio LF/HF est un reflet de la balance sympatho-vagale. Un tonus parasympathique (vagal) élevé est caractérisé par une forte variabilité du rythme cardiaque et par un ratio LF/HF d'autant plus bas (proche de 1) que les systèmes sont équilibrés (Task Force 1996). Dans le cadre de régulation physiologique, notamment cardiaque, un système équilibré est sain, parce qu'il peut répondre aux exigences physiques et environnementales (Thayer & Sternberg 2006). Un système «retenu» sur un mode particulier est dérégulé. C'est pourquoi le rythme d'un cœur sain oscille spontanément (HRV élevée), alors que le cœur malade ne montre presque pas de variabilité dans certaines conditions. L'idée essentielle est que l'HRV est davantage que juste un indice de la santé cardiaque. Elle fournit un indice de la mesure dans laquelle le système «intégratif» de la régulation adaptative du cerveau offre un contrôle flexible sur la périphérie. Ainsi, l'HRV peut servir de sortie facile à mesurer de ce réseau neuronal et fournit des informations sur la capacité de l'organisme à fonctionner efficacement dans un environnement complexe (Thayer 2012).

## 4.7 HRV et pathologie

Des études épidémiologiques ont montrées qu'une variabilité cardiaque réduite est un facteur de risque de mortalité et morbidité toutes causes confondues (Liao 2002).

Un déséquilibre autonome et des troubles affectifs sont souvent associés à des syndromes douloureux tels que la fibromyalgie. Ceci suggère que des dérèglements homéostatiques pourraient jouer un rôle causal ou du moins aggravant dans la douleur chronique (Cohen 2000 et 2001, Furlan 2005, Adler 2005, Bradley 2005). Au cours de l'expérience douloureuse et lors de l'anticipation de la douleur, l'activité au sein du cortex insulaire, CCA, cortex préfrontal (CPF), S2, cortex pariétal associatif, thalamus et mésencéphale, est corrélée aux réponses sympathiques. Ceci a permis de décrire un réseau neuronal central ("central neural network") associé aux réponses sympathiques lors de l'expérience et de l'anticipation de la douleur (Seifert 2012).

Les exemples de déséquilibre du SNA dans les phénomènes douloureux sont multiples. En pédiatrie, les enfants présentant des douleurs chroniques ont une variabilité cardiaque abaissée en période basale comparativement aux enfants sains (Evans 2013). Dans le SII, l'HRV est corrélée à la sévérité de la douleur (Cain 2007). Au niveau œsophagien, la perception du

pyrosis induit lors d'instillations acides est associée à des HF plus basses et un ratio LF/HF augmenté chez les sujets présentant un reflux-gastro-œsophagien, par rapport aux sujets sains (Chien-Lin Chen 2004). Inversement sur le plan émotionnel, une HRV élevée est corrélée positivement à la gaieté et au calme (Geisler 2010).

L'HRV est sous l'influence du SNC et notamment de l'équilibre du complexe fronto-amygdalien, ce qui explique les perturbations constatées lors de déséquilibres émotionnels. En effet le stress, l'anxiété (Haug 1995) et l'humeur dépressive (Carney 2009) sont associées à une augmentation de l'activité sympathique et à une diminution de l'activité vagale. Le CPF exerce normalement un tonus inhibiteur sur l'amygdale (Drevet 1999, Davidson 2002, Bonaz 2013). Lors de ces déséquilibres émotionnels, le CPF est hypoactif et l'amygdale activée. Or celle-ci envoie des projections vers l'hypothalamus (activant l'axe corticotrope) et le locus coeruleus (activant l'axe sympathique du stress). La diminution de l'HRV est donc associée à un défaut d'inhibition des axes corticotrope et sympathique (Thayer 2006).

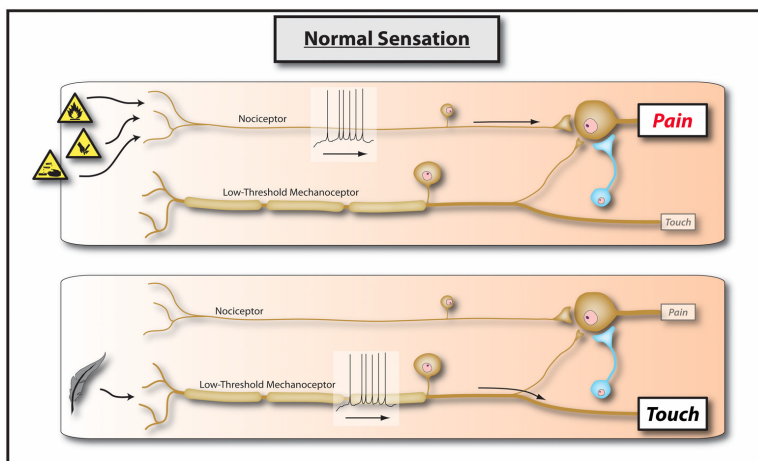
Deux modèles théoriques relient la variabilité cardiaque à des différences individuelles en terme de paramètres émotionnels. Tous deux soulignent l'intégration fonctionnelle et neuroanatomique des processus cardiovasculaires, affectifs et comportementaux. Selon la théorie polyvagale de Porges (1997, 2001 et 2007), au cours de l'évolution, le système nerveux évolua en trois phases successives pour permettre différentes réponses comportementales face aux exigences homéostatiques. Après l'acquisition d'un vague « végétatif » et d'un système nerveux sympathique, les mammifères acquièrent un système vague myélinisé capable d'actions rapides initiées dans le noyau ambigu qui peut rapidement éteindre et rallumer son influence cardiaque inhibitrice. Un des tenants de cette théorie est que le système vague myélinisé, grâce à l'inhibition de la fonction autonome associée aux affects, permet un passage rapide entre les états d'éveil et de repos. Le modèle d'intégration neuroviscérale mis en avant par Thayer et ses collègues (Thayer 2000, 2002, 2005, 2007) souligne également le rôle du NV dans l'inhibition de la fonction autonome associée aux affects. Cependant, contrairement à la théorie polyvagale, ce modèle décrit les manifestations affectives, comportementales et cardiovasculaires du système nerveux comme des produits d'un large réseau neurologique responsable de la génération des réponses homéostatiques (Benarroch 1993). La conclusion majeure de ce modèle est que la régulation d'une seule sorte des manifestations de ce système (ex : fonctionnement cardiovasculaire et HRV) est le reflet de la régulation des autres sortes de manifestations (ex : affects). Une étude menée par Weber et al (2010), a ainsi montré que la récupération des systèmes cardiovasculaire, endocrinien et immunitaire après un stress psychologique, est plus tardive chez les sujets qui ont une HRV de repos basse *versus* ceux ayant une HRV plus élevée.

#### **4.8 Mécanismes de l'hypersensibilité viscérale**

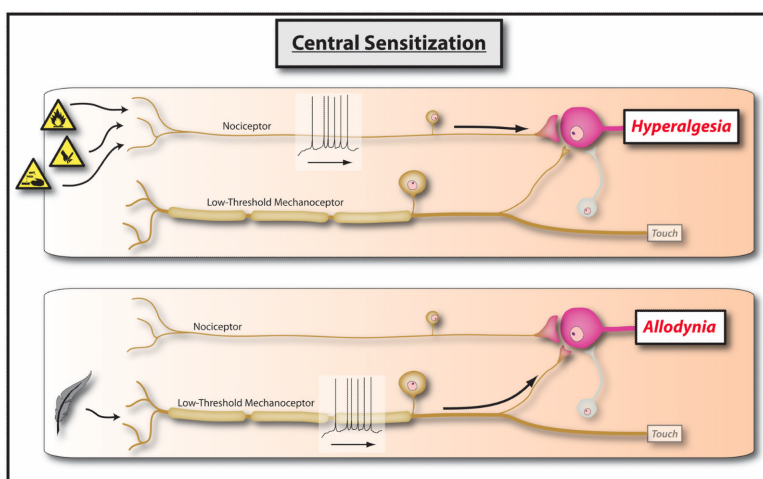
Dans le SII, une hypersensibilité viscérale (LaMotte 1992) a été suggérée comme le mécanisme responsable des symptômes de douleur et d'inconfort abdominal chronique (Mayer 1990 et 1993). Les patients porteurs d'une MICI se plaignent parfois de douleur abdominale ou d'inconfort alors que leur maladie est en rémission endoscopique et radiologique (Isgar 1983). Des altérations dans le fonctionnement des centres régulateurs

pourraient expliquer les présentations atypiques de ces patients présentant des troubles digestifs de nature fonctionnelle et inflammatoire. De même, des individus précédemment asymptomatiques développent des symptômes identiques au SII après une infection digestive aiguë responsable de lésions inflammatoires de la muqueuse (Chaudhary 1962).

De nombreuses caractéristiques de l'hypersensibilité à la douleur, accompagnant une inflammation périphérique, sont le résultat d'une augmentation de la signalisation sensorielle au niveau du SNC (Wolf 1983). Au niveau de la moelle épinière, l'activité afférente induite par une lésion périphérique déclenche une augmentation durable de l'excitabilité des neurones (Woolf 1983). Cette augmentation centrale du signal, se manifeste par une réduction des seuils douloureux (allodynie), des douleurs prolongées lors de stimuli nociceptifs (hyperalgésie) et une expansion du champ réceptif conduisant les signaux issus de tissus non lésés à produire de la douleur (hyperalgésie secondaire) (Woolf 1983, 1984, 1986, 2000 et 2007, Cook 1987). Ainsi, l'irritation chronique des tissus de l'iléon dans la MC est responsable d'une hyperactivité des neurones de la corne dorsale de la moelle thoracolumbaire, associée au recrutement d'afférences venant du rectosigmoïde (Woolf and King 1989). Cette plasticité synaptique de la moelle épinière dépendante de l'activité afférente, génère une hypersensibilité à la douleur post-traumatique (Woolf 2007) connue sous le terme de « sensibilisation centrale » (Woolf 1988).



Normalement, les neurones sensoriels primaires qui codent pour des stimuli de faible intensité n'activent que les voies centrales qui mènent à des sensations inoffensives, et les stimuli de haute intensité activent les nocicepteurs activent seulement les voies qui mènent à la douleur. Ces deux voies parallèles ne se croisent pas. Ceci est médié par des neurones inhibiteurs qui concentrent l'activité de ces circuits dédiés.



La sensibilisation centrale induit une hausse de l'efficacité synaptique et une baisse de l'inhibition. Une amplification centrale se produit alors, augmentant la réponse aux stimuli nocifs en amplitude, durée et étendue spatiale. De plus, des synapses habituellement inefficaces sont renforcées recrutant des entrées infraliminales, de sorte que des entrées sensorielles de bas seuil activent désormais le circuit de la douleur. Les deux voies sensorielles parallèles convergent. (Woolf 2011)

La douleur viscérale chronique induite par l'inflammation d'une partie de l'intestin peut aussi résulter de l'activation chronique de rétrocontrôles nociceptifs inhibiteurs (« Diffuse Noxious Inhibitory Controls » ou DNIC) (Le Bars 1979, Willis 1988). Une inhibition descendante chronique suscitée par des influx afférents permanents peut avoir deux résultats. En diminuant l'excitabilité des neurones correspondants à la zone inflammatoire au niveau de la corne dorsale, la perception sensorielle d'une localisation digestive éloignée (comme le rectum) peut être augmentée. Le rétrocontrôle des neurones de la corne dorsale correspondants à la zone enflammée, peut aussi diminuer et augmenter le ratio bruit/signal lorsque ces neurones sont activés par un autre organe viscéral. Ceci entraîne une augmentation en intensité (ou une diminution des seuils) pour les sensations physiologiques et l'inconfort.

Cliniquement l'hypersensibilité se traduit par un seuil de douleur abaissé lors de la distension rectale (Ritchie 1973, Faure 2008). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette hypersensibilité viscérale chronique: 1) changements de neuroplasticité dans les voies afférentes viscérales, qui peuvent durer au-delà d'une lésion tissulaire inflammatoire même transitoire (Geboes 1998, Lomax 2005) ; 2) sensibilisation des cellules immunitaires dans la paroi intestinale par l'inflammation muqueuse, dont l'activation ultérieure peut induire une récurrence de l'inflammation (Verma-Gandhu 2006) ; 3) activation chronique des voies de sensibilité afférente viscérale par une inflammation chronique de bas grade ; 4) dysfonctionnement du SNA (Pellissier 2010) ; 5) défaut de filtration spinale des sensations viscérales ascendantes ; 6) défaut de fonctionnement des DNIC, système de contre-régulation des voies de la douleur par diminution d'activité des neurones nociceptifs spécifiques de la moelle épinière dorsale (Schweinhart 2010).

Cependant, à notre connaissance, les dysfonctionnements de l'activité neurovégétative à l'origine du développement de cette hypersensibilité n'ont jamais été mis en évidence dans la MC.

## **4.9 Objectifs de l'étude**

L'objectif de notre étude était donc de rechercher des liens entre la sensibilité viscérale, le tonus vagal et les variables psychologiques, chez des patients avec MC en rémission. Nous avons formulé l'hypothèse que ces patients présentent une différence de seuils de sensibilité viscérale par rapport aux sujets sains. Compte tenu du développement d'un SII chez environ 30% des MC en rémission (selon les données de la littérature), nous supposons que leur seuil de sensibilité viscérale est abaissé. Nous avons recherché si des différences en terme de balance sympatho-vagale (mesures HRV et activité électrodermale) et/ou de paramètres psychologiques peuvent expliquer ces variations.

Pour cela, nous avons recruté des sujets avec MC en rémission (groupe Crohn) et des sujets sains (groupe Contrôle). Les sujets des deux groupes ont été soumis à des tests de distension rectale au ballonnet afin d'évaluer leurs seuils de sensibilité viscérale, avec mesure parallèle de l'activité électrodermale. Préalablement à ces tests, les participants ont répondu à une série de questionnaires psychologiques et leur HRV basale a été mesurée sur une période de repos.

Cette étude s'intègre dans une recherche globale sur les mécanismes des phénomènes douloureux, notamment l'effet de l'anticipation imprévisible de la douleur, dans la MC, comportant la réalisation de séquences de neuroimagerie (IRM fonctionnelle), thèse de science du Dr Amandine Rubio.



## 5 MATERIEL ET METHODE

### 5.1 Design de l'étude

Cette étude est une étude pilote ouverte monocentrique menée au CHU de Grenoble de Janvier à Juin 2013. Cette étude évaluative de type cohorte prospective a pour objectif principal de chercher des différences en terme de sensibilité viscérale chez des sujets atteints de MC en rémission clinique et biologique (Groupe Crohn), par rapport à des volontaires sains asymptomatiques (Groupe Contrôle). De plus nous recherchons, au vu des hypothèses physiopathologiques qui ont conduit à la réalisation de cette étude, un lien entre le tonus vagal de repos et la sensibilité viscérale. Nous avons donc mesuré la variabilité cardiaque au repos des sujets des deux groupes, puis les avons soumis à des tests de distension rectale par ballonnet. Par ailleurs nous avons recueillis chez l'ensemble de la population étudiée, des paramètres psychologiques par réponse à des auto-questionnaires standardisés, afin de rechercher des liens entre sensibilité viscérale, variabilité cardiaque et variables psychologiques.

Il s'agit d'une étude pour laquelle les données disponibles dans la littérature ne permettaient pas d'effectuer un calcul précis des effectifs nécessaires, compte tenu de l'absence de données concernant la prévalence de notre variable d'intérêt dans la population de patients MC. Nous avons prévu d'étudier 15 volontaires sains et 15 patients présentant une MC en rémission clinique et biologique, de sexe masculin ou féminin.

Les volontaires sains ont été recrutés par l'intermédiaire du centre d'investigation clinique (Pr Jean-Luc Cracowski) et les patients du Groupe Crohn par la consultation de Gastro-entérologie (Pr Bruno Bonaz) du CHU de Grenoble. La définition de la rémission était établie sur des critères cliniques (CDAI) et biologiques comprenant notamment la mesure de la calprotectine fécale, marqueur d'inflammation digestive. En effet une calprotectine basse apparaît comme un marqueur fiable de rémission endoscopique (Gisbert 2009).

### 5.2 Critères d'inclusion

Les sujets des 2 groupes devaient avoir un âge compris entre 18 et 60 ans et être affiliés à la sécurité sociale.

Les sujets du Groupe Crohn devaient répondre aux critères suivants :

- diagnostic de MC établi sur des critères cliniques, biologiques, endoscopiques et anatomo-pathologiques,
- localisation de la maladie iléale et/ou colique, avec absence d'atteinte rectale ou ano-périnéale de façon à ne pas réaliser de distension sur des lésions digestives,
- traitement de la MC équilibré : 5-aminosalicylés depuis au moins 4 semaines avec une dose stable depuis au moins 2 semaines ; immunosuppresseurs (azathioprine, ou 6-mercaptopurine, méthotrexate) depuis au moins 12 semaines avec une dose stable

depuis au moins 4 semaines ; anti-TNF depuis au moins 3 mois avec une dose stable depuis au moins 1 mois ; absence de traitement par corticoïdes depuis au moins 15 jours,

- rémission clinique [définition de la rémission clinique : Crohn's Disease Activity Index (CDAI) < 150 (Best 1976)] et biologique [CRP normale et calprotectine fécale < 100 µg/g] (dosage de la calprotectine fécale réalisé au Département de Biologie Intégrée, CHU de Grenoble).

Les volontaires sains du Groupe Contrôle devaient répondre aux critères suivants :

- inscription au niveau du fichier national des personnes se prêtant à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct,
- appariement avec les patients pour l'âge et le sexe,
- absence d'antécédent médical ou chirurgical digestif, hormis appendicectomie, hystérectomie, cholécystectomie, cure de hernie inguinale ou crurale,
- absence de symptomatologie digestive recherchée lors d'un interrogatoire standardisé,
- examen clinique digestif normal.

### **5.3 Critères de non inclusion**

Les sujets inclus ne pouvaient pas participer simultanément à une autre recherche et il n'y avait pas de période d'exclusion à la participation à un autre essai clinique et/ou thérapeutique à l'issue de l'étude. Les volontaires sains et les patients recrutés lors d'une consultation de gastro-entérologie ont reçu une indemnisation de 400 euros pour leur participation à l'étude. Les patients hospitalisés n'ont pas le droit de recevoir une indemnisation (article L. 1121-11). Les participants étaient libres de se retirer de l'étude à tout moment. L'investigateur pouvait décider de la sortie d'un sujet de l'essai. Un participant n'ayant pas réalisé tout ou partie de l'étude était systématiquement exclu. A l'issue de l'essai, les participants étaient invités à poursuivre la surveillance classique de leurs maladies auprès de leur médecin habituel.

Les critères de non inclusion dans l'étude étaient :

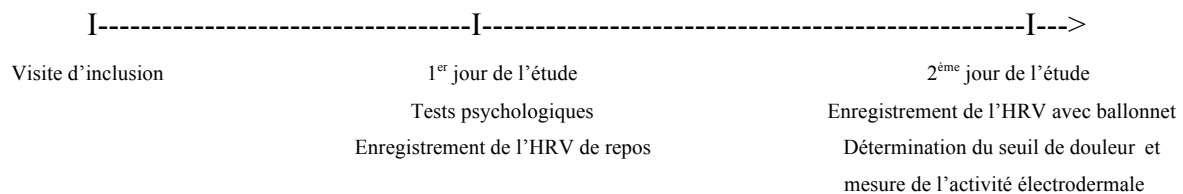
- âge de moins de 18 ans ou de plus de 60 ans,
- existence d'une affection sévère sur le plan général (neurologique, cardiaque, respiratoire, hématologique, rénale, hépatique, cancéreuse, ...),
- existence d'affection organique digestive (gastrite, calculs biliaires, ulcère duodéal, mégacolon, colite inflammatoire en poussée),
- existence ou antécédent d'affections malignes gastro-intestinales,
- antécédent de chirurgie digestive abdominale en dehors de l'appendicectomie, de l'hystérectomie, de cure de hernie inguinale ou d'hémorroïdectomie,
- pathologie recto-anale ou périnéale active (hémorroïde, fissure anale ...),
- présence d'un fécalome rectal,
- existence d'une pathologie pouvant modifier la sensibilité viscérale (diabète, maladie neuro-dégénérative,...)
- inclusion dans un autre essai clinique et/ou thérapeutique,

- traitement par un médicament susceptible de modifier la sensibilité et/ou la motricité digestive (inhibiteur calcique, antispasmodique, opiacés ...),
- prise régulière de psychotropes (anxiolytiques, sédatifs, antidépresseurs, neuroleptiques),
- Personnes visées aux articles L1121-5 à L1121-8 du CSP.

## 5.4 Protocole de l'étude

Le protocole de cette étude s'intégrait dans un protocole plus large sur l'IRMf (Dr Amandine Rubio), soumis et accepté au Comité de protection des personnes (CPP). Chaque patient ou témoin devait effectuer trois visites pour une durée totale de 4 heures environ. Les 3 visites avaient lieu dans le mois et les deux dernières visites se déroulaient sur 2 jours consécutifs.

Schéma des examens et des visites :



### 5.4.1 Visite d'inclusion

Lors de cette visite, il y avait vérification des critères d'inclusion, information du patient ou volontaire sain sur le protocole de l'étude. Un prélèvement sanguin (3 ml de sang veineux) pour dosage de la CRP et un prélèvement de selles pour dosage de la calprotectine fécale étaient réalisés. Une rectoscopie au tube souple était effectuée chez les patients du Groupe Crohn afin de s'assurer de l'absence de lésion rectale avant d'effectuer les distensions rectales par le barostat. Une préparation rectale (Normacol®) était réalisée 2 heures avant l'examen. Cet examen est classiquement réalisé dans notre service d'endoscopie digestive et dénué de risques.

Le recueil du consentement éclairé et écrit avait lieu après un délai de réflexion de quelques jours. Le consentement éclairé était daté et signé par le sujet et l'investigateur avant toute procédure afférente à l'étude.

### 5.4.2 1<sup>er</sup> jour de l'étude

La mesure de la variabilité cardiaque de repos et les variables psychologiques étaient recueillies lors de ce premier jour. L'étude de l'HRV était calculée grâce au signal électrocardiographique, à partir des variations de l'intervalle R-R en millisecondes. L'analyse fréquentielle de la variabilité du rythme cardiaque était effectuée à l'aide du Logiciel Kubios HRV Analysis 2.0 pour Windows (The Biomedical Signal and Medical Imaging Analysis Group, Department of Applied Physics. University of Kuopio, Finland).

Les variables psychologiques étaient recueillies par la passation d'une série de questionnaires. Ceux-ci étaient relatifs aux dimensions affectives et cognitives de la douleur, compte tenu de l'influence attendue de ces facteurs sur la sensibilité viscérale et la variabilité cardiaque. Ils étaient remplis par les patients et les sujets témoins, sur une durée de 30 à 45 minutes environ.

#### Liste des questionnaires

- Inventaire d'anxiété (STAI de Spielberger), qui permet d'évaluer l'intensité de l'état anxieux du moment (état) ainsi que la composante anxieuse profonde et durable de la personnalité (trait),
- Symptomatologie dépressive CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale, Radloff 1977),
- Echelle d'estime de soi (Rosenberg 1965, traduit et validé en français par Vallière et Vallerand en 1990)
- Evaluation des comportements de maladie (the Illness Attitude Scales, Dammen 1999),
- Sensibilité à la douleur viscérale (Visceral Sensitivity Index, Labus 2004),
- Peur de la douleur (Fear of Pain Questionnaire, McNeil et Rainwater 1998),
- Intolérance à l'incertitude (Freeston 1994),
- Evaluation de la douleur par le questionnaire de Saint-Antoine,
- Inventaire des stress de la petite enfance centrés sur les abus sexuels (Childhood Trauma Questionnaire, Bernstein 2003),
- Amplification de la douleur (Pain Catastrophizing Scale, Sullivan 1995),
- Anxiété des symptômes douloureux (Pain Anxiety Symptoms Scale, Cracken 1992),
- Conscience des perceptions corporelles (Mindfulness, Walach 2006),
- Evaluation des stratégies de coping seront également évaluées à l'aide du WCC-R (Ways of Coping Checklist Revised, adapté en français par Cousson 1996).

Le cahier de questionnaire fourni aux patients est disponible en annexe, ainsi que la cotation des différents items.

#### **5.4.3 2<sup>ème</sup> jour de l'étude**

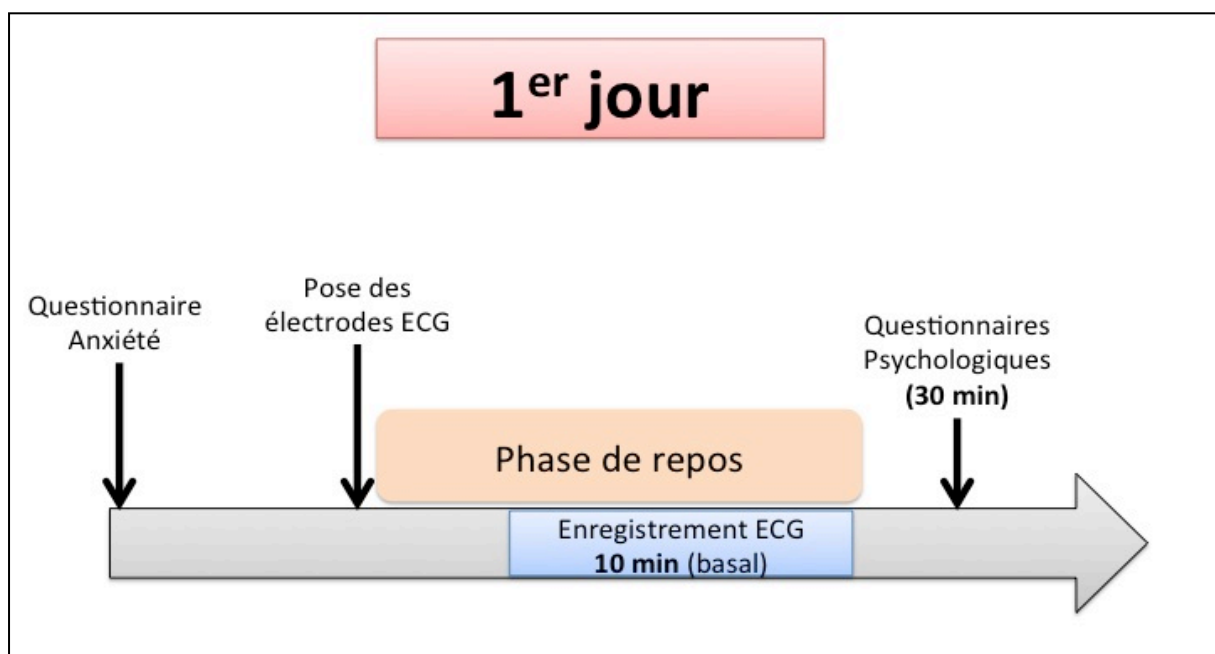
Lors de ce deuxième jour était déterminé le seuil de douleur à la distension rectale par barostat (marqueur de sensibilité viscérale). Le système de distension par barostat a été validé in vitro et in vivo (Lembo 1994, Mertz 1995).

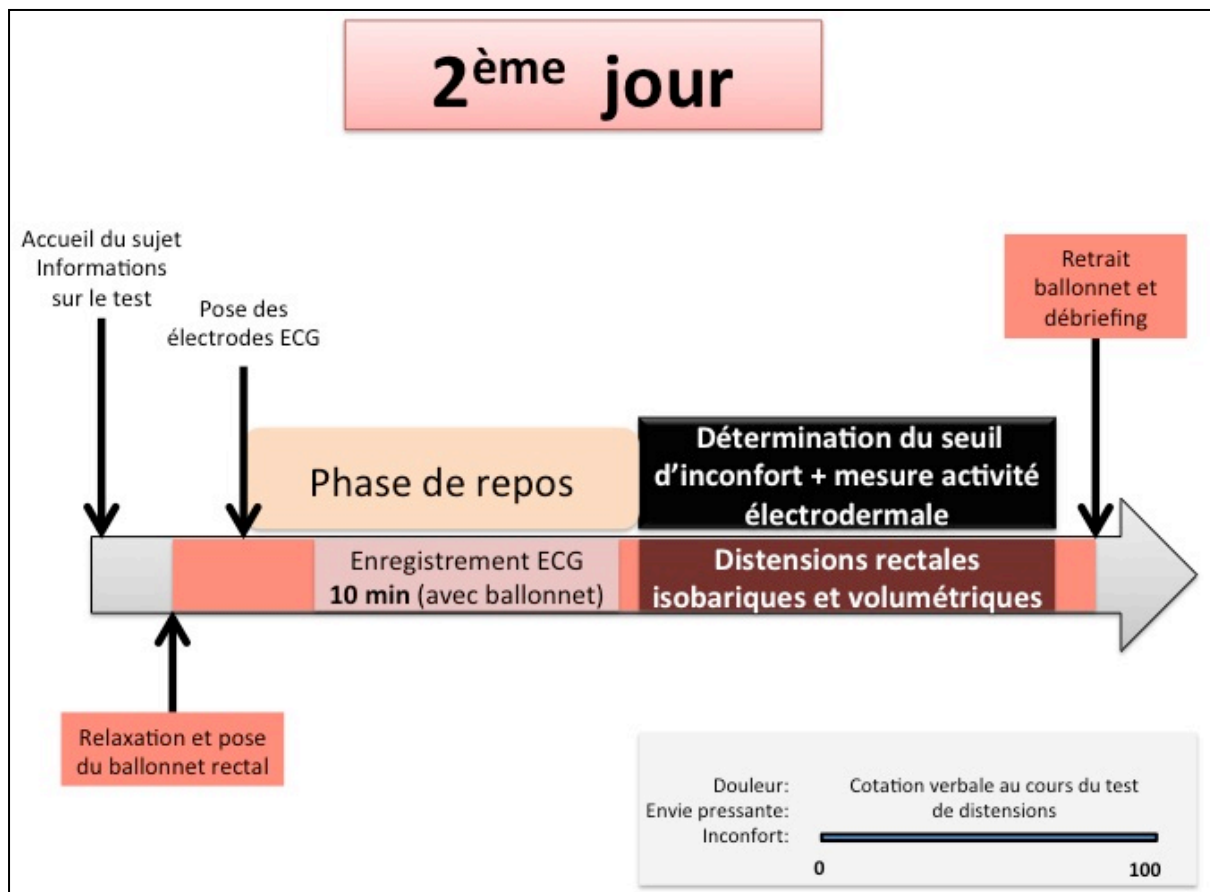
Le sujet devait être à jeun depuis plus de 3 heures et avoir également arrêté tout traitement susceptible de modifier la sensibilité et/ou la motricité digestive dans les 5 jours précédant l'examen. La vacuité rectale était obtenue par un lavement (Normacol®) effectué le matin-même. La sonde de distension était constituée d'un cathéter à double lumière d'un mètre de long, en PVC, relié à un ballonnet en latex. La sonde rectale contenant le sac en latex était introduite par intubation rétrograde manuelle, sans endoscopie. La partie distale du sac était située à 4-5 cm de la marge anale. Après une période de repos, la pression minimale de distension (PMD) était déterminée en gonflant le ballonnet par un barostat (G&J Electronics Inc. Toronto, Canada), avec une augmentation de pression de 1 mm Hg toutes les 30 sec. La

PMD était définie comme le niveau de pression le plus faible correspondant à un volume de 30 ml. Le seuil de sensibilité douloureuse était ensuite déterminé en utilisant la méthode ascendante. Le ballonnet intra-rectal était distendu en partant de la PMD, par paliers isobariques de 5 mm Hg avec une durée de 2 minutes. A la fin de chaque palier, le sujet devait coter sa sensation rectale sur une échelle de 0 à 100. Etaient cotés : le degré d'inconfort, l'envie pressante et la douleur perçue. Les distensions étaient interrompues lorsque le sujet atteignait 70% d'inconfort ou d'envie pressante, avec une sensation douloureuse supérieure ou égale à 10%. Tout au long des mesures de distension rectale, l'activité sympathique du sujet était évaluée par la mesure de l'activité électrodermale. L'activité électrodermale est l'activité électrique biologique enregistrée à la surface de la peau, qui reflète l'activité des glandes sudoripares (elle-même sous la dépendance du tonus sympathique). La première valeur de pression pour laquelle il y avait eu une réponse électrodermale significative était ensuite notée pour chaque sujet. La durée totale de cette séquence était approximativement de 30 minutes. Le sujet pouvait retirer son consentement à tout moment et la distension aurait alors été interrompue.

Avant d'effectuer les distensions rectales, on réalisait un enregistrement ECG (pour mesurer l'HRV), lors d'une phase de repos mais après la pose du ballonnet intra-rectal afin de rechercher une éventuelle différence entre la variabilité cardiaque du J1 et du J2.

## 5.5 Chronogramme





## 5.6 Recueil et gestion des données

Un identifiant alpha numérique avait été affecté à chaque participant et les données furent consignées dans un cahier d'observation. L'analyse des données était réalisée en aveugle. L'ensemble des consentements, des critères d'inclusion et de non-inclusion ainsi que les événements indésirables étaient vérifiés. Un compte-rendu de monitoring a été conservé dans le dossier de l'étude et systématiquement transmis au promoteur. Toutes les données recueillies au cours de cette étude sont la propriété du promoteur de l'étude et ne peuvent être communiquées en aucun cas à une tierce personne sans l'accord écrit du promoteur et de l'investigateur.

## 5.7 Analyses statistiques

Les analyses étaient effectuées au CHU de Grenoble et les informations transférées au GIN/INSERM U836/UJF pour analyse en différé. Les analyses étaient effectuées sous la responsabilité des collaborateurs scientifiques: Dr C. Delon-Martin, Dr S. Pellissier et Dr C. Dantzer.

Les analyses statistiques portant sur les données issues des tests psychologiques étaient associées aux réponses neurovégétatives (HRV) obtenues au cours des différentes sessions afin de rechercher les corrélations entre les variables psychologiques liées à l'anxiété et le tonus sympathique et parasympathique.

Afin de comparer les résultats obtenus suite aux différentes tâches des sujets atteints de MC et des sujets sains, une analyse inter-groupes par ANOVA de Kruskal-Wallis (analyse de variance) a été réalisée pour les données non paramétriques. En effet, une analyse ANOVA « classique » n'était pas réalisable compte tenu du fait du faible effectif des sujets (<30) et de l'absence de répartition normale pour la plupart des données analysées. Pour l'ensemble de ces analyses statistiques, un seuil de significativité  $p < 0,05$  a été retenu. La comparaison des résultats du Groupe Crohn, aux résultats du Groupe Contrôle, a été effectuée par le test non paramétrique U de Mann-Whitney adapté aux petits effectifs. La recherche de corrélation entre les valeurs de pressions de distension rectale, les valeurs d'HRV et les variables psychologiques a été effectuée par le calcul du coefficient de corrélation des Rangs de Spearman.

La cohérence interne de la réponse aux questionnaires psychologiques a été évaluée par le calcul du coefficient alpha de Cronbach. En effet, les réponses aux questions portant sur le même sujet doivent être corrélées. Sa valeur s'établit entre 0 et 1. Un coefficient alpha  $> 0,6$  est considéré comme acceptable et un coefficient alpha  $> 0,7$  comme satisfaisant.

Le tableau récapitulatif des valeurs alpha de Cronbach par questionnaire est disponible en annexe.

## 6 RESULTATS

### 6.1 Population de l'étude

31 sujets ont été inclus entre janvier et juin 2013 au CHU de Grenoble. Il y avait 11 personnes dans le groupe Crohn et 20 dans le groupe Contrôle. Les 2 groupes n'étaient pas comparables en terme d'âge et d'Indice de masse corporelle (IMC). (Tableau 1)

Tableau 1

	Age				IMC			
	moyenne	écart-type	min	max	moyenne	écart-type	min	max
Contrôle	32,25	12,02	20	58	21,67	2,80	17,63	28,3
Crohn	43,73	10,72	25	58	25,04	4,86	19,53	36,09

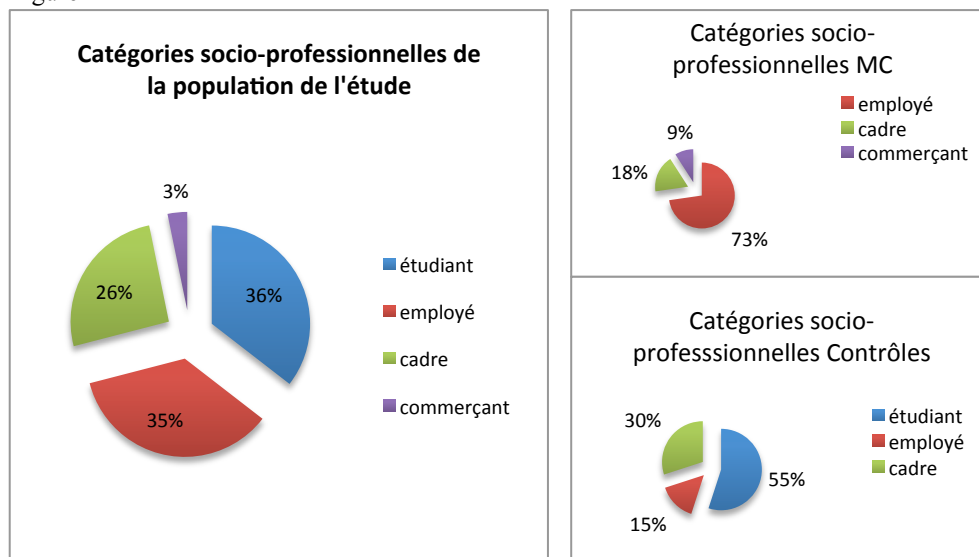
Les sujets du groupe Crohn avaient un tabagisme (actif ou sevré) plus élevé que dans le groupe Contrôle (Tableau 2), ce qui est cohérent avec les données de la littérature (Loftus 2004).

Tableau 2

Tabagisme	Actif		Sevré	
	N	%	N	%
Crohn	3	27,3	4	36,4
Contrôle	2	10	1	5

Les deux groupes n'étaient pas issus des mêmes catégories socio-professionnelles (Figure 1). Les sujets du groupe Contrôle étaient principalement issus du milieu étudiant et la proportion de cadre y était plus importante que dans le groupe Crohn.

Figure 1



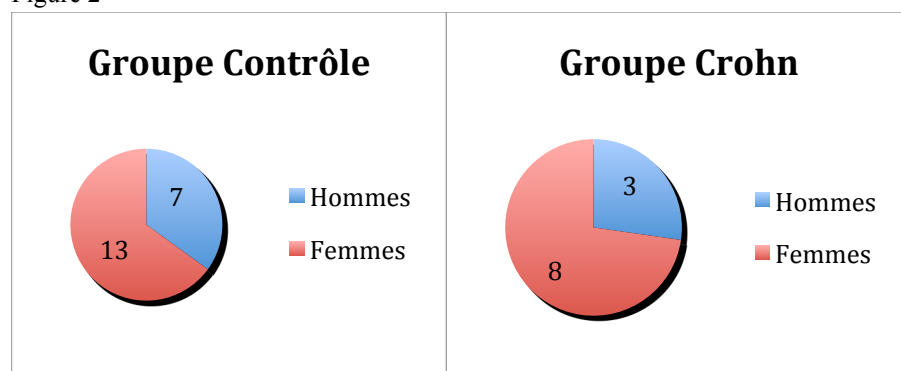


Il y avait plus de sujets de sexe féminin que masculin dans les deux groupes, de façon comparable (Tableau 3 et Figure 2). Ceci s'explique par la prédominance féminine de la MC en France (alors que l'on observe plutôt une prédominance masculine dans la RCUH). (Loftus 2004)

Tableau 3

	Sexe			
	féminin		masculin	
	N	%	N	%
Contrôle	13	65	7	35
Crohn	8	72,7	3	27,3

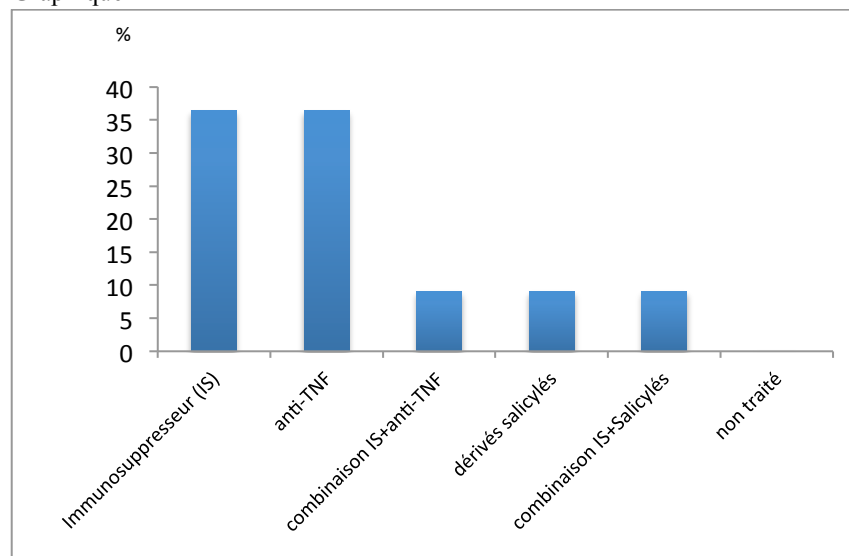
Figure 2



## 6.2 Caractéristiques des sujets du groupe Crohn

Tous les sujets du groupe Crohn avaient un traitement de fond (Graphique 2). Celui-ci était en général une monothérapie par : immunosuppresseur (3 patients traités par azathioprine, 1 par purinéthol), anti-TNF alpha (4 patients traités par adalimumab), dérivés salicylés (1 patient traité par mésalazine 3g/j). Deux sujets étaient traités par une association : infliximab + azathioprine et azathioprine + sulfasalazine.

Graphique 2



La durée moyenne d'évolution de la MC était de 13,95 ans, avec une médiane à 12 ans (minimum 2 ans, maximum 34 ans). La maladie était principalement localisée au niveau de l'iléon (8 patients), puis du colon. (Tableau 4)

Tableau 4

Topographie et phénotype de la MC		
Sujet	Topographie	Phénotype
ADV12	Valvule et iléon	Inflammatoire et Sténosant
ADV16	Cæcum et colon droit	Inflammatoire
ADV17	Cæcum et iléon	Sténosant
ADV18	Pancolique	Inflammatoire
ADV19	Cæcum et iléon	Perforant
ADV20	Colon G	Inflammatoire
ADV21	Iléon	Sténosant et Perforant
ADV22	Grêle	Sténosant
ADV24	Iléon	Sténosant et Perforant
ADV25	Iléon	Sténosant
ADV31	Iléon	Sténosant

### 6.3 Ajustement des groupes

Les groupes n'étant pas initialement comparables en terme d'âge, un ajustement a du être réalisé pour ne pas induire de biais. En effet, cette différence ne permettait pas une comparaison fiable des mesures de l'HRV car celle-ci varie en fonction de l'âge (Umetani 1998).

Les sujets du groupe Contrôle étant globalement plus jeunes que ceux du groupe Crohn, 7 de leurs participants ont dû être exclus des analyses. L'effectif final était donc de 13 sujets dans le groupe Contrôle et de 11 sujets dans le groupe Crohn.

Après cet ajustement, il n'existait plus de différence significative pour l'âge entre les 2 groupes : en moyenne 44 ans pour le groupe Crohn et 38 ans pour le groupe Contrôle ( $p=0,16$ ). L'IMC était également comparable entre les 2 groupes ( $p=0,28$ ). (Tableau 5)

Tableau 5

Groupe	Effectif	Age				IMC			
		moyenne	écart-type	min	max	moyenne	écart-type	min	max
Contrôle	13	37,77	11,56	24	58	22,66	2,73	18,8	28,3
Crohn	11	43,73	10,72	25	58	25,04	4,86	19,53	36,09

Test U de Mann-Whitney	Niv. de p
Age	0,16
IMC	0,28

## 6.4 Mesures de la sensibilité viscérale

La sensibilité viscérale de chaque sujet a été évaluée au moyen de la distension d'un ballonnet placé en intra-rectal. Les distensions étaient interrompues lorsque le sujet indiquait un niveau d'inconfort estimé à 70% (le seuil de douleur n'a jamais été atteint). Les valeurs de volume et de pression maximales tolérées étaient alors reportées sur le cahier d'observation du sujet. Les effectifs étaient de 11 sujets pour le groupe Crohn et de 8 sujets pour le groupe Contrôle. En effet, 5 participants du groupe Contrôle n'avaient été recrutés que pour le J1 (mesure de variabilité cardiaque et test psychologiques seulement).

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en terme de volume de distension : 280 ml pour les témoins versus 310 ml pour les Crohns,  $p=0,50$ ), le volume maximal tolérable (VMT) étant classiquement de 300 ml. Par contre, il existait une différence très significative en terme de pression exercée avec un  $p=0,0027$ . (Tableau 6)

La contrainte de pression exercée sur la paroi rectale a donc été retenue comme l'indicateur le plus pertinent pour évaluer la sensibilité rectale et a été utilisé pour les analyses ultérieures. Le groupe Crohn supportait les pressions les plus hautes, en moyenne 43 mmHg contre 30 mmHg pour le groupe Témoin. (Tableau 7)

Tableau 6

Test U de Mann-Whitney	Moyenne		niv. p
	Crohn	Contrôle	
Volume (ml)	308,3	279	0,46
<b>Pressions (mmHg)</b>	<b>42,7</b>	<b>30</b>	<b>0,0027</b>

Tableau 7

Groupe	Pressions (mmHg)			
	Moyenne	Ecart-type	IC (-95%)	IC (+95%)
Contrôle	<b>30,00</b>	2,74	24,23	35,77
Crohn	<b>42,73</b>	2,33	37,80	47,65

Les sujets Crohns de notre étude supportaient donc plus de pression pour un volume identique. Ce résultat allant à l'encontre de nos hypothèses de départ, nous avons cherché des biais susceptibles de l'expliquer. Nous avons recherché si une diminution de la compliance rectale chez les sujets Crohn pouvait expliquer ce constat. Nous avons également cherché un lien entre l'âge des sujets (et leur IMC) et les pressions tolérées.

Finalement, il n'existait pas de différence significative en terme de compliance entre les deux groupes (Tableau 8), ni de corrélations entre l'âge, l'IMC des sujets et les pressions rectales tolérées (Tableau 9).

Tableau 8

Test U de Mann-Whitney		Effectif	
Variable	Niv. de p	Contrôles	Crohns
Volume/Pression	0,13	8	11

Tableau 9

Coefficient de corrélation des Rangs de Spearman (significatif si $p < 0,05$ )			
Couple de variables	R de Spearman	t(N-2)	Niv. de p
IMC & Age	0,25	1,22	0,23
Pression & Age	0,32	1,39	0,18

## 6.5 Mesure de l'HRV basale

Le tonus vagal de repos a été exploré par le recueil de l'HRV, pendant une période de calme de 10 minutes, chez les sujets en position allongée. Cette mesure a été réalisée lors du J1 avant les tests psychologiques et lors du J2, ballonnet intra-rectal en place, avant les manœuvres de distension. L'HRV a pu être mesurée chez 10 patients du groupe Crohn et chez 12 sujets du groupe Contrôle (deux HRV non analysables du fait de la découverte d'un trouble du rythme cardiaque chez un des sujets et de la survenue d'un problème technique lors de l'enregistrement pour le second).

Les paramètres HRV du J1 et J2 étaient globalement comparables pour les 2 groupes. Les paramètres LF, HF, RMSSD et LF/HF ratio ne différaient pas entre le J1 et le J2. Seul le paramètre Mean HR (fréquence cardiaque) différait de façon significative pour les 2 groupes (Crohn  $p=0,021$  ; Contrôle  $p=0,025$ ). Cette différence en terme de fréquence cardiaque est probablement expliquée par le stress et l'anticipation liés à la pose du ballonnet et aux distensions rectales à venir lors du J2. Chez les sujets du groupe Contrôle, deux autres paramètres différaient entre le J1 et le J2 : VLF (très basses fréquences) et total power (reflète la variance totale de la fréquence cardiaque) (VLF  $p=0,017$  ; Total power  $p=0,025$ ). Les variables VLF et total power sont à l'heure actuelle d'interprétation délicate. Il est à noter que si les sujets Crohns ont eu à plusieurs reprises des examens endoscopiques par voie basse (au moins 1 fois dans le cadre de ce protocole pour vérifier l'absence de lésion rectale), ce n'est pas le cas des sujets témoins. Il existe peut-être un phénomène « 1<sup>ère</sup> fois » à l'origine de ces différences sur les paramètres VLF et Total power entre le J1 et J2 des Contrôles qui n'existe pas chez les Crohns. En raison de ces quelques différences entre le J1 et le J2, la comparaison des HRV des groupes Crohn et Contrôle a été réalisée sur l'enregistrement du J1 qui est le reflet du vrai tonus vagal de repos.

## 6.6 Comparaison HRV entre Crohns et Contrôles

Les variables RMSSD, HF et Total Power différaient significativement entre les sujets Crohns et les Témoins (Tableau 10). La différence pour la variable LF était proche de la significativité ( $p=0,056$ ). Toutes ces variables étaient plus hautes dans le groupe Contrôle que dans le groupe Crohn (Tableau 11 et Figure 3). Chez un sujet allongé et au repos, ces paramètres HRV sont avant tout le reflet du tonus vagal. Le tonus vagal des sujets Crohn en rémission de notre étude était donc fortement abaissé par rapport aux sujets sains.

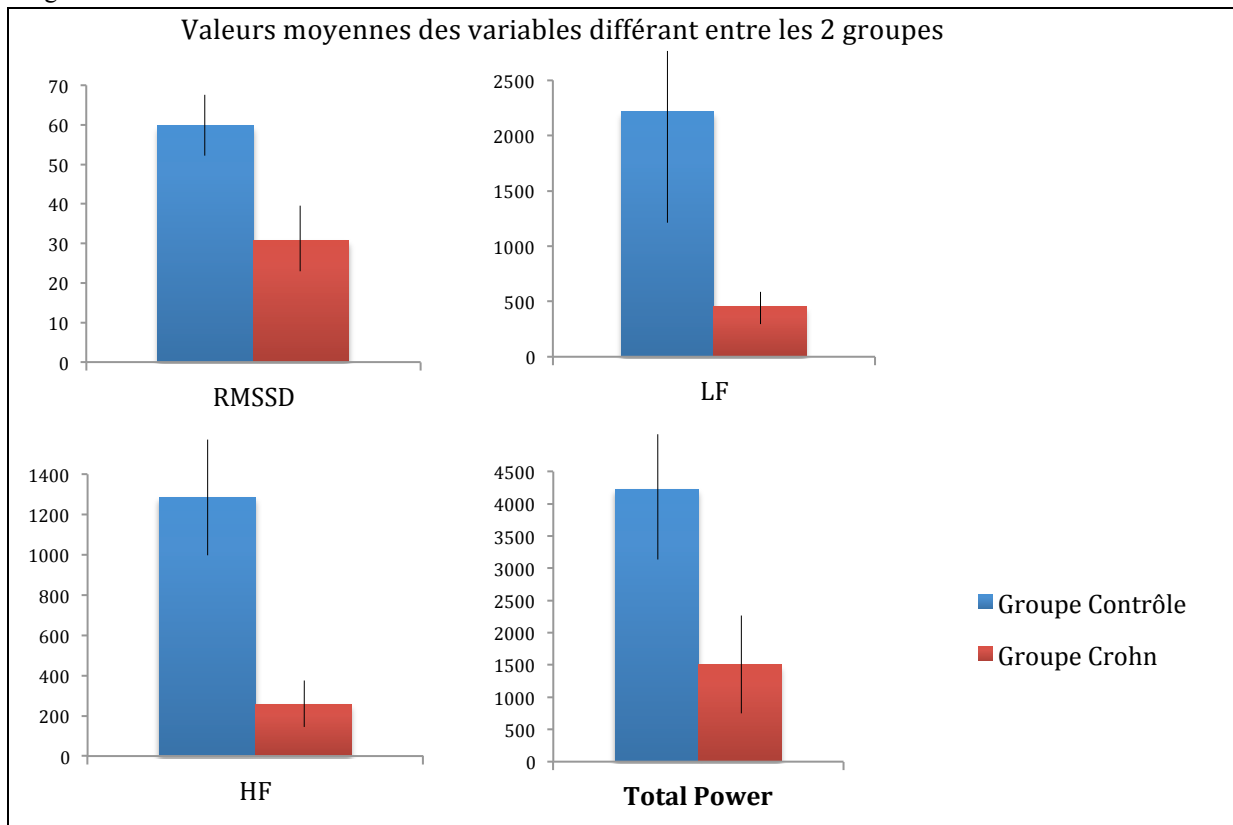
Tableau 10

Test U de Mann-Whitney (fonction de la variable Groupe)	Somme Rangs		niv. p
	Contrôle	Crohn	
Mean HR (1/min)	148	105	0,51
<b>RMSSD (ms)</b>	172	81	<b>0,025</b>
VLF (ms <sup>2</sup> )	161	92	0,13
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	167	86	<b>0,056</b>
<b>HF (ms<sup>2</sup>)</b>	180	73	<b>0,006</b>
LF (n.u.)	142	111	0,8
HF (n.u.)	146	107	0,6
<b>Total power</b>	171	82	<b>0,03</b>
LF/HF ratio	136	117	0,9
D2	148	105	0,51

Tableau 11

Groupe	RMSSD (ms)		LF (ms <sup>2</sup> )		HF (ms <sup>2</sup> )		Total power (ms <sup>2</sup> )		N
	moyenne	erreur type	moyenne	erreur type	moyenne	erreur type	moyenne	erreur type	
Contrôle	60	8	2216	938	1287	308	4226	1089	12
Crohn	31	9	455	153	257	84	1503	974	10

Figure 3



## 6.7 Lien entre l'HRV et la sensibilité viscérale

Les paramètres RMSSD, LF et HF brutes ( $\text{ms}^2$ ) étaient corrélés négativement avec les valeurs de pressions (Tableau 12). Ces paramètres sont le reflet du tonus parasympathique (vagal) chez les sujets au repos en position allongée. On pourrait donc considérer que plus le tonus vagal est bas, plus les sujets tolèrent des pressions de distension élevées : le seuil de sensibilité viscérale augmente alors dans la MC, par rapport aux sujets sains.

Tableau 12

Coefficient de corrélation des Rangs de Spearman		
Couple de variables : Pression & Paramètres HRV	Rang de Spearman	niveau de p
Mean HR (1/min)	0,24	0,34
<b>RMSSD (ms)</b>	<b>-0,57</b>	<b>0,01</b>
VLF ( $\text{ms}^2$ )	-0,29	0,24
<b>LF (<math>\text{ms}^2</math>)</b>	<b>-0,51</b>	<b>0,03</b>
<b>HF (<math>\text{ms}^2</math>)</b>	<b>-0,54</b>	<b>0,02</b>
LF (n.u.)	0,02	0,95
HF (n.u.)	-0,02	0,95
LF/HF ratio	0,02	0,95
Corrélation dimension, D2	-0,36	0,14

En analyses en sous-groupe, chez les Contrôles, les LF ( $\text{ms}^2$ ) corrélaient négativement et de façon très forte ( $r=-0,88$ ) avec les valeurs de pressions ( $p=0,003$ ). A l'inverse dans le groupe Crohn, aucune corrélation entre les paramètres HRV et les pressions n'a été mise en évidence. Cela signifie que la corrélation négative observée sur l'ensemble des deux groupes est tirée par les témoins. Cette analyse corrélationnelle, même si elle est discutable en raison du faible effectif, présente un résultat cohérent d'un point de vue clinique.

## 6.8 Activité électrodermale

La première valeur de pression pour laquelle les sujets ont présenté un pic d'activité électrodermale significatif était plus élevée chez les Crohns que chez les témoins: 35 mmHg  $\pm 3$  versus 20 mmHg  $\pm 2$ , avec  $p=0,019$ .

La réaction du système sympathique à la distension rectale était donc retardée dans le groupe Crohn.

## 6.9 Influence des paramètres psychologiques

Il existait des différences significatives entre les groupes Crohn et Contrôle pour la réponse aux questionnaires : estime de soi ( $p=0,048$ ), score de symptomatologie dépressive ( $p=0,01$ ) et index de sensibilité viscérale ( $p=0,02$ ). Les patients atteints de MC avaient une moins bonne estime d'eux-mêmes, étaient plus déprimés et présentaient une hypervigilance à l'égard

de leurs symptômes digestifs par rapport aux sujets sains (Tableau 13). La valeur de ces différents tests psychologiques a été mesurée par le coefficient alpha de Cronbach. L'alpha était mesuré respectivement à 0.90, 0.86 et 0.87 pour les scores : Estime de soi, Symptomatologie dépressive et Index de sensibilité viscérale.

Tableau 13

Groupe	CES-D		Estime de soi		Index de sensibilité viscérale		N
	moyenne	erreur type	moyenne	erreur type	moyenne	erreur type	
Control	<b>4,4</b>	1,7	<b>35,2</b>	1,2	<b>81,6</b>	2,9	12
Crohn	<b>11,2</b>	2	<b>31,9</b>	1,4	<b>70,7</b>	3,4	10

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les variables psychologiques et les pressions supportées, que ce soit pour la population globale, ou lors des analyses en sous-groupes.

Il existait des corrélations entre les questionnaires : Peur de la douleur (Fear of Pain), Anxiété des symptômes douloureux (Pain Anxiety Symptoms Scale) et certaines variables HRV. La peur de la douleur et l'anticipation de phénomènes douloureux (éléments protecteurs) étaient associées à des VLF, LF, HF, RMSSD et à une puissance spectrale élevés, donc plutôt à un tonus parasympathique fort. Ces résultats sont disponibles en annexe.

Les patients atteints de MC en phase de rémission recrutés pour cette étude présentaient de bons scores au test de coping WCC-R (Ways of Coping Checklist Revised, adapté en français par Cousson 1996). Ce test explorait les stratégies d'adaptation des participants : ajustement centré sur le problème, centré sur l'émotion, ou encore sur la recherche de soutien social. Les sujets du groupe Crohn avaient des stratégies similaires à celles employées par le groupe Contrôle, avec un « coping » principalement orienté sur la résolution de problèmes (Tableau 14). Ces résultats ne sont pas représentatifs de la population de patients présentant une MC. En effet les patients ayant une MICI adoptent plus souvent des stratégies d'évitement, centrées sur l'émotion comme cela a été précédemment montré (Graff 2009, Pellissier 2010).

Tableau 14

	WCC problème		WCC soutien		WCC émotion		N
	moyenne	écart type	moyenne	écart type	moyenne	écart type	
Crohn	<b>36,7</b>	5,18	<b>22,6</b>	3,72	<b>28,7</b>	6,36	11
Témoins	<b>37,4</b>	3,83	<b>25</b>	5,05	<b>29,5</b>	5,04	12

## 7 DISCUSSION

### 7.1 Buts atteints par l'étude

Notre objectif principal était d'étudier la sensibilité viscérale digestive chez les patients ayant une MC en rémission. Ce travail a donné lieu à une publication dans la revue *Neurogastroenterology & Motility* (voir article page 93). Nous avons émis l'hypothèse qu'il existe une modification du seuil de sensibilité viscérale dans la MC par rapport aux sujets sains. Cette hypothèse s'est révélée exacte, avec des pressions maximales tolérées (pour un seuil d'inconfort à 70%) significativement différentes ( $p=0,0027$ ) entre les sujets des groupes Crohn et Contrôle. Compte tenu du développement de symptômes évocateurs de SII chez 33% à 57% des MC en rémission (Simren 2002, Minderhoud 2004, Faure 2008, Piche 2010), nous supposons que leur sensibilité viscérale serait augmentée. De plus, un des mécanismes supposé de la physiopathologie du SII est une altération des interactions neuro-immunitaires au sein de la muqueuse (développement de SII post-infectieux), qu'il serait logique de retrouver dans la MC. Dans le cas du SII, ces modifications ne sont pas réellement liées à une inflammation chronique, car l'on observe dans la muqueuse ni infiltration leucocytaire, ni augmentation de cytokines inflammatoires. Mais l'expression antérieure de neuropeptides (tels que la substance P) et la libération de médiateurs des mastocytes (sérotonine, histamine et protéases) au niveau des terminaisons nerveuses sensorielles primaires pourraient être impliqués dans la sensibilisation des voies afférentes primaires et la libération de facteur de croissance nerveux, entraînant des changements de neuroplasticité de l'innervation sensorimotrice du côlon (Vergnolle 2008).

Cependant, c'est finalement le résultat inverse que nous avons observé. En effet, le seuil de sensibilité viscérale mesuré au moyen de la distension d'un ballonnet intra-rectal (technique classique d'étude de la sensibilité viscérale chez l'Homme et l'animal), était plus élevé chez les patients du groupe Crohn, avec des pressions supportées plus hautes que celles du groupe Contrôle (respectivement 42,7 *versus* 30 mm Hg).

Un de nos objectifs secondaires était l'étude de la variabilité cardiaque (HRV) dans la MC. Nous recherchions des dérèglements de la balance sympatho-vagale pouvant expliquer les modifications de la sensibilité viscérale. Dans notre étude, les valeurs de variabilité cardiaque de repos des sujets du groupe Crohn différaient significativement de celles du groupe Contrôle, avec un tonus vagal de repos fortement abaissé par rapport aux sujets sains.

Les valeurs d'HRV basses corrélaient avec des pressions élevées. Autrement dit, moins le tonus parasympathique est tonique, plus les pressions de distension tolérées sont élevées. Le seuil de sensibilité viscérale est alors augmenté. Cet élément est étonnant car le NV a un effet anti-nociceptif (Spaziani 1996) et devrait donc être associée à une plus grande tolérance des pressions appliquées par le ballonnet de distension. On peut tenter d'expliquer ce phénomène en rappelant que le système parasympathique est impliqué dans la régulation des systèmes



homéostatiques et les mécanismes de protection. La douleur est un système d'alarme qui doit enclencher ces mécanismes de protection. Par conséquent, si le système nerveux parasympathique est tonique, la réaction à la douleur sera rapide (seuil de douleur bas). Inversement, si le parasympathique est hypoactif, la réaction sera plus tardive (seuil de douleur haut), ceci pouvant être délétère pour l'organisme.

Ces éléments vont dans le sens d'une hyposensibilité dans la MC. Mayer en 2005 avait également retrouvé une baisse de la perception des distensions recto-sigmoïdiennes chez les patients présentant une inflammation chronique légère du rectum ou l'iléon par rapport aux patients atteints de SII. En évaluant le débit sanguin cérébral lors des distensions, il avait mis en évidence une activation importante des circuits paralimbiques / limbiques dans le SII, et l'inhibition de ces circuits, dans la RCH et les contrôles sains par le cortex fronto-latéral droit. L'activation de cette zone est corrélée avec celle de la substance grise péri-aqueducale, région clé impliquée dans l'inhibition de la douleur endogène. L'inflammation colique chronique n'est donc pas nécessairement associée à une augmentation des entrées viscérales lors des distensions rectales.

Par ailleurs, Bernstein en 1996 avait montré que l'inflammation iléale chronique chez les patients porteurs d'une MC est associée à un seuil accru pour les sensations d'inconfort et diminue considérablement les manifestations systémiques autonomes réflexes comme l'activité électrodermale. Ceci serait le résultat d'une inhibition descendante bulbo-spinale des neurones de la corne dorsale sacrée en réponse à l'irritation chronique de la muqueuse intestinale. Une autre hypothèse pourrait être une augmentation du filtre spinal, le « gate control » de Melzack & Wall, c'est-à-dire le développement d'une hyposensibilité spinale, à la différence du SII qui (comme la fibromyalgie) est caractérisé par une hypersensibilité spinale. On peut également évoquer une diminution des afférences sensibles par modification de la plasticité neuronale due à l'inflammation.

Notre 2<sup>ème</sup> objectif secondaire était d'étudier l'influence des paramètres psychologiques sur la sensibilité viscérale et la balance sympatho-vagale. Nous avons recherché si des profils psychologiques particuliers pouvaient expliquer les variations observées entre les deux groupes. En effet, il est rapporté que des événements et des traumatismes précoces de la vie peuvent renforcer la vulnérabilité à développer des troubles affectifs (dépression, anxiété) et un plus grand risque de SII (Vidlock 2009, Elsenbruch 2011). Sur le plan épigénétique, les traumatismes précoces diminuent l'expression du récepteur des glucocorticoïdes par hyperméthylation d'un composant clé de sa régulation et affecte l'axe HPA (hypothalamo-pituitaire-adrénergique), impactant le système endocrinien et l'adaptation du comportement, entraînant ainsi une susceptibilité aux troubles liés au stress (Meaney 2007).

Les profils de nos patients se sont effectivement révélés différents des contrôles, avec une moins bonne estime de soi, plus de dépression et une hypervigilance à l'égard des symptômes digestifs chez les Crohns par rapport aux sujets sains (pas de différences pour le test explorant les traumatismes de l'enfance). Néanmoins, les patients du groupe Crohn avaient d'aussi bons résultats que ceux du groupe Contrôle pour le test explorant les stratégies d'adaptation, avec un « coping » principalement orienté sur la recherche de solutions aux problèmes. Ceci n'est pas représentatif des patients présentant une MC, qui adoptent habituellement des stratégies d'évitement centrées sur l'émotion (Graff 2009, Pellissier 2010). Ce type de « coping » passif

est associé à des taux élevés de dépression et d'anxiété (dans le SII et la MC) (Crane 2004).

Nous n'avons pas retrouvé d'influence des paramètres psychologiques sur les valeurs de pression de distension tolérées par les sujets. Ainsi des éléments tels que l'anxiété et la dépression ne semblent pas influencer sur la sensibilité viscérale. Ceci pourrait être attribué à un manque de puissance lié au faible effectif, d'autant plus qu'il existait une faible prévalence de ce type de traits psychologiques dans notre étude. Néanmoins dans l'étude de Whitehead en 1990 chez des sujets ayant un SII, la tolérance de la distension recto-sigmoïdienne par ballonnet n'était pas non plus corrélée à la névrose, l'anxiété ou la dépression.

Par ailleurs, nous pensions retrouver un lien entre : tonus parasympathique abaissé et troubles anxieux. En effet, même en tenant compte de l'âge, du sexe, du cycle respiratoire et de la consommation de médicaments psychotropes, la diminution de l'HRV basale est une caractéristique commune des troubles liés à l'anxiété (Pittig 2013). Cependant aucune association de ce type n'a été mise en évidence dans notre étude, possiblement du fait de la faible prévalence des troubles anxieux dans notre population. Par contre, la peur de la douleur et l'anticipation des phénomènes douloureux (facteurs protecteurs) étaient associées à un tonus parasympathique élevé. Cet élément s'intègre de façon logique dans le rôle du SNA, qui est de maintenir l'homéostasie dans les états de repos et de permettre le passage rapide à un état d'éveil face à une menace (Porges, Thayer). Il a ainsi été montré dans la littérature que la récupération des systèmes cardiovasculaire, endocrinien et immunitaire après un stress, est plus tardive chez les sujets qui ont une HRV de repos basse (tonus parasympathique faible) que ceux avec HRV élevée (tonus parasympathique fort) (Weber 2010). Les personnes ayant des niveaux élevés d'HRV au repos, produisent des réponses émotionnelles, comportementales et physiologiques (fréquence cardiaque) mieux appropriées au contexte et aux stimuli (Ruiz-Padial 2003, Thayer & Brosschot 2005, Melzig 2009).

## **7.2 Qualité et validité des résultats - commentaires sur les biais**

Notre résultat principal, qui est que les patients avec MC supportent des pressions de distensions plus élevées que les témoins, peut s'interpréter de 2 façons :

- Soit les sujets du groupe Crohn supportent effectivement des pressions plus élevées et ont donc un seuil de sensibilité viscérale élevé (inverse du SII). Ces patients ayant davantage l'habitude de ressentir des douleurs digestives, il est possible qu'un phénomène d'habituation puisse contribuer à développer une hyposensibilité (adaptation). En effet dans notre recrutement de patient atteint de MC, un seul présentait des critères de SII.

Un des mécanismes que nous pouvons évoquer afin d'expliquer une modification de la sensibilité à la douleur, est une possible hypoactivité frontale. En effet, des travaux de recherche préclinique menés au sein de l'équipe, ont permis de décrire une baisse de la production de BDNF « Brain-derived neurotrophic factor » dans le cortex frontal du rat, lors d'un stress provoqué par une inflammation digestive. Le BDNF est un facteur neurotrophique largement exprimé dans le cerveau qui joue un rôle clé dans la régulation de la neurogénèse.

Il est aussi impliqué dans la modulation de la plasticité synaptique et la croissance dendritique à l'âge adulte. Un lien entre la réduction de l'expression cérébrale de BDNF et certaines pathologies a déjà été souligné, notamment dans la dépression (Pellissier et al. en cours de correction pour publication, Aydemir 2007), la schizophrénie (Vinogradov 2009), les troubles du comportement alimentaire (Saito 2009) et les troubles obsessionnels-compulsifs (Maina 2010). Par ailleurs, les sujets porteurs d'une mutation diminuant la sécrétion de BDNF (Egan 2003) présentent une modification de la réactivité amygdalienne (Montag 2008), de l'axe corticotrope (Shaley 2009) et de la balance sympatho-vagale (Yang 2010).

- Soit ils sont au moins aussi sensibles que les témoins, mais ont mis en place des stratégies d'adaptation pour faire face aux stimuli douloureux. En effet, les participants de cette étude indiquaient oralement leur niveau d'inconfort, ce qui implique une part de subjectivité. Le message de douleur exprimé passe par les filtres du SNC et pourrait être amplifié ou diminué en fonction du mécanisme de « coping » mis en place. Or le « coping » des sujets du groupe Crohn est « anormalement » bon dans notre étude (Graff 2009, Pellissier 2010), ce qui pourrait induire un biais dans notre évaluation de la sensibilité viscérale. En 2010, Pellissier et al. avaient montré que les sujets avec MC qui n'ont pas de scores élevés d'affects négatifs (dépression, stress et anxiété) adoptent un « coping » similaire à celui des contrôles. Par contre, les sujets avec MC qui ont un score élevé d'affects négatifs adoptent des stratégies de « coping » orientées sur l'évitement et la régulation émotionnelle. Ce « coping » inhabituellement bon est vraisemblablement lié à un biais de recrutement induit par les caractéristiques de l'étude. Les patients qui ont accepté de participer à cette étude ont de très bonnes stratégies d'ajustement (similaires avec les témoins dans une même situation), ce qui n'est pas représentatif de la MC. Il semble logique que les patients présentant des stratégies centrées sur l'évitement et les émotions face aux problèmes, n'aient pas désiré se prêter aux séances de distension rectales qu'impose la mesure de sensibilité viscérale.

Concernant la validité de nos résultats sur l'étude de la variabilité cardiaque, un reproche qui pourrait nous être fait est l'absence d'appariement strict sur l'âge entre les 2 groupes. En effet l'HRV est dépendante de l'âge pour l'ensemble de ses paramètres et décroît avec le vieillissement (Umetani 1998). Initialement, le groupe Contrôle était significativement plus jeune que le groupe Crohn, ce qui risquait d'augmenter artificiellement la différence de variabilité cardiaque entre les 2 groupes. Pour limiter ce biais, nous avons procédé à un ajustement et écarté de l'analyse 7 sujets du groupe Contrôle (sur 20 sujets initialement). Cependant le groupe Crohn reste globalement plus âgé que le groupe Contrôle (44 ans versus 38 ans, soit 6 ans de plus), même s'il n'existe plus de différence significative ( $p=0,16$ ). Toutefois Umetani en 1998 avait montré, chez le sujet sain, que ce n'est qu'à partir d'une différence d'âge supérieure à 10 ans, dans les tranches d'âge de notre étude (soit entre 24 et 58 ans), qu'il existe des variations significatives des paramètres HRV. Il est donc peu probable que les fortes différences constatées des paramètres HRV entre nos groupes Crohn et Témoin soient le seul fait de l'âge.

### 7.3 Données de la littérature et originalité de l'étude

Cette étude est à notre connaissance la première qui évalue de façon contrôlée, la sensibilité viscérale chez les patients porteurs d'une MC en rémission. C'est en cela une étude originale, qui bien qu'elle ait été réalisée sur un petit effectif, a permis d'aboutir à des résultats significatifs. Sur le plan physiopathologique, il existe un intérêt certain à étudier la sensibilité viscérale dans les MICI. En effet, les neurones nocicepteurs possèdent certaines voies de reconnaissance moléculaire de danger identiques à celles des cellules immunitaires. Ainsi en réponse à un danger, le système nerveux périphérique communique directement avec le système immunitaire, formant un mécanisme de protection intégré. Le réseau dense d'innervation des tissus périphériques en fibres sensorielles et autonome, permet une transduction à grande vitesse et réalise ainsi une modulation neurogène rapide, locale et systémique de l'immunité. Les neurones périphériques semblent donc jouer un rôle important dans le dysfonctionnement immunitaire des maladies auto-immunes (Chiu 2013).

En ce qui concerne l'apport de l'étude de la variabilité cardiaque, la MC n'est pas la seule pathologie digestive chez laquelle on peut observer un déséquilibre de la balance sympatho-vagale. Dans la maladie cœliaque notamment, l'HRV est altérée et cette dérégulation va perdurer sous traitement (régime sans gluten), alors que les symptômes cliniques s'amendent (Barbato 2010). Cet élément nous incite à penser que le déséquilibre sympatho-vagal perdure également dans la MC y compris lors des phases de rémission, comme nous l'avons constaté dans cette étude, et celle de Pellissier et al. en 2010. Il s'avère que le circuit "réflexe" cholinergique du SNA joue un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires périphériques. En effet, 80% des fibres vagales sont des fibres sensorielles afférentes primaires et beaucoup de signaux provenant des viscères sont initiés par des cellules immunitaires. Ces signaux conduisent à l'activation des interneurons du tronc cérébral générant par leur intermédiaire des signaux dans les fibres vagales efférentes (Anderson 2011). Il s'agit du réflexe vago-vagal excitateur. Le NV est le nerf parasympathique majeur reliant le tronc cérébral avec les organes viscéraux. Les réponses anti-inflammatoires puissantes généralisées, déclenchées par une activité du NV efférent, dans le choc septique et les endotoxémies, conduisent à une suppression de la libération de  $TNF\alpha$  par les macrophages périphériques (Wang 2003, Tracey 2007 et 2009). Le NV active les neurones adrénérgiques du ganglion cœliaque innervant la rate, ce qui conduit à la libération de l'acétylcholine, qui se lie aux récepteurs nicotiques alpha-7 des macrophages de la rate et du tractus gastro-intestinal. Ceci induit l'activation des voies de signalisations de JAK2/STAT3 et SOCS3, qui exercent un contrôle inhibiteur puissant sur la transcription du TNF-alpha (de Jonge 2005). Le ganglion cœliaque adrénérgique communique aussi directement avec un sous-ensemble de cellules T mémoires stimulées par l'acétylcholine, qui suppriment les macrophages inflammatoires (Rosas-Ballina 2011). Le déséquilibre de la balance sympatho-vagale présent dans la MC est donc de tout premier intérêt sur le plan physiopathologique et peut représenter une cible thérapeutique.

La variabilité cardiaque est également modifiée chez les patients douloureux chroniques. Evans en 2013 a ainsi montré que les enfants présentant des douleurs chroniques ont une

variabilité cardiaque abaissée (HF basse et haut ratio LF/HF) en période basale comparativement aux enfants sains. Par ailleurs, ces mêmes enfants avaient une variabilité cardiaque inchangée en réponse aux stimulations douloureuses, au contraire des enfants sains qui diminuent alors significativement leur variabilité, montrant une réponse appropriée du SNA face au stress perçu. Il est possible que l'activation chronique et l'épuisement du SNA conduisent non seulement à diminuer en phase de repos la variabilité cardiaque, mais aussi à induire un manque de flexibilité du SNA lors des stimulations douloureuses. Cependant, il nous faut noter que malgré des changements significatifs des paramètres HRV lors de la stimulation douloureuse (baisse des LF et SDNN), Meeuse en 2013 ne retrouvait pas de corrélation entre l'intensité de la douleur et l'importance de la modification des paramètres HRV chez le volontaire sain.

Une des limites de notre étude, est que l'HRV ne permet d'évaluer que les efférences vagales cardiaques, ce qui est probablement une façon réductrice d'étudier le fonctionnement du SNA. La mesure de l'activité électrodermale nous a permis d'obtenir une 2<sup>ème</sup> fenêtre d'étude pour apprécier le tonus sympathique et les résultats obtenus suggèrent une réactivité sympathique diminuée dans le groupe Crohn. Cependant à posteriori, il aurait été intéressant d'avoir une mesure du taux de cortisol salivaire de l'ensemble de nos participants afin d'avoir une évaluation du fonctionnement de l'axe corticotrope (activé par le contingent afférent du NV), ce d'autant plus que dans la MC il existe un découplage entre les axes neurovégétatif et corticotrope, associé à des affects négatifs (Pellissier 2010).

## 7.4 Perspectives

Il existe un rôle modulateur des interactions cerveau-intestin liés au stress dans la physiopathologie des MICI, en particulier la modulation neuroimmune associée aux facteurs psychologiques et l'état émotionnel (Mulak 2004, Mayer 2011). Ceci a été confirmé par les résultats encourageants des traitements non pharmacologiques (tels que l'hypnose ...) et pharmacologiques visant à réduire la perception du stress (Whorwell 2009, Kearney 2011). Le stress modifie les stratégies d'adaptation, tant au plan cognitif (pensées catastrophiques ou autodestructrices) que sur un plan comportemental (résolution de problèmes, en particulier les problèmes interpersonnels) (Blanchard 2007, Whorwell 2009). Une vaste gamme d'interventions corps-esprit, comme la psychothérapie, les thérapies cognitivo-comportementales, l'hypnothérapie, la pleine conscience (« mindfulness ») et les exercices de relaxation ou de médiation de l'attention, améliorent les symptômes digestifs. L'amélioration symptomatique semble résulter de la modulation de la réponse au stress, la restauration de l'équilibre du SNA et de changements dans le motif d'activation du cerveau en réponse aux stimuli viscéraux. Chez les adultes, les techniques de biofeedback de l'HRV (guidage des sujets vers la fréquence respiratoire qui augmente de façon optimale leur variabilité cardiaque), améliorent le stress perçu et l'anxiété, ainsi que la réponse du SNA lors d'épreuves de stress (Nolan 2005, Reiner 2008, Prinsloo 2013).

Sur le plan pharmacologique, les données expérimentales indiquent que la prégabaline (propriétés anxiolytiques), réduit l'hypersensibilité viscérale chez le rat (Sawynok 1999) et

l'Homme. Les antidépresseurs quant à eux, réduisent la perception de la douleur dans les modèles expérimentaux de douleur somatique (stimuli thermiques, mécaniques ou électriques) (Poulsen 1995). *Versus* placebo, ils améliorent différents syndromes douloureux (neuropathie diabétique, algies post-zostériennes, céphalées de tension, fibromyalgie), sans lien évident dû à un effet sur l'humeur (Magni 1991). Dans les MICI, les antidépresseurs tricycliques sont largement utilisés (Clouse 1994), avec une efficacité qui pourrait être attribuée à la forte prévalence des facteurs psychosociaux chez ces patients. Cependant, la plupart des essais contrôlés par placebo dans les MICI indiquent qu'en plus d'effets bénéfiques globaux et l'amélioration des diarrhées, ils réduisent la gravité des douleurs viscérales abdominales (Mikocka-Walus 2006 et 2012, Goodhand 2012).

Au niveau du SNC, le rôle principal des cytokines est de moduler la douleur somatique (Hori 1998). Cependant, il existe des preuves suggérant que ces cytokines centrales sont également impliquées dans la sensibilité viscérale (Coelho 2000). Ainsi, une allodynie (diminution du seuil de douleur) à la distension viscérale peut être induite par l'administration intracérébroventriculaire d'IL-1 ou de TNF $\alpha$ , et abolie par l'administration de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 ou le récepteur de TNF $\alpha$  soluble. Ces cytokines jouent donc probablement un rôle au niveau du SNC, dans l'hypersensibilité à la distension associée aux phénomènes inflammatoires. Par ailleurs, le TNF $\alpha$  est connu pour augmenter l'excitabilité des neurones de la corne dorsale de la moelle (Nicol 1997, Sorkin 2000). Cet élément souligne le rôle du traitement médical des MICI et notamment des anti-TNF $\alpha$  dans l'amélioration de la symptomatologie des patients. En effet, il existe au niveau spinal un récepteur du TNF $\alpha$  (TNFR1) qui est le premier ciblé par les anti-TNF $\alpha$ , ce qui explique que les patients sont d'abord soulagés de leur douleur avant même l'effet anti-inflammatoire.

Dans la MC, il existe une relation inverse entre le tonus vagal de repos et la concentration plasmatique de TNF $\alpha$  (Pellissier 2013). La neurostimulation vagale (NSV) s'accompagne d'une diminution significative de la production de TNF $\alpha$  (Pavlov 2003) grâce à ses afférences vagales anti-inflammatoires. Il est donc possible que cet effet anti-TNF $\alpha$  puisse modifier la perception des phénomènes douloureux (via son action sur le TNFR1 spinal), en plus de son action anti-inflammatoire. Les afférences vagales peuvent donc moduler la nociception et sont connues pour activer des structures du SNC qui ont une influence descendante sur la transmission nociceptive au niveau spinal (Xu Zhang 2013).

La NSV pourrait ainsi représenter une voie prometteuse pour la prise en charge de la MC à la fois sur le plan thérapeutique et sur le plan symptomatique. Les résultats préliminaires de l'équipe du Pr Bonaz vont d'ailleurs dans ce sens (abstract présenté à DDW, Chicago mai 2014). En effet, les patients chez qui il a été réalisé une NSV rapportent en premier lieu une réduction des symptômes douloureux. L'équipe du Pr Bonaz vient de publier le 1<sup>er</sup> cas clinique de NSV dans la MC (Clarençon 2014) et cinq autres patients ont été implantés avec des résultats intéressants.

## 8 CONCLUSION

Dans notre étude, les sujets atteints de MC supportent des pressions de distension rectale plus élevées que les sujets témoins. L'analyse des rapports pression/volume ne mettant pas en évidence des problèmes de compliance rectale, il s'agit donc véritablement d'une modification de la sensibilité.

Des perturbations de la balance sympatho-vagale chez les sujets Crohn sont associées à cette diminution de seuil de sensibilité viscérale, avec des mesures effondrées pour les variables RMSSD, LF, et HF, témoignant d'un tonus parasympathique extrêmement affaibli. D'autre part, les mesures de l'activité électrodermale réalisées lors des distensions rectales montrent une réactivité sympathique diminuée dans le groupe Crohn. Ces éléments mettent en évidence l'existence d'une dysautonomie dans la MC en rémission.

Sur le plan psychologique, les sujets avec MC ont globalement moins d'estime de soi et sont plus déprimés mais ont un « coping » identique à ceux des sujets témoins. Ceci n'est pas représentatif de la population MC en général et est lié vraisemblablement à un biais de recrutement, ce qui suggère la mise en place de stratégies d'ajustement pour faire face à la douleur viscérale.

L'ensemble de ces données laisse à penser que les patients présentant une MC sans symptômes de type SII-like deviennent hyposensibles. Cela est probablement lié à un phénomène d'habituation qui se traduit par une élévation des seuils de douleur viscérale. Dans la littérature, les données sur la sensibilité viscérale des sujets atteints de MC en rémission sont rares et parcellaires, mais décrivent essentiellement une hypersensibilité avec développement de SII (environ 30%). Cependant Bernstein en 1996 avait déjà retrouvé une hyposensibilité dans la MC. Il est donc possible que si les sujets avec MC ne développent pas de SII (possiblement favorisé par certains profils psychologiques), il se produise alors plutôt une bascule vers un profil d'hyposensibilité viscérale, probablement sous évaluée car n'entraînant pas de recours vers le système de soin.

## 9 ANNEXES

### 9.1 Questionnaires remis aux patients

Ref Etude: Douleur-IRMf-1116

Ref CPP: 11-CHUG-19

**Numéro du dossier:**

Veillez remplir le questionnaire ci-joint en répondant le plus sincèrement possible à toutes les questions. Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse. Ne passez pas trop de temps sur chacune des questions. Les résultats seront analysés anonymement.

Merci de lire les consignes indiquées au dessus de chaque questionnaire avant de commencer à répondre

**MERCI DE VOTRE COLLABORATION**



**Consigne :** Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis marquez d'une croix, parmi les quatre cases à droite, celui qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **A L'INSTANT, JUSTE EN CE MOMENT**. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions, et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **actuels**.

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
1- Je me sens calme.				
2- Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté				
3- Je suis tendu(e), crispé(e)				
4- Je me sens surmené(e)				
5- Je me sens tranquille, bien dans ma peau.				
6- Je me sens ému(e), bouleversé(e), contrarié(e).				
7- L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment.				
8- Je me sens content(e)				
9- Je me sens effrayé(e).				
10- Je me sens à mon aise.				
11- Je sens que j'ai confiance en moi.				
12- Je me sens nerveux (nerveuse), irritable.				

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
13- J'ai la frousse, la trouille (j'ai peur).				
14- Je me sens indécis(e).				
15- Je suis décontracté(e), détendu(e).				
16- Je suis satisfait(e).				
17- Je suis inquiet, soucieux (inquiète, soucieuse).				
18- Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcerté(e), dérouté(e).				
19- Je me sens solide, posé(e), pondéré(e), réfléchi(e).				
20- Je me sens de bonne humeur, aimable.				

Votre âge :

Votre profession : \_\_\_\_\_

Vous êtes : un homme  une femme

Vous vivez : en couple  seul(e)

Vous avez des enfants : Oui  Non

Vous êtes : Non fumeur  Ex-fumeur  Fumeur actuel

**Avez-vous vécu un événement « stressant » durant les 6 mois ou l'année précédant les premiers symptômes ou la dernière rechute ?**

Oui  Non

**Avez-vous déjà suivi une psychothérapie?**

Oui  Non

Si oui : durant combien de temps ? \_\_\_\_\_

**Suivez-vous actuellement une psychothérapie?**

- Si oui : depuis combien de temps ? \_\_\_\_\_

**Vous souffrez de maladie de Crohn**

- Depuis combien de temps ? \_\_\_\_\_

**Prenez vous un traitement actuellement?**

- Si oui : lequel ?

**Consigne :** Les impressions suivantes sont ressenties par la plupart des gens. Indiquez pour chaque sentiment ou comportement présentés dans cette liste combien de fois vous les avez éprouvés **durant la semaine** qui vient de se passer ?

Cochez la case qui vous correspond.

	Jamais ou très rarement (moins d'1 jour)	Occasionnellement (1 à 2 jours)	Assez souvent (3 à 4 jours)	Fréquemment tout le temps (5 à 7 jours)
J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai eu le sentiment que je ne pouvais pas sortir du cafard même avec l'aide de ma famille et de mes amis.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me suis senti(e) déprimé(e).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai été confiant(e) en l'avenir.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai pensé que ma vie était un échec	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me suis senti(e) craintif(ve).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mon sommeil n'a pas été bon.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai été heureux(se).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai parlé moins que d'habitude.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me suis senti(e) seul(e).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les autres ont été hostiles envers moi...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai profité de la vie.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai eu des crises de larmes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me suis senti(e) triste.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai manqué d'entrain.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**CONSIGNE** - Dans ce questionnaire, vous trouverez 10 phrases qui expriment des sentiments, des opinions ou des réactions. Lisez attentivement chacune de ces phrases. Pour chacune des caractéristiques ou descriptions suivantes, indiquez à quel point chacune est vraie pour vous en cochant la case appropriée. Efforcez-vous de répondre à toutes les phrases. Sachez qu'aucune réponse n'est juste, elle doit avant tout être personnelle.

	Tout à fait en désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt en accord	Tout à fait en accord
1. Je pense que je suis une personne de valeur, au moins égal(e) à n'importe qui d'autre				
2. Je pense que je possède un certain nombre de belles qualités				
3. Tout bien considéré, je suis porté(e) à me considérer comme un(e) raté(e)				
4. Je suis capable de faire les choses aussi bien que la majorité des gens				
5. Je sens peu de raisons d'être fier(e) de moi				
6. J'ai une attitude positive vis-à-vis de moi-même				
7. Dans l'ensemble, je suis satisfait(e) de moi				
8. J'aimerais avoir plus de respect pour moi-même				
9. Parfois je me sens vraiment inutile				
10. Il m'arrive de penser que je suis un(e) bon(ne) à rien				

**CONSIGNE** - Dans ce questionnaire, vous trouverez 10 phrases qui expriment des sentiments, des opinions ou des réactions. Lisez attentivement chacune de ces phrases. Pour chacune des caractéristiques ou descriptions suivantes, indiquez à quel point chacune est vraie pour vous en cochant la case appropriée. Efforcez-vous de répondre à toutes les phrases. Sachez qu'aucune réponse n'est juste, elle doit avant tout être personnelle.

	Tout à fait en désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt en accord	Tout à fait en accord
1. Je pense que je suis une personne de valeur, au moins égal(e) à n'importe qui d'autre				
2. Je pense que je possède un certain nombre de belles qualités				
3. Tout bien considéré, je suis porté(e) à me considérer comme un(e) raté(e)				
4. Je suis capable de faire les choses aussi bien que la majorité des gens				
5. Je sens peu de raisons d'être fier(e) de moi				
6. J'ai une attitude positive vis-à-vis de moi-même				
7. Dans l'ensemble, je suis satisfait(e) de moi				
8. J'aimerais avoir plus de respect pour moi-même				
9. Parfois je me sens vraiment inutile				
10. Il m'arrive de penser que je suis un(e) bon(ne) à rien				

**Consigne:** Les questions suivantes concernent votre attitude vis à vis de la santé en général.

Merci de cocher la case qui vous correspond le mieux.

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	La plupart du temps
1- Etes-vous inquiet(e) au sujet de votre santé?					
2- Etes-vous inquiet(e) à l'idée de tomber peut-être gravement malade dans le futur?					
3- Est-ce que la pensée d'une maladie grave vous effraie?					
4- Si vous ressentez une douleur, pensez-vous qu'elle peut-être due à une maladie grave?					
5- Si la douleur persiste une semaine ou plus, consultez-vous un médecin?					
6- Si la douleur persiste une semaine ou plus, pensez-vous être atteint d'une grave maladie?					
7- Evitez-vous les habitudes qui peuvent être nocives pour vous, comme par exemple fumer des cigarettes?					
8- Evitez-vous de manger des aliments qui ne sont pas bons pour la santé?					
9- Avez-vous l'habitude d'examiner votre corps à la recherche d'un éventuel problème?					
10- Etes-vous persuadé(e) d'avoir une maladie mais les médecins ne l'ont pas correctement diagnostiquée?					
11- Quand votre médecin vous dit que vous n'avez aucune maladie, refusez-vous de le croire?					
12- Quand un médecin vous annonce un diagnostic, est-ce que vous pensez alors que vous allez développer une nouvelle maladie					

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	La plupart du temps
13- Avez-vous peur des nouvelles qui vous font penser à la mort (funérailles, rubriques nécrologiques)					
14- Est-ce que le fait de penser à la mort vous fait peur?					
15- Avez-vous peur de mourir bientôt?					
16- Avez-vous peur d'avoir un cancer?					
17- Avez-vous peur d'avoir une maladie cardiaque?					
18- Avez-vous peur d'avoir une autre maladie grave?					
19- Quand vous lisez ou entendez parler d'une maladie, ressentez-vous des symptômes similaires à ceux de la maladie en question?					
20- Quand vous percevez une sensation dans votre corps, vous est-il difficile de penser à autre chose?					
21- Quand vous éprouvez une sensation dans votre corps êtes-vous inquiet à son sujet?					
23- Combien de fois consultez-vous le médecin dans l'année?					
24- Combien de médecins, chiropracteurs ou tous autres guérisseurs avez-vous consulté ces dernières années?					
25- Combien de fois avez-vous été soigné(e) durant l'année qui vient de s'écouler (traitements médicamenteux, changement de médicaments, opérations etc.)?					
26- Est-ce que vos symptômes physiques vous obligent à interrompre votre travail?					
27- Est-ce que vos symptômes physiques vous déconcentrent de ce que vous êtes en train de faire?					
28- Est-ce que vos symptômes physiques vous empêchent de passer de bons moments?					



**Consigne:** Les propositions suivantes décrivent la façon dont les personnes ressentent des symptômes ou des sensations désagréables au ventre et/ou au bas ventre (douleur, diarrhée, constipation, ballonnements ou envie pressante ...). Merci d'indiquer votre degré d'accord avec chacune des propositions suivantes.

	Entièrement d'accord	Plutôt d'accord	Faiblement d'accord	En faible désaccord	Plutôt en désaccord	Entièrement en désaccord
1- Je crains que quoique je mange durant la journée cela aggrave les ballonnements et les distensions dans mon ventre						
2- Je suis anxieux quand je vais dans un nouveau restaurant						
3- Je m'inquiète souvent à propos de mes problèmes de ventre						
4- J'ai du mal à passer du bon temps car je ne peux pas détourner mon esprit de mon inconfort digestif						
5- J'ai souvent peur de ne pas être capable d'avoir un transit intestinal normal						
6- Parce que j'ai peur des sensations d'inconforts digestifs, je ne mange presque jamais de nouveaux aliments						
7- peu importe ce que je mange je vais probablement ressentir de l'inconfort digestif						
8- Dès que je ressens de l'inconfort abdominal, je commence à m'inquiéter et à devenir anxieux(se)						
9- Quand je vais dans un endroit où je ne suis jamais allé(e) auparavant la première chose que je fais est de chercher les toilettes						
10- Je suis constamment conscient(e) des sensations que j'ai dans le ventre						
11- Je pense souvent que mon inconfort digestif est le signe d'une maladie grave						
12- Dès que je suis réveillé(e), je crains d'avoir mal au ventre dans la journée						
13- Quand j'ai mal au ventre, cela me fait peur						
14- Dans les situations stressantes, mon ventre m'incommodé beaucoup						
15- Je suis constamment en train de penser à ce qui ne va pas dans mon ventre						

**Consigne:** Les propositions suivantes décrivent des expériences douloureuses. Lisez chaque phrase attentivement et pensez combien cela serait effrayant pour vous de vivre la douleur associée à chaque situation. Si vous n'avez jamais expérimenté la douleur associée à une situation donnée, imaginez combien cela pourrait être effrayant pour vous de ressentir cette douleur.

	Pas du tout	Un peu	Pas mal	Beaucoup	Enormément
1- Avoir un accident de voiture					
2- Se mordre la langue en mangeant					
3- Se casser le bras					
4- Se couper la langue en collant une enveloppe					
5- Se cogner la tête contre un objet lourd					
6- Se casser la jambe					
7- Ressentir comme une décharge électrique en se cognant le coude?					
8- Se faire faire un prélèvement sanguin avec une aiguille hypodermique					
9- Quelqu'un qui vous claque une lourde portière de voiture sur la main					
10- Faire un vol plané dans un escalier					
11- recevoir une injection dans le bras					
12- Se bruler les doigts avec une allumette					
13- Se rompre le cou					

	Pas du tout	Un peu	Pas mal	Beaucoup	Enormément
14- recevoir une piqûre dans les fesses					
15-Avoir une écharde enfoncée dans la plante du pied et la retirer avec des pinces					
16- Avoir un ophtalmologiste qui vous retire un corps étranger coincée dans votre œil					
17- Recevoir une injection dans la bouche					
18- Se brûler la figure avec une cigarette					
19- Avoir une micro coupure au bout du doigt provoquée par une feuille de papier					
20- Avoir les lèvres gercées					
21- Un médecin vous retire une verrue de votre pied avec un scalpel					
22- Se couper en se rasant avec un rasoir tranchant					
23- Se brûler avec une boisson chaude					
24- Avoir du savon dans les deux yeux en se douchant					
25- Avoir une maladie en phase terminale qui vous cause une douleur chronique					
26- Se faire arracher une dent					
27- Vomir de façon répétée suite à une intoxication alimentaire					
28- Avoir du sable ou de la poussière dans les yeux					
29- Avoir une dent cariée					
30- Avoir une crampe musculaire					

**Consignes :** Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis marquez d'une croix, parmi les quatre cases à droite, celui qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **A L'INSTANT, JUSTE EN CE MOMENT**. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions, et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **actuels**.

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
1- Je me sens calme.				
2- Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté				
3- Je suis tendu(e), crispé(e)				
4- Je me sens surmené(e)				
5- Je me sens tranquille, bien dans ma peau.				
6- Je me sens ému(e), bouleversé(e), contrarié(e).				
7- L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment.				
8- Je me sens content(e)				
9- Je me sens effrayé(e).				
10- Je me sens à mon aise.				
11- Je sens que j'ai confiance en moi.				
12- Je me sens nerveux (nerveuse), irritable.				

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
13- J'ai la frousse, la trouille (j'ai peur).				
14- Je me sens indécis(e).				
15- Je suis décontracté(e), détendu(e).				
16- Je suis satisfait(e).				
17- Je suis inquiet, soucieux (inquiète, soucieuse).				
18- Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcerté(e), dérouté(e).				
19- Je me sens solide, posé(e), pondéré(e), réfléchi(e).				
20- Je me sens de bonne humeur, aimable.				

**Consigne:** Voici une série d'énoncés qui représente comment les gens peuvent réagir à l'incertitude dans la vie. Veuillez utiliser l'échelle ci-dessous pour exprimer jusqu'à quel point chacun des énoncés suivants vous correspond (cochez la case correspondante).

	Pas du tout correspondant	Un peu correspondant	Assez correspondant	Très correspondant	Tout à fait correspondant
1- L'incertitude m'empêche de prendre position.					
2- Etre incertain(e) veut dire qu'on est une personne désorganisée.					
3- L'incertitude rend la vie intolérable.					
4- C'est injuste de ne pas avoir de garanties dans la vie.					
5- Je ne peux pas avoir l'esprit tranquille tant que je ne sais pas ce qui va arriver le lendemain.					
6- L'incertitude me rend mal à l'aise, anxieux(se) ou stressé(e).					
7- Les imprévus me dérangent énormément.					
8- Ça me frustre de ne pas avoir toute l'information dont j'ai besoin.					
9- L'incertitude m'empêche de profiter pleinement de la vie.					
10- On devrait tout prévenir pour éviter les surprises.					
11- Un léger imprévu peut tout gâcher, même la meilleure des planifications.					
12- Lorsque c'est le temps d'agir, l'incertitude me paralyse.					
13- Etre incertain(e) veut dire que je ne suis pas à la hauteur.					

	Pas du tout correspondant	Un peu correspondant	Assez correspondant	Très correspondant	Tout à fait correspondant
14- Lorsque je suis incertain(e), je ne peux pas aller de l'avant.					
15- Lorsque je suis incertain(e), je ne peux pas bien fonctionner.					
16- Contrairement à moi, les autres semblent toujours savoir où ils vont dans la vie.					
17- L'incertitude me rend vulnérable, malheureux(se) ou triste.					
18- Je veux toujours savoir ce que l'avenir me réserve.					
19- Je déteste être pris(e) au dépourvu.					
20- Le moindre doute peut m'empêcher d'agir.					
21- Je devrais être capable de tout organiser à l'avance.					
22- Etre incertain(e), ça veut dire que je manque de confiance.					
23- Je trouve injuste que d'autres personnes semblent certaines face à leur avenir.					
24- l'incertitude m'empêche de bien dormir.					
25- Je dois me retirer de toute situation incertaine.					
26- Les ambiguïtés de la vie me stressent.					
27- Je ne tolère pas d'être indécis(e) au sujet de mon avenir.					

**Consigne:** Vous trouverez ci-dessous une liste de mots pour décrire votre douleur. Pour préciser le type de douleur que vous ressentez habituellement (depuis les derniers 8 jours), répondez en mettant une croix pour la réponse correcte.

	<b>Absent/ Non</b>	<b>Faible/ Un peu</b>	<b>Modéré/ Modérément</b>	<b>Fort/ Beaucoup</b>	<b>Extrêmement fort/ Extrêmement</b>
<b>Elancement</b>					
<b>Pénétrante</b>					
<b>Décharges électriques</b>					
<b>Coup de poignard</b>					
<b>En étau</b>					
<b>Tiraillement</b>					
<b>Brûlure</b>					
<b>Fourmillements</b>					
<b>Lourdeur</b>					
<b>Epuisante</b>					
<b>Angoissante</b>					
<b>Obsédante</b>					
<b>Insupportable</b>					
<b>Énervante</b>					
<b>Exaspérante</b>					
<b>Déprimante</b>					



**Consigne:** Vous allez maintenant répondre à une série de questions sur d'éventuels abus.

Nous savons maintenant que beaucoup de gens ont subi des abus sexuels ou des violences, lors de l'enfance ou à l'âge adulte. Il peut s'agir d'abus commis par des camarades de jeu, des amis, par des parents ou par des connaissances. Ces événements sont tellement traumatisants qu'ils en deviennent tabous, et qu'on ne peut en parler à personne. Dans certains cas ils sont oubliés pour longtemps, dans d'autres cas ils reviennent souvent à l'esprit. Nous aimerions que vous nous aidiez à comprendre ce genre d'évènements.

Essayez de vous rappeler si les situations suivantes vous sont arrivées.

Nous vous rappelons que ce questionnaire est totalement anonyme.

	Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
1- Je pense que j'ai été abusé(e) physiquement					
2- J'ai été frappé(e) si fort par un membre de ma famille que j'ai du consulter un médecin ou être hospitalisé(e)					
3- Un membre de ma famille m'a frappé(e) si fort qu'il m'a laissé(e) des marques ou des bleus sur le corps					
4- J'ai été battu(e) si fort que cela a été remarqué par un enseignant, un voisin ou un docteur					
5- Je pense que j'ai été abusé(e) sur le plan moral					
6- Des membres de ma famille m'ont traité de "stupide", de "fainéant" ou de "moche"					
7- Je pense que mes parents auraient voulu que je ne vienne jamais au monde					
8- J'ai le sentiment qu'une personne de ma famille me détestait					
9- je pense avoir été abusé(e) sexuellement					

	Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Très souvent
10- Quelqu'un a tenté des attouchements sexuels sur moi ou a m'a forcé à le toucher					
11- Quelqu'un m'a menacé(e) de me frapper ou de dire des mensonges à mon sujet si je ne faisais pas des choses sexuelles avec lui					
12- Quelqu'un a tenté de me faire faire des choses sexuelles ou de regarder des scènes sexuelles contre mon gré					

**Consignes :** Ces questions correspondent à ce que vous ressentez en général. Indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments habituels.

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
1- Je me sens de bonne humeur, aimable.				
2- Je me sens nerveux(se) et agité(e).				
3- Je me sens content(e) de moi.				
4- Je voudrais être aussi heureux(se) que les autres.				
5- J'ai un sentiment d'échec.				
6- Je me sens reposé(e).				
7- J'ai tout mon sang froid.				
8- J'ai l'impression que les choses s'accumulent à un tel point que je ne peux plus les surmonter.				
9- Je m'inquiète à propos de choses sans importance.				
10- Je suis heureux(se).				
11- J'ai des pensées qui me perturbent.				
12- Je manque de confiance en moi.				
13- Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté.				

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
14- Je prends facilement des décisions.				
15- Je me sens incompetent(e), pas à la hauteur.				
16- Je suis satisfait(e).				
17- Des idées sans importance trottant dans ma tête me dérangent.				
18- Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement.				
19- Je suis une personne posé(e), solide, stable.				
20- Je deviens tendu(e) et agité(e) quand je réfléchis à mes soucis.				

**Consigne:** Pour chacune des affirmations suivantes, cochez la case correspondant à votre réponse :

Quand j'ai mal,...	Pas du tout	A un faible degré	A un degré modéré	A un degré élevé	Tout le temps
1. Je m'inquiète tout le temps de savoir si la douleur va finir					
2. J'ai l'impression que je n'en peux plus					
3. c'est terrible et j'ai l'impression que jamais ça n'ira mieux					
4. C'est affreux et j'ai l'impression que ça me submerge					
5. j'ai l'impression de ne plus pouvoir le supporter					
6. Je crains que la douleur n'empire					
7. Je repense à d'autres expériences douloureuses que j'ai pu avoir					
8. Il me tarde tellement que cette douleur s'en aille					
9. Je n'arrive pas à m'empêcher d'y penser					
10. Je pense continuellement à quel point ça me fait mal					
11. Je pense continuellement à quel point je veux que la douleur s'arrête					
12. Il n'y a rien que je puisse faire pour réduire l'intensité de la douleur					
13. Je crains que quelque chose de sérieux n'arrive					

**Consigne:** Pour chacune des phrases suivantes, cochez la case correspondant à votre réponse

	Jamais	De temps en temps	Assez souvent	Souvent	Toujours
1. Je pense que si ma douleur devient trop forte, elle ne diminuera jamais.					
2. Quand j'ai mal, j'ai peur que quelque chose de grave se produise.					
3. Je vais immédiatement me coucher dès que je ressens une douleur sévère.					
4. Je commence à trembler quand je fais une activité qui augmente ma douleur.					
5. Je ne peux pas avoir les idées claires quand j'ai mal.					
6. Je cesse toute activité dès que je sens que la douleur arrive.					
7. J'ai l'impression que la douleur fait cogner très fort mon cœur dans ma poitrine.					
8. Dès que j'ai mal, je prends un médicament pour la diminuer.					
9. Quand j'ai mal, je pense que je pourrais être gravement malade.					
10. Pendant les périodes de douleur, il m'est difficile de penser à autre chose qu'à la douleur.					
11. J'évite de faire des activités importantes quand j'ai mal.					
12. Quand je ressens la douleur, j'ai la tête qui tourne ou je me sens faible.					
13. Les sensations de douleur sont terrifiantes.					
14. Quand j'ai mal, je pense constamment à la douleur.					
15. La douleur me rend nauséux.					
16. Quand la douleur empire, je pense que je pourrais devenir paralysé ou plus handicapé.					

	Jamais	De temps en temps	Assez souvent	Souvent	Toujours
17. Il m'est difficile de me concentrer quand j'ai mal.					
18. Il m'est difficile d'apaiser mon corps après des périodes de douleur.					
19. Je me fais du souci quand j'ai mal.					
20. J'essaie d'éviter les activités qui provoquent la douleur.					

**Consignes :** Le but de ce test est de décrire comment vous vous situez face aux situations décrites ci-dessous. Cela concerne votre façon d'être en général. Répondez de votre mieux à chaque déclaration. S.V.P., répondez aussi franchement et spontanément que possible. Il n'y a pas de réponses « justes » ou « fausses », « bonnes » ou « mauvaises ». Ce qui est important est votre expérience personnelle.

**S.V.P., UTILISEZ LES 2 DERNIERS MOIS COMME PERIODE POUR CONSIDERER CHAQUE ITEM.**

	Presque jamais	Occasionnellement	Assez souvent	Presque toujours
1. Je suis réceptif (ve) à ce que je vis dans le moment présent				
2. Je ressens mon corps dans les actes de la vie quotidienne (manger, cuisiner, parler, faire le ménage, .....)				
3. Lorsque je réalise que je m'égarais dans mes pensées, je reviens naturellement à ce que je suis en train de vivre dans le moment présent				
4. Je suis capable d'apprécier à sa juste valeur la personne que je suis				
5. Je prête attention à ce qui me fait agir dans mon quotidien				
6. Je regarde mes erreurs et difficultés sans les juger				
7. Je suis pleinement en lien avec ce que je vis dans le moment présent				
8. J'accepte les expériences désagréables				
9. Je prends soin de moi-même lorsque les choses vont mal				
10. Je suis à l'écoute de mes sentiments sans me laisser déborder par eux				
11. Dans les situations difficiles, je sais marquer une pause avant de réagir				
12. Je vis des moments de calme et de paix intérieurs, même lorsque les choses sont mouvementées et stressantes				



	<b>Presque jamais</b>	<b>Occasion- nellement</b>	<b>Assez souvent</b>	<b>Presque toujours</b>
13. Je suis impatient(e) envers moi-même et envers les autres				
14. Je sais sourire lorsque je me rends compte à quel point je peux parfois me rendre la vie difficile				

**Consigne:** Indiquez pour chacune des réactions suivantes, si vous l'utilisez généralement pour faire face à un problème. Pour cela il suffit de cocher la case adéquate dans le tableau figurant à droite de la feuille. Vous avez le choix entre quatre réponses possibles (Presque jamais, Parfois, Souvent, Presque toujours).

Il n'y a pas de bonne, ni de mauvaise réponse. Répondez rapidement et sincèrement à chaque proposition.

	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. J'établis un plan d'action et je le suis				
2. Je parle à quelqu'un de ce que je ressens.				
3. Je me bats pour ce que je veux.				
4. Je souhaite que la situation disparaisse ou finisse.				
5. Je change positivement.				
6. Je prends les choses une par une.				
7. Je souhaite pouvoir changer ce qui arrive.				
8. Je me sens mal de ne pouvoir éviter le problème.				
9. Je demande des conseils à une personne digne de respect et je les suis.				
10. Je me concentre sur un aspect positif qui pourrait apparaître après.				
11. J'espère qu'un miracle se produise.				
12. Je sors plus fort de la situation.				
13. Je discute avec quelqu'un pour en savoir plus au sujet de la situation.				
14. Je change des choses pour que tout puisse bien finir.				
15. Je souhaite une issue à tout cela.				
16. Je me culpabilise.				
17. Je contiens (garde pour moi) mes émotions.				
18. Je négocie pour obtenir quelque chose de positif de la situation.				
19. Je parle avec quelqu'un qui peut agir concrètement au sujet du problème				
20. Je rêve ou imagine un endroit ou un temps meilleur.				
21. Je continue comme si de rien n'était.				
22. Je refuse de croire que cela s'est réellement passé.				
23. J'essaye de ne pas agir de manière précipitée ou de suivre la première idée.				

	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
24. Je deviens furieux envers les gens ou les choses qui ont causé le problème.				
25. J'essaye de ne pas m'isoler.				
26. J'accepte la sympathie et la compréhension de quelqu'un				
27. Je pense à des choses irréelles ou fantastiques pour me sentir mieux.				
28. J'essaye de tout oublier				
29. Je trouve une ou deux solutions au problème.				
30. Je ne dis pas aux autres combien les choses sont difficiles pour moi.				
31. Je sais ce qu'il faut faire aussi je redouble d'efforts et fais tout mon possible pour y arriver.				
32. Je souhaite pouvoir changer d'attitude.				
33. Je modifie quelque chose en moi afin de mieux supporter la situation.				
34. Je me critique ou me sermonne.				
35. Je suis émue par la situation mais je fais en sorte que cela n'interfère pas trop avec autre chose.				

## 9.2 Cotation des Questionnaires

### Pages 2-3 STAI état

#### Page 8 CES-D (symptomatologie dépressive)

Côté de 0 à 3 (jamais - fréquemment) items inversés : 4. 8. 12. 16

#### Page 7

Age : tel quel

Profession : tel quel

Homme = 1 femme = 2

Enfants : oui = 1 non = 0

Couple : oui = 1 non = 0

Fumeur : non fumeur = 0 ex-fumeur = 1 fumeur actuel = 2

Événement stressant : oui = 1 non = 0

Psychothérapie : oui = 1 non = 0

Durée : année ou mois

Malade Crohn : oui = 1 non = 0

Durée maladie : année mois

Traitement : oui = 1 non = 0

Lequel : nom

#### Page 9 Estime de soi

Le sujet est invité à indiquer à quel point chacune des caractéristiques ou descriptions cités est vraie pour lui.

1 pas du tout d'accord

2 pas d'accord

3 plutôt d'accord

4 tout a fait d'accord

(Items inversés : 3. 5. 8. 9. 10)

Le score varie de 10 à 40, un faible score indiquant une mauvaise estime de soi.

Bonne estime de soi (seuil  $\geq 32$ )

Mauvaise estime de soi (seuil  $< 32$ )

#### Pages 10-11 Illness attitude scale

Cotation de 0 « jamais » à 4 « la plupart du temps » Pas d'items inversés

4 dimensions

Croyances et peur hypochondriaque générale = 1. 2. 4. 5. 6. 9. 10. 11. 12. 16. 19. 21

Expérience des symptômes et fréquence des traitements = 27. 26. 28. 25. 23. 24. 18

Thanaphobie = 14. 13. 15. 3

Maladie cardio-vasculaire et comportements à risque = 7. 8. 20. 17

#### Page 12 Index sensibilité viscérale

Cotation de 1 « tout a fait d'accord » à 6 « entièrement en désaccord »

#### Pages 13-14 questionnaire peur de la douleur (fear of pain)

Cotation de 1 « pas du tout » à 5 « énormément »

Severe Pain = 1. 3. 5. 6. 9. 10. 13. 18. 25. 27

Minor Pain = 2. 4. 7. 12. 19. 22. 23. 24. 28. 30

Medical Pain = 8. 11. 14. 15. 16. 17. 20. 21. 26. 29

Le résultat est de 10 à 50 pour chaque sous-score.

Le score total est l'addition des 30 items. Le résultat est de 30 à 150 pour le score total.

#### Page 16 STAI état

#### Pages 17-18 questionnaire d'intolérance à l'incertitude

Cotation de 1 « pas du tout correspondant » à 5 « tout à fait correspondant »

Pas d'items inversés

### **Pages 19 questionnaire douleur Saint Antoine**

Cotation de 0 « absent » à extrêmement fort « 4 »

### **Pages 20-21 CTQ Child trauma questionnaire short form**

Cotation de 1 « jamais » à 5 « très souvent »

3 sous-échelles

Abus physiques = items 1 à 4

Abus émotionnels = items 5 à 8

Abus sexuels = items 9 à 12

### **Page 22 STAIT trait**

### **Page 24 PCS (Sullivan, 1993) Pain Catastrophizing scale**

Cotation de 0 “pas du tout” à 4 “tout le temps”

Le score PCS total s’obtient en additionnant les 13 items. Il va de 0 – 52.

Les sous-scores PCS sont calculés en additionnant les réponses aux items suivants.

Rumination = 8. 9. 10. 11

Magnification = 7. 13

Helplessness = 1. 2. 3. 4. 5. 12

### **Pages 25-26 PASS Pain Anxiety Symptoms Scale**

Cotation de 1 « jamais » à 5 « toujours » Pas d’items inversés

4 dimensions

Peur de la douleur = 1. 2. 9. 13. 16

Anxiété cognitive = 5. 10. 14. 17. 19

Symptômes physiques = 4. 7. 12. 15. 18

Comportements de fuite ou d’évitement = 3. 6. 8. 11. 20

### **Page 27 mindfulness**

Cotation presque jamais = 1, presque toujours = 4 l’item 13 est inversé.

### **Pages 29-30 coping-trait (WCC)**

Chaque item est coté de 1 à 4 points, selon la réponse cochée (Presque jamais = 1, Parfois = 2, Souvent = 3, presque jamais = 4), sauf les items 17, 21 et 30 à coter en sens inverse.

Les scores d’échelle sont obtenus en faisant la somme des scores d’items correspondant à chaque dimension.

Coping centré sur le problème = items 1. 3. 5. 6. 10. 12. 14. 18. 23. 29. 31. 33. 35

Coping centré sur l’émotion = items 4. 7. 8. 11. 15. 16. 20. 22. 24. 27. 28. 32. 34

Coping centré sur la recherche de soutien social = items 2. 9. 13. 17. 19. 21. 25. 26. 30

### 9.3 Scores alpha de Cronbach

	Moyenne	Somme	Ecart-Type	Variance	Asymétrie	Aplatis- sement	Min	Max	Alpha Cronbach
<b>STAI état 1</b>	30,07	902	7,82	61,1	0,96	1,01	20	51	0,897378520
<b>CES-D</b>	7,068	205	5,90	34,85	1,429	2,10	0	24	0,861298122
<b>Estime de soi</b>	33,19	1029	5,56	30,96	-1,20	2,37	15	40	0,897254829
<b>Illness Attitude Scale</b>									
<b>Croyance et peur hypochondriaque générale</b>									0,874928289
<b>Expérience des symptômes et fréquence des traitement</b>									0,779772682
<b>Thanaphobie</b>									0,819283320
<b>Maladies cardiovasculaires et comportements à risque</b>									0,291317
<b>Index de sensibilité viscérale</b>	78,94	2447	10,23	104,66	-1,46	2,75	46	90	0,86745911
<b>Fear of pain</b>									
<b>Severe pain</b>									0,748119051
<b>Minor pain</b>									0,738884912
<b>Medical pain</b>									0,510332
<b>STAI état 2</b>	26,31	763	6,52	42,58	1,21	0,53	20	42	0,904482529
<b>Intolérance à l'incertitude</b>	50,42	1563	17,62	310,45	0,86	0,25	27	98	0,955296854
<b>Douleur (St Antoine)</b>	3,32	103	4,29	18,43	1,69	3,27	0	18	0,807096172
<b>Child Trauma questionnaire</b>									
<b>Abus physiques</b>									0,831275720
<b>Abus émotionnels</b>									0,625093914
<b>Abus sexuels</b>									Non disponible (manque de variabilité)
<b>STAI Trait</b>	38,26	1186	10,78	116,20	0,84	1,41	20	71	0,930812930
<b>Pain Catastrophizing Scale</b>									
<b>Rumination</b>									0,910419753
<b>Magnification</b>									0,536567164
<b>helplessness</b>									0,863994061
<b>Pain Anxiety Symptoms Scale</b>									
<b>Peur de la douleur</b>									0,768012668
<b>Anxiété cognitive</b>									0,904295562
<b>Symptômes physiques</b>									0,733509645
<b>Comportement de fuite/évitement</b>									0,747947521
<b>Mindfulness</b>	41,24	1196	6,08	36,97	-0,27	-0,88	30	51	0,822398491
<b>Coping-Trait (WCC)</b>									
<b>Centré sur le problème</b>									0,707467507
<b>Centré sur l'émotion</b>									0,71783980
<b>Recherche de soutien social</b>									0,717023933

## 9.4 Coefficient de corrélation des Rangs de Spearman (variables psychologiques et pressions)

<b>Population globale</b>	Effectifs	Rang de Spearman	Niveau de p
CES-D (dépression)	19	0,095555	0,697180
Estime de Soi	19	-0,045093	0,854559
Illness attitude Scale	19	-0,036846	0,880958
Index de sensibilité viscérale	19	-0,073595	0,764619
Fear of pain (peur de la douleur)	19	0,011229	0,963611
STAI-état (anxiété état) post distensions	17	0,036550	0,889239
Intolérance à l'Incertitude	19	-0,144624	0,554705
Douleur St-Antoine	19	0,032937	0,893515
Child Trauma Questionnaire	19	-0,005608	0,981820
STAIT trait (anxiété trait)	19	-0,160935	0,510419
Pain Catastrophizing Scale	19	-0,094811	0,699433
Pain Anxiety Symptoms Scale	19	-0,234004	0,334931
Mindfulness (pleine conscience)	18	-0,036905	0,884408
WCC (échelle de coping)	18	-0,314950	0,203022

<b>Groupe Témoin</b>	Effectifs	Rang de Spearman	Niveau de p
CES-D (dépression)	8	-0,348548	0,397472
Estime de Soi	8	0,573819	0,136935
Illness attitude Scale	8	-0,251976	0,547162
Index de sensibilité viscérale	8	-0,251976	0,547162
Fear of pain (peur de la douleur)	8	0,190117	0,652027
STAI-état (anxiété état) post distensions	8	-0,645497	0,083865
Intolérance à l'Incertitude	8	-0,251976	0,547162
Douleur St-Antoine	8	-0,662266	0,073561
Child Trauma Questionnaire	8	-0,101361	0,811247
STAIT trait (anxiété trait)	8	-0,382546	0,349632
Pain Catastrophizing Scale	8	-0,188982	0,654005
Pain Anxiety Symptoms Scale	8	-0,443607	0,270915
Mindfulness (pleine conscience)	8	0,318788	0,441534
WCC (échelle de coping)	7	0,075593	0,872036

Groupe Crohn	Effectifs	Rang de Spearman	Niveau de p
CES-D (dépression)	11	-0,543506	0,083976
Estime de Soi	11	0,339683	0,306770
Illness attitude Scale	11	-0,149592	0,660661
Index de sensibilité viscérale	11	-0,514221	0,105609
Fear of pain (peur de la douleur)	11	0,154618	0,649879
STAI-état (anxiété état) post distensions	9	-0,355248	0,348148
Intolérance à l'Incertitude	11	-0,430076	0,186738
Douleur St-Antoine	11	0,009524	0,977828
Child Trauma Questionnaire	11	-0,134293	0,693828
STAIT trait (anxiété trait)	11	-0,595045	0,053462
Pain Catastrophizing Scale	11	-0,295180	0,378195
Pain Anxiety Symptoms Scale	11	-0,233737	0,489104
Mindfulness (pleine conscience)	10	0,493904	0,146807
WCC (échelle de coping)	11	-0,379517	0,249657

## 9.5 Coefficient de corrélation des Rangs de Spearman (variables psychologiques et HRV)

### 9.5.1 Population globale de l'étude

Questionnaires pour lesquels il n'existe aucune corrélation : CES, EdS, Illnes attitude scale, Index de sensibilité viscérale, Intolérance à l'incertitude, Mindfulness, WCC, CTQ, PCS.

	Variables HRV	Rang de Spearman	Niveau de p
Fear of pain (peur de la douleur)	Mean HR (1/min)	0,105144	0,641447
	RMSSD (ms)	0,393443	0,070055
	VLF (ms <sup>2</sup> )	0,437536	<b>0,04171</b>
	LF (ms <sup>2</sup> )	0,484455	<b>0,022321</b>
	HF (ms <sup>2</sup> )	0,397965	0,066613
	LF (n.u.)	0,329565	0,134192
	HF (n.u.)	-0,13567	0,547176
	Total Power	0,472584	<b>0,026351</b>
	LH/HF ratio	0,21255	0,342283
	D2	0,490108	<b>0,020584</b>



PASS	Variables HRV	Rang de Spearman	Niveau de p
	Mean HR (1/min)	0,158937	0,479892
	RMSSD (ms)	0,246041	0,269703
	VLF (ms <sup>2</sup> )	0,387444	0,074826
	LF (ms <sup>2</sup> )	0,386878	0,075288
	HF (ms <sup>2</sup> )	0,386313	0,075752
	LF (n.u.)	0,190611	0,395498
	HF (n.u.)	0,026584	0,906519
	Total Power	0,440046	<b>0,040419</b>
	LH/HF ratio	0,042986	0,849354
	D2	0,418553	0,052542

### 9.5.2 Groupe Crohn

Effectifs : 10 (9 pour mindfulness)

Intolérance à l'incertitude	Variables HRV	Rang de Spearman	Niveau de p
	Mean HR (1/min)	0,660606	<b>0,037588</b>
	RMSSD (ms)	-0,212121	0,556306
	VLF (ms <sup>2</sup> )	0,29697	0,404702
	LF (ms <sup>2</sup> )	0,224242	0,533401
	HF (ms <sup>2</sup> )	0,321212	0,365468
	LF (n.u.)	0,139394	0,700932
	HF (n.u.)	0,345455	0,328227
	Total Power	0,236364	0,510885
	LH/HF ratio	-0,29697	0,404702
	D2	0,187879	0,603218

	Variables HRV	Rang de Spearman	Niveau de p
Mindfulness (pleine conscience)	Mean HR (1/min)	-0,861932	<b>0,002806</b>
	RMSSD (ms)	0,125524	0,747618
	VLF (ms <sup>2</sup> )	0,317994	0,404323
	LF (ms <sup>2</sup> )	0,05021	0,897928
	HF (ms <sup>2</sup> )	-0,393309	0,29499
	LF (n.u.)	0,217575	0,573875
	HF (n.u.)	-0,652725	0,056677
	Total Power	0,19247	0,619806
	LH/HF ratio	0,602516	0,085953
	D2	0	1

Il existe une corrélation entre l'intolérance à l'incertitude et une fréquence cardiaque élevée (P=0,002). Le score de mindfulness corrèle avec une fréquence cardiaque (p=0,003) et un HF (p=0,057) hauts. Pas de corrélation significative pour les autres questionnaires.

### 9.5.3 Groupe Contrôle

Effectif : 12

	Variables HRV	Rang de Spearman	Niveau de p
CES-D (dépression)	Mean HR (1/min)	-0,413451	0,181558
	RMSSD (ms)	0,43112	0,161737
	VLF (ms <sup>2</sup> )	0,406383	0,189891
	LF (ms <sup>2</sup> )	0,335708	0,286056
	HF (ms <sup>2</sup> )	0,586605	<b>0,044976</b>
	LF (n.u.)	0,035338	0,913181
	HF (n.u.)	-0,035338	0,913181
	Total Power	0,51593	0,085972
	LH/HF ratio	0,035338	0,913181
	D2	0,293303	0,35484

	Variables HRV	Rang de Spearman	Niveau de p
Fear of pain (peur de la douleur)	Mean HR (1/min)	-0,245616	0,44161
	RMSSD (ms)	0,635092	<b>0,026491</b>
	VLF (ms <sup>2</sup> )	0,701759	<b>0,010967</b>
	LF (ms <sup>2</sup> )	0,417546	0,176836
	HF (ms <sup>2</sup> )	0,557898	0,059439
	LF (n.u.)	0,298247	0,346403
	HF (n.u.)	-0,298247	0,346403
	Total Power	0,659653	<b>0,0196</b>
	LH/HF ratio	0,298247	0,346403
	D2	0,245616	0,44161

Les témoins qui ont des scores de symptomatologie dépressive élevés ont un HF haut (donc parasympathique élevé), ce qui est incohérent. On retrouve une corrélation entre la peur de la douleur et un sympathique haut (ce qui était déjà retrouvé pour la population générale). Pas de corrélation significative pour les autres questionnaires.

On rappelle que l'ensemble des analyses en sous-groupe est peu fiable compte tenu du faible effectif.

## TITRE

**Etude de la sensibilité viscérale dans la maladie de Crohn en rémission et ses liens avec le tonus vagal et les paramètres psychologiques.  
Comparaison avec le sujet sain.**

## CONCLUSION

Dans notre étude, les sujets atteints de Maladie de Crohn (MC) supportent des pressions de distension rectale plus élevées que les sujets témoins. L'analyse des rapports pression/volume ne mettant pas en évidence des problèmes de compliance rectale, il s'agit donc véritablement d'une modification de la sensibilité.

Des perturbations de la balance sympatho-vagale chez les sujets Crohn sont associées à cette diminution de seuil de sensibilité viscérale, avec des mesures de variabilité cardiaque de repos effondrées pour les variables RMSSD, LH, et HF, témoignant d'un tonus parasympathique extrêmement affaibli. D'autre part, les mesures de l'activité électrodermale réalisées lors des distensions rectales montrent une réactivité sympathique diminuée dans le groupe Crohn. Ces éléments mettent en évidence l'existence d'une dysautonomie dans la MC en rémission.

Sur le plan psychologique, les sujets avec MC ont globalement moins d'estime de soi et sont plus déprimés mais ont un « coping » identique à celui des sujets témoins. Ceci n'est pas représentatif de la population MC en général et est lié vraisemblablement à un biais de recrutement, ce qui suggère la mise en place de stratégies d'ajustement pour faire face à la douleur viscérale.

L'ensemble de ces données laisse à penser que les patients présentant une MC sans symptômes de type syndrome de l'intestin irritable (SII) deviennent hyposensibles. Cela est probablement lié à un phénomène d'habituation qui se traduit par une élévation des seuils de douleur viscérale. Dans la littérature, les données sur la sensibilité viscérale des sujets atteints de MC en rémission sont rares et parcellaires, mais décrivent essentiellement une hypersensibilité avec développement de SII (environ 30%). Cependant Bernstein en 1996 avait déjà retrouvé une hyposensibilité dans la MC. Il est donc possible que si les sujets avec MC ne développent pas de SII (possiblement favorisé par certains profils psychologiques), il se produise alors plutôt une bascule vers un profil d'hyposensibilité viscérale, probablement sous évaluée car n'entraînant pas de recours vers le système de soin.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

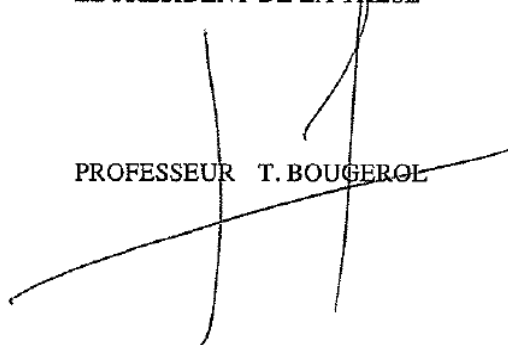
Grenoble, le 4/9/2014

LE DOYEN



J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE



PROFESSEUR T. BOUGEROL

## 10 BIBLIOGRAPHIE

- Adler GK, Gennan R. 2005. Hypothalamic–pituitary–adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 31, 187–202.
- Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD. Visceral nociceptive input into the ventral posterolateral nucleus of the thalamus: a new function for the dorsal column pathway. *J Neurophysiol* 1996; 76(4): 2661-74.
- Andersson U, Tracey KJ. Reflex Principles of Immunological Homeostasis. *Annu Rev Immunol*. 2011
- Aydemir O, Deveci A, Taskin OE, (2007) Serum brain-derived neurotrophic factor level in dysthymia: a comparative study with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31:1023–1026.
- Basbaum A, Bautista D, Scherrer G, and Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 2009 October 16; 139(2): 267–284.
- Barbato M, Curione M, Amato S, Carbone J, Briani C, Pannone V, Maiella G, Di Camillo C, Panetti D, Cucchiara S. Autonomic imbalance in celiac children. *Minerva Pediatr*. 2010; 62: 333–338.
- Barclay GR, Turnberg LA. Effect of psychological stress on salt and water transport in the human jejunum. *Gastroenterology* 1987; 93:91–7.
- Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc*. 1993;68(10):988-1001.
- Benarroch EE (2006): Pain-autonomic interactions. *Neurol Sci* 27(Suppl 2):S130–S133.
- Bernstein, Niazi, Robert, Mertz, Kodner, Munakatab, Naliboff and Mayer. Rectal afferent function in patients with inflammatory and functional intestinal disorders. *Pain*, 66 (1996)151-161
- Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, Ferstl R, Von Eynatten M, Wendt T, Rudofsky G, Joswig M, Morcos M, Schwaninger M, McEwen B, Kirschbaum C, and Nawroth P. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *PNAS* February 18, 2003 vol. 100 no. 4 1920-1925.
- Bingham JR, Ingeltinger FJ, Srnithwick RH. The effects of sympathectomy on abdominal pain in man, *Gastroenterology*,15 (1950)18-31.
- Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, Cohen A, Vermeire S, Dufresne L, Franchimont D, Wild GE. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut*. 2008;57(10):1386-92.
- Blanchard EB, Lackner JM, Sanders K, et al. A controlled evaluation of group cognitive therapy in the treatment of irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther* 2007; 45:633-648.
- Blumberg H, Haupt P, Janig W, et al. Encoding of visceral noxious stimuli in the discharge patterns of visceral afferent fibres from the colon. *Pflugers Arch* 1983;398:33–40.
- Blumberg H, Jaenig W. Clinical manifestations of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically mediated pain. In: Wall PD, Melzack R, eds, *Textbook of pain*, 3rd Edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994:685–98

Bonaz B et al. La neurostimulation vagale (NSV) à visée anti-inflammatoire. Une nouvelle approche dans le traitement de la maladie de Crohn. Appel à projets « recherche clinique translationnelle » 2011 INSERM-DGOS.

Bonaz B, Sabate JM. Brain-gut axis dysfunction. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009 Feb; 33 Suppl1: S48-58.

Bonaz B, Berstein C. Brain-Gut Interactions in Inflammatory Bowel Disease *Gastroentérologie* 2013;144:36–49

Bonaz B, Picq C, Sinniger V, Mayol JF, Clarençon D. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol Motil* 2013, in press

Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000; 405(6785):458-62.

Bradley LA. Psychiatric comorbidity in fibromyalgia. 2005. *Current Pain and Headache Reports* 9, 79–86.

Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome: a study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases, *QJ Med*. 616 (1962)307-322.

Cain KC, Jarrett ME, Burr RL, Hertig VL, Heitkemper MM. Heart rate variability is related to pain severity and predominant bowel pattern in women with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 110-118.

Carney RM, Freedland KE. Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76(Suppl 2):S13-S17.

Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 463:235–72

Chen SL, Wu XY, Cao ZJ, Fan J, Wang M, Owyang C, et al. Subdiaphragmatic vagal afferent nerves modulate visceral pain. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology* 2008; 294:G1441–4.

Chien-Lin Chen and William C Orr. Autonomic responses to heartburn induced by esophageal acid infusion. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2004) 19, 922–926

Chiu HW, Wang TH, Huang LC, Tso HW, Jao T. The influence of mean heart rate on measures of heart rate variability as markers of autonomic function: a model study. *Medical Engineering and Physics* 2003; 25: 475-481.

Chiu IM, von Hehn CA, Woolf CJ. Neurogenic Inflammation – The Peripheral Nervous System's Role in Host Defense and Immunopathology *Nat Neurosci*. 2013. 15(8): 1063–1067.

Clarençon D, Pellissier S, Sinniger V, Kibleur A, Hoffman D, Vercueil L, David O and Bonaz B. Long term effects of low frequency (10 Hz) vagus nerve stimulation on EEG and heart rate variability in Crohn's disease: a case report. *Brain Stimulation* 2014 (accepted pour publication).

Clouse RE. Antidepressants for functional gastrointestinal syndromes. *Dig Dis Sci* 1994; 39:2352–63.

Coelho AM, Fioramonti J, Bueno L. Systemic lipopolysaccharide influences rectal sensitivity in rats: role of mast cells, cytokines, and vagus nerve. *Am J Physiol* 2000; 279:G781–90.

- Coelho A, Fioramonti J, Bueno L. Brain interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha are involved in lipopolysaccharide-induced delayed rectal allodynia in awake rats. *Brain Res Bull* 2000; 52:223–8.
- Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *2000 Seminars in Arthritis and Rheumatism* 29, 217–227.
- Cohen H, Neumann L, Alhosshle A, Kotler M, Abu-Shakra M, Buskila D, 2001. Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. *Journal of Rheumatology* 28, 581–589.
- Collins SM. Stress and the Gastrointestinal Tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 280(3):G315-8.
- Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature.* 1987; 325(7000):151–153.
- Crane C, Martin M. Social learning, affective state and passive coping in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *General Hospital Psychiatry* 26 (2004) 50–58
- Davidson RJ. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol. Psychiatry* 2002; 51:68-80.
- de Jonge WJ, et al. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nat Immunol.* 2005; 6:844–851.
- Diop L, Rivière PJM, Pascaud X, et al. Role of vagal afferents in the antinociception produced by morphine and U-50,488H in the colonic pain reflex in rats. *Eur J Pharmacol* 1994;257:181–7
- Drevets WC. Prefrontal cortical-amygdale metabolism in major depression. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999; 877:614-637
- Ducrotté P, Bonaz B. Stress et tube digestif dans Stress, Pathologies et Immunité. Thurin JM et Bauman N. Ed Flammarion Médecine-Sciences, 2003 : p181-189.
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE. (2003) The BDNF val<sup>66</sup>met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112: 257-269.
- Elsenbruch S. Abdominal pain in irritable bowel syndrome: a review of putative psychological, neural and neuro-immune mechanisms. *Brain Behav Immun* 2011; 25:386-394.
- Evans S, Seidma LC, Tsao JCI, Lung KC, Zeltzer LK, Naliboff BD, Heart rate variability as a biomarker for autonomic nervous system response differences between children with chronic pain and healthy control children. *Journal of Pain Research*, 2013
- Fagundes CP, Glaser R, Hwang BS, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK. Depressive symptoms enhance stress-induced inflammatory responses. *Brain Behav Immun.* 2012 (in press).
- Farhadi A. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1796–1804
- Faure C, Giguère L. Functional gastrointestinal disorders and visceral hypersensitivity in children and adolescents suffering from Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(11):1569-74.

- Furlan R, Colombo S, Perego F, Atzeni F, Diana A, Barbic F, Porta A, Pace F, Malliani A, Sarzi-Puttini P. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. 2005 *Journal of Rheumatology* 32, 1787–1793.
- Frøkjær JB et al. *Scandinavian Journal of Pain* 2 (2011) 95–104
- Geboes K, Collins S. Structural abnormalities of the nervous system in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Neurogastroenterol Motil.* 1998;10(3):189-202.
- Geisler Fay CM, Vennewald N, Kubiak T, Weber H. The impact of heart rate variability on subjective well-being is mediated by emotion regulation. *Personality and Individual Differences* 49 (2010) 723–728
- Ghia JE, Blennerhassett P, Collins SM. Vagus nerve integrity and experimental colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007 Sep; 293(3):G560-7.
- Gillanders S, Wild M, Deighan C, Gillanders D. Emotion regulation, affect, psychosocial functioning, and well-being in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(4):651-62.
- Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1190-8
- Goodhand JR, Greig FI, Koodun Y, et al. Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1232-1239.
- Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996; 334:1106–15.
- Graff LA, Walker JR, Clara I, Lix L, Miller N, Rogala L, Rawsthorne P, Bernstein CN. Stress coping, distress, and health perceptions in inflammatory bowel disease and community controls. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(12):2959-69.
- Greenwood-Van Meerveld B, Gibson MS, Johnson AC, et al. NK1 receptor-mediated mechanisms regulate colonic hypersensitivity in the guinea pig. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 74 (4): 1005–13.
- Guthrie E, Jackson J, Shaffer J, Thompson D, Tomenson B, Creed F. Psychological disorder and severity of inflammatory bowel disease predict health-related quality of life in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):1994-9.
- Haug TT, Wilhelmsen I, Berstad A, et al. Life events and stress in patients with functional dyspepsia compared with patients with duodenal ulcer and healthy controls. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:524–30.
- Hori T, Oka T, Hosoi M, et al. Pain modulatory actions of cytokines and prostaglandin E2 in the brain. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840:269–81.
- Irwin MR. Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery. *Brain Behav Immun* 2008; 22:129–139
- Isgar B, Harman M, Kaye MD, Whorwhell PJ. Symptoms of irritable bowel syndrome in ulcerative colitis in remission, *Gut*, 24 (1983) 190-192.
- Jänig W, Haupt P, Kohler W. Afferent innervation of the colon: the neurophysiological basis for visceral sensation and pain. In: EA Mayer and HE Raybordd (Eds.), *Basic and Clinical Aspects of Chronic Abdominal Pain*, Elsevier, Amsterdam, 1993, pp. 72-86.



- Kearney DJ, Brown-Chang J. Complementary and alternative medicine for IBS in adults: mind-body interventions. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5:624-636.
- Kiebles JL, Doerfler B, Keefer L. Preliminary evidence supporting a framework of psychological adjustment to inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16(10):1685-95.
- Krier J. Motor function of anorectum and pelvic floor musculature. In: SG Schultz (Ed.), *Handbook of Physiology. The Gastro- intestinal System, Vol. I*, American Physiological Society, Bethesda, MD, 1989, pp. 1025-1054.
- LaMotte RH. Subpopulations of nocifensor neurons contributing to pain and allodynia, itch and allodynia, *Am Pain Soc J*. 1(1992) 115-126.
- Laitinen T, Hartikainen J, Niskanen L, Geelen G, Länsimies E. Sympathovagal balance is major determinant of short-term blood pressure variability in healthy subjects. *Am J Physiol* 1999; 276: H1245-1252.
- Lazarus A & Folkman S. *Stress, appraisal and coping*. New York, Springer Publishing Company 1984.
- Lernbo T, Munakata J, Mertz H, Niazi N, Kodrner A, Nikas V and Mayer E. Evidence for the hypersensitivity of lumbar splanchnic afferents in irritable bowel syndrome, *Gastroenterology*, 107 (1994) 1686-1696.
- Le Bars D, Dickenson AH, Besson J-M. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat, *Pain*, 6 (1979) 283–304.
- Levy MN. Autonomic interaction in cardiac control. *Ann NY Acad Sci* 1990; 601: 209-221.
- Li J, Nørgård B, Precht DH, Olsen J. Psychological stress and inflammatory bowel disease: a follow-up study in parents who lost a child in Denmark. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(6):1129-33.
- Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes*. 2002; 51(12): 3524–3531.
- Nicol GD, Lopshire JC, Pafford CM. Tumor necrosis factor enhances the capsaicin sensitivity of rat sensory neurons. *J Neurosci* 1997 17: 975–982.
- Lindgren S, Stewenius J, Sjolund K. Autonomic vagal dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 638-642.
- Lix LM, Graff LA, Walker JR, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, Miller N, Ediger J, Pretorius T, Bernstein CN. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(11): 1575-84.
- Loftus EV. *Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences*. *Gastroenterology* 2004. 126: 1504-1517.
- Lomax AE, Fernández E, Sharkey KA. Plasticity of the enteric nervous system during intestinal inflammation. *Neurogastroenterol Motil*. 2005; 17(1):4-15.
- Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. A review of the current

evidence. *Drugs* 1991; 42: 730–48.

Maina G, Rosso G, Zanardini R, (2010) Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve obsessive-compulsive patients: A case-control study. *J Affect Disord* 122(1–2): 174–178.

Mayer EA and Raybould HE. Role of visceral afferent mechanisms in functional bowel disorders, *Gastroenterology*, 99 (1990) 1688-1704

Mayer EA and Gebhart GF. Functional Bowel Disorders and the Visceral Hyperalgesia Hypothesis. In: E.A. Mayer and H.E. Raybould (Eds.), *Basic and Clinical Aspects of Chronic Abdominal Pain*, Elsevier, New York, 1993, pp. 3-28

Mayer EA, Berman S, Suyenobu B, et al. Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Pain*. 2005; 115: 398–409.

Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med*. 2011; 62:381–396.

McCafferty DM, Wallace JL, Sharkey KA. Effect of chemical sympathectomy and sensory nerve ablation on experimental colitis in the rat. *Am J Physiol* 1997; 272: G272-G280.

Meaney MJ, Szyf M, Seckl JR. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med* 2007; 13:269-277.

Melzig CA, Weike AI, Hamm AO, Thayer JF. Individual differences in fear- potentiated startle as a function of resting heart rate variability: implications for panic disorder. *Int. J. Psychophysiol.: Offic. J. Int. Organ. Psychophysiol* 2009. 71, 109–117.

Meeuse JJ, Löwik M, Löwik S, Aarden E, van Roon A, Gans R, van Wijhe M, Lefrandt J, Reyners A. Heart Rate Variability Parameters Do Not Correlate with Pain Intensity in Healthy Volunteers. *Pain Medicine* 2013

Meregnani J, Clarençon D, Vivier M, Peinnequin A, Mouret C, Sinniger V, Picq C, Job A, Canini F, Jacquier-Sarlin M, Bonaz B. Anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in a rat model of inflammatory bowel disease. *Auton Neurosci*. 2011 Feb 24; 160(1-2):82-9.

Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, et al. Antidepressants and inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2:24.

Mikocka-Walus AA, Gordon AL, Stewart BJ, et al. A magic pill? A qualitative analysis of patients' views on the role of antidepressant therapy in inflammatory bowel disease (IBD). *BMC Gastroenterol* 2012;12:93.

Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior. *Dig Dis Sci*. 2004; 49(3):469-74.

Montag C, Reuter M, Newport B, Elger C, Weber B. The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: Evidence from a genetic imaging study. *NeuroImage* 2008; 42:1554-9.

Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit* 2004; 10: RA55-RA62.

Nicol GD, Lopshire JC, Pafford CM. Tumor necrosis factor enhances the capsaicin sensitivity of rat sensory neurons. *J Neurosci*. 1997 Feb 1;17(3):975-82.

Nolan RP, Kamath MV, Floras JS, et al. Heart rate variability biofeedback as a behavioral neurocardiac intervention to enhance vagal heart rate control. *Am Heart J.* 2005; 149(6):1137.

O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, et al. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol* 2004; 201:167–80

Ohlsson B, Sundkvist G, Lindgren S. Subclinical sympathetic neuropathy appears early in the course of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2007; 7:33.

Overman EL, CRF Induces Intestinal Epithelial Barrier Injury via the Release of Mast Cell Proteases and TNF-alpha, 2012. *PLoS ONE* 7

Paolisso G, Manzella D, Rizzo MR, Ragno E, Barbieri M, Varrichio G, Varrichio M. Elevated plasma fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:723-730.

Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med* 2003; 9(5-8): 125-34.

Pellissier S, Dantzer C, Canini F, Mathieu N, Bonaz B. Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(5):653-62.

Pellissier S, Dantzer C, Fichou S, Bonaz B. Heart Rate Variability As a Marker of Stress in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, Volume 132, Issue 4, Supplement 2, April 2007, Page A-72.

Pellissier S, Dantzer C, Mondillon L, Trocme C, Mathieu N, Faure P, Canini F, Bonaz B. Importance du tonus vagal et de la vulnérabilité émotionnelle dans la maladie de Crohn et le SII: implications thérapeutiques. *Journées Francophone d'hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive.* Paris – 2013.

Pellissier et al. Impact of colitis on gene-related plasticity in rat frontal cortex: the link to stress levels. (données personnelles non publiées).

Pellissier S, Dantzer C, Mondillon L, Trocme C, Gauchez AS, Ducros V, Mathieu N, Toussaint B, Fournier A, Canini F, Bonaz B. Relationship between vagal tone, cortisol, 1 TNF-alpha, epinephrine and negative affects in Crohn's disease and Irritable Bowel Syndrome. *Plos One* 2014 (in press).

Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K, Fischler B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L, Pierik M, Hlavaty T, Van Assche G, Noman M, Rutgeerts P. The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22(2): 101-10.

Petrak F, Hardt J, Clement T, Börner N, Egle UT, Hoffmann SO. Impaired health-related quality of life in inflammatory bowel diseases: psychosocial impact and coping styles in a national German sample. *Scand J Gastroenterol.* 2001; 36(4): 375-82.

Piche T, Ducrotté P, Sabate JM, Coffin B, Zerbib F, Dapoigny M, Hua M, Marine-Barjoan E, Dainese R, Hébuterne X. Impact of functional bowel symptoms on quality of life and fatigue in quiescent Crohn disease and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22(6): 626-e174.

Pittig A, Arch JJ, Lam CWR, Craske MG. Heart rate and heart rate variability in panic, social anxiety, obsessive-compulsive, and generalized anxiety disorders at baseline and in response to relaxation and

hyperventilation. *International Journal of Psychophysiology* 87 (2013) 19–27

Porges SW. Orienting in a defensive world: Mammalian modification of our evolutionary heritage. A polyvagal theory. *Psychophysiology* 1995; 32: 59-65.

Porges SW. 1997. Emotion: an evolutionary by-product of the neural regulation of the autonomic nervous system. In: Carter CS, Kirkpatrick B, Lederhendler II (Eds), *The Integrative Neurobiology of Affiliation*, vol. 807. *Annals of the New York Academy of Sciences*, pp. 62–77.

Porges SW. 2001. The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *International Journal of Psychophysiology* 42, 123–146.

Porges SW. 2007. The polyvagal perspective. *Biological Psychology* 74, 116–143.

Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Broesen K, et al. The hypoalgesic effect of imipramine in different human experimental pain models. *Pain* 1995; 60: 287–93.

Prinsloo GE, Derman WE, Lambert MI, Laurie Rauch HG. The effect of a single session of short duration biofeedback-induced deep breathing on measures of heart rate variability during laboratory-induced cognitive stress: a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2013.

Raithel M, Schneider HT, Hahn EG. Effect of substance P on histamine secretion from gut mucosa in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:496–503.

Randich A, Gebhart GF. Vagal afferent modulation of nociception. *Brain Res Rev* 1992; 17:77–99

Ray BS, Neil CL. Abdominal visceral sensation in man, *Ann. Surg.* 126(1947)709-724

Reber SO, Obermeier F, Straub RH, Falk W, Neumann ID. Chronic intermittent psychosocial stress (social defeat/overcrowding) in mice increases the severity of an acute DSS-induced colitis and impairs regeneration. *Endocrinology*. 2006; 147(10): 4968-76.

Reiner R. Integrating a portable biofeedback device into clinical practice for patients with anxiety disorders: results of a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2008; 33(1): 55–61.

Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut*. 1973 Feb; 14(2):125-32.

Rosas-Ballina M, Ochani M, Parrish WR, et al. Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105 :11008-11013.

Rosas-Ballina M, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science*. 2011; 334:98–101.

Rosenberg M. 1965. *Society and the adolescent self-image*. Princeton, NJ : Princeton University Press.

Ruiz-Padial E, Vila J, Thayer JF. 2011. The effect of conscious and non-conscious presentation of biologically relevant emotion pictures on emotion modulated startle and phasic heart rate. *Int. J. Psychophysiol.* 79, 341–346.

Saito S, Watanabe K, Hashimoto E, (2009) Low serum BDNF and food intake regulation: a possible new explanation of the pathophysiology of eating disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 312–316.

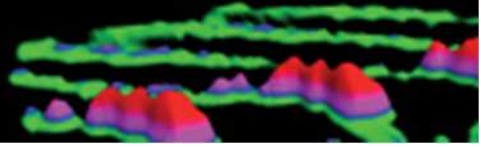
- Santos J, Saunders PR, Hanssen NP, et al. Corticotropin-releasing hormone mimics stress-induced colonic epithelial pathophysiology in the rat. *Am J Physiol* 1999; 277:G391-399
- Saper CB. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annu Rev Neurosci.* 2002;25:433-69.
- Sawynok J, Reid AR, Esser MJ. Peripheral antinociceptive action of amitriptyline in the rat formalin test: involvement of adenosine. *Pain* 1999; 80:45–55.
- Schweinhart P, Bushnell MC. Pain imaging in health and disease--how far have we come? *J Clin Invest.* 2010;120 (11):3788-97.
- Schott GD. Visceral afferents: Their contribution to ‘sympathetic dependent’ pain. *Brain* 1994;117:397–413
- Seifert FN, Schuberth R, De Col E, Peltz F, Nickel T, and Maihöfner C. Brain Activity During Sympathetic Response in Anticipation and Experience of Pain. *Human Brain Mapping* 2012
- Seminowicz DA, Mikulis DJ, Davis KD. Cognitive modulation of pain-related brain responses depends on behavioral strategy. *Pain.* 2004; 112(1-2): 48-58.
- Shalev I, Lerer E, Israel S, Uzefovsky F, Gritsenko I, Mankuta D, et al. BDNF Val66Met polymorphism is associated with HPA axis reactivity to psychological stress characterized by genotype and gender interactions. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 382-8.
- Simrén M, Axelsson J, Gillberg R, Abrahamsson H, Svedlund J, Björnsson ES. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(2): 389-96.
- Sorkin LS, Doom CM: Epineurial application of TNF elicits an acute mechanical hyperalgesia in the awake rat. *J Peripher Nerv Syst* 2000; 5:96–100. 84.
- Spaziani RM, Djuric V, Kamath MV, et al. A low resting vagal tone predicts response to acid perfusion in patients with esophageal symptoms. *Gastroenterology* 1996; 110: A762.
- Spaziani R, Bayati A, Redmond K, Bajaj H, Mazzadi S, Bienenstock J, Collins SM, Kamath MV. Vagal dysfunction in irritable bowel syndrome assessed by rectal distension and baroreceptor sensitivity. *Neurogastroenterol Motil.* 2008; 20(4): 336-42.
- Spetalen S, Sandvik L, Blomhoff S, Jacobsen MB. Autonomic function at rest and in response to emotional and rectal stimuli in women with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2008;53(6):1652-9.
- Taché Y, Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. *J Clin Invest.* 2007 Jan; 117 (1): 33-40
- Tang LY, Nabalamba A, Graff LA, Bernstein CN. A comparison of self-perceived health status in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome patients from a Canadian national population survey. *Can J Gastroenterol.* 2008; 22(5): 475-83.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, “Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use”, in *Circulation*, vol. 93 no. 5, March 1996, pp. 1043-1065.
- Thayer JF, Lane RD. 2000. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders* 61, 201–216.

- Thayer JF, Siegle GJ. 2002. Neurovisceral integration in cardiac and emotion regulation. *IEEE Engineering in Medicine and Biology* 21, 24–29.
- Thayer JF, Brosschot JF. 2005. Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology* 30, 1050–1058.
- Thayer JF, Hall M, Sollers JJ 3rd, Fischer JE. Alcohol use, urinary cortisol, and heart rate variability in apparently healthy men: Evidence for impaired inhibitory control of the HPA axis in heavy drinkers. *Int J Psychophysiol.* 2006 Mar; 59(3): 244-50.
- Thayer JF, Sternberg E. 2007. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1088, 361–372.
- Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36 (2012) 747–756
- Taylor CT, Keely SJ. The autonomic nervous system and inflammatory bowel disease. *Auton Neurosci.* 2007 30; 133(1):104-14.
- Tiller WA, McCraty R, Atkinson M. Cardiac coherence: a new, non invasive measure of autonomic nervous system order. *Altern Ther Health Med* 1996; 2: 52-65.
- Tracey KJ. *J Clin Invest* 117, 289–296 (2007)
- Tracey KJ. *Nat Rev Immunol* 9, 418–428 (2009)
- Tsuruoka M, Wang D, Tamaki J, Inoue T. Descending influence from the nucleus locus coeruleus/subcoeruleus on visceral nociceptive transmission in the rat spinal cord. *Neuroscience* 2010; 165: 1019-1024.
- Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* Mar 1 1998;31:593–601.
- Vallièrès EF, Vallerand RJ. Traduction et validation canadienne-française de l'échelle d'estime de soi de rosenberg. *International journal of psychology* 25 51990) 305-316
- Van Orshoven NP, Andriessse GI, van Schelven LJ, Smout AJ, Akkermans LM, Oey PL. Subtle involvement of the parasympathetic nervous system in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Auton Res.* 2006; 16(1):33-9.
- Vergnolle N. Postinflammatory visceral sensitivity and pain mechanisms. *Neurogastroenterol Motil.* 2008; 20 (Suppl 1):73–80.
- Verma-Gandhu M, Bercik P, Motomura Y, Verdu EF, Khan WI, Blennerhassett PA, Wang L, El-Sharkawy RT, Collins SM. CD4+ T-cell modulation of visceral nociception in mice. *Gastroenterology.* 2006; 130(6):1721-8.
- Vidlock EJ, Adeyemo M, Licudine A, et al. Childhood trauma is associated with hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137:1954-1962.
- Vinogradov S, Fisher M, Holland C, (2009) Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 66(6): 549–553.

- Wang H, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*. 2003; 421: 384–388.
- Weber CS, Thayer JF, Rudat M, Wirtz PH, Zimmermann-Viehoff F, Thomas A, Perschel FH, Arck PC, Deter HC. 2010. Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *Eur. J. Appl. Physiol.* 109, 201–211.
- Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, et al. Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98: 1187–92.
- Whorwell PJ. Behavioral therapy for IBS. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 6:148-149. 301.
- Willis Jr, WD. Anatomy and physiology of descending control of nociceptive responses of dorsal horn neurons: comprehensive review In: H.L. Fields and J.-M. Besson (Eds.), *Pain Modulation, Progress in Brain Research*, Vol. 77, Elsevier, New York, 1988, pp. 1-29.
- Wood SK, Woods JH. Corticotropin-releasing factor receptor-1: a therapeutic target for cardiac autonomic disturbances. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 1401–13
- Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983; 306(5944): 686–688.
- Woolf CJ. Long term alterations in the excitability of the flexion reflex produced by peripheral tissue injury in the chronic decerebrate rat. *Pain*. 1984; 18(4): 325–343.
- Woolf CJ, Wall PD. Relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. *J Neurosci*. 1986; 6(5): 1433–1442.
- Woolf CJ, Thompson SW, King AE. Prolonged primary afferent induced alterations in dorsal horn neurones, an intracellular analysis in vivo and in vitro. *J Physiol (Paris)*. 1988; 83(3): 255–266.
- Woolf CJ, King AE. Subthreshold components of the cutaneous mechano receptive fields of dorsal horn neurons in the rat lumbar spinal cord, *J. Neurophysiol*, 62(1989)
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000; 288(5472): 1765–1769.
- Woolf CJ. Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity. *Anesthesiology*. 2007; 106(4): 864–867.
- Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest*. 2010 Nov;120(11):3742-4. doi: 10.1172/JCI45178.
- Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 March ; 152(3 Suppl): S2–15.
- Xu Zhang, Bing Cao, Ni Yan, Jin Liu, Jun Wang, Vivian Oi Vian Tung, Ying Li. Vagus nerve stimulation modulates visceral pain-related affective memory. *Behavioural Brain Research* 236 (2013) 8–15
- Yang AC, Chen T-J, Tsai S-J. 2010 Val66Met Polymorphisme Alters Sympathovagal Balance in Healthy Subjects. *Am J Med Genet Part B* 153B : 1024-1030.

## PUBLICATION

# Neurogastroenterology & Motility



## The link between negative affect, vagal tone and visceral sensitivity in quiescent Crohn's disease

A. RUBIO,\* † ‡ § A. PELLISSIER,\* † § A. PICOT ¶ C. DANTZER § & B. BONA Z\* † ¶

\*INSERM, U836, Grenoble, France

† Univ. Grenoble Alpes, GIN, Grenoble, France

‡ CHU de Grenoble, Hôpital Couple Enfants, Grenoble, France

§ Univ. Savoie, Chambéry, France

¶ CHU de Grenoble, Hôpital Michallon, Clinique d'Hépatologie et Gastroentérologie, Grenoble, France

### Key messages

Herein, we demonstrate that patients with quiescent Crohn's disease (CD) and without concomitant features of IBS have a visceral hyposensitivity and that depressive symptomatology and autonomic dysfunction have a role in the modification of visceral perception in this population. We systematically evaluated the link between vagal tone (through heart rate variability and electrodermal reactivity), affect and visceral sensitivity (with rectal distensions to a discomfort threshold of 70% and the onset of pain) in 9 asymptomatic CD patients and 8 healthy controls. CD patients had i) higher scores of depressive symptomatology and anxiety, ii) reduced vagal tone, iii) decreased sympathetic reactivity to visceral stimulation and iv) a higher tolerance to rectal distension pressure with low sensitivity index scores.

*Article publié non diffusable en ligne. Voir : <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12373>*



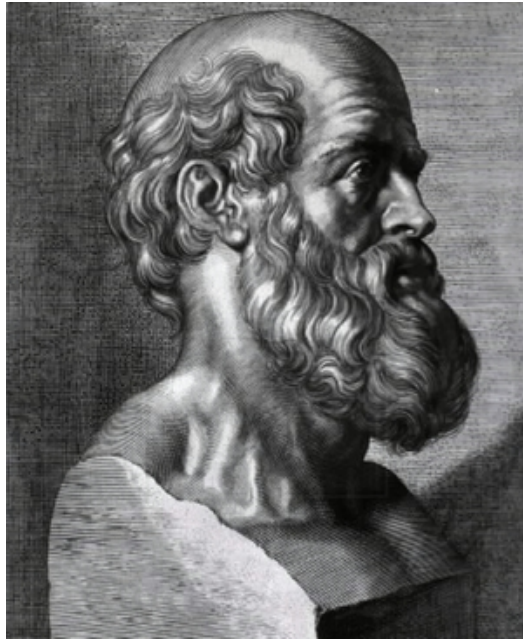








## SERMENT D'HIPPOCRATE



*En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

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

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*