



**HAL**  
open science

# Les particularités de perception et d'expression de la douleur chez les personnes atteintes de schizophrénie : revue de la littérature et cas cliniques

Laurène Ruspini

## ► To cite this version:

Laurène Ruspini. Les particularités de perception et d'expression de la douleur chez les personnes atteintes de schizophrénie : revue de la littérature et cas cliniques. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03434133

**HAL Id: dumas-03434133**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03434133>**

Submitted on 18 Nov 2021

**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.

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

**Diplôme d'Etat**

Par

**Laurène RUSPINI**

Née le 23/04/1993 à Saint-Avold

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/10/2021

**LES PARTICULARITES DE PERCEPTION ET D'EXPRESSION DE LA  
DOULEUR CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES DE  
SCHIZOPHRENIE :  
REVUE DE LA LITTERATURE ET CAS CLINIQUES**

PRESIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur Olivier GUILLIN

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Olivier GUILLIN

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Vincent LAUDENBACH

Monsieur le Professeur Éric VERIN

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition

Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne

Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>surnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine <b>SAULNIER</b>	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique

Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Soukaina <b>GUAOUA-ELJADDI</b>	Informatique
Mme Clémence <b>MEAUSOONE</b>	Toxicologie

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla <b>SALHI</b>	Pharmacognosie
------------------------	----------------



## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*CB - Centre Henri Becquerel  
Médecine Physique et de Réadaptation*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray CRMPR - Centre Régional de  
SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>22</b>
<b>I. LA SCHIZOPHRENIE : ELEMENTS HISTORIQUES ET DESCRIPTIONS CLINIQUES.....</b>	<b>24</b>
1. Eléments d’histoire de la psychiatrie.....	24
1.1. De la démence précoce au concept de schizophrénie .....	24
1.2. L’évolution de la schizophrénie dans la nosographie du XXème siècle.....	25
2. La sémiologie actuelle des schizophrénies.....	25
2.1. Les symptômes positifs .....	26
2.2. Les symptômes négatifs .....	27
2.3. Le syndrome de désorganisation.....	28
2.4. Les symptômes fréquemment associés .....	29
3. Les critères diagnostiques de la schizophrénie.....	30
3.1. Les critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-5 .....	30
3.2. Les critères diagnostiques de la schizophrénie selon la CIM 10.....	31
4. Les facteurs étiologiques connus dans le développement de la schizophrénie .....	32
4.1. Les facteurs génétiques .....	32
4.2. Les facteurs environnementaux.....	33
4.3. L’hypothèse neurodéveloppementale.....	34
5. Les principaux outils d’évaluation clinique des personnes atteintes de schizophrénie	
34	
5.1. La SANS et la SAPS .....	35
5.2. La PANSS .....	35
5.3. La BPRS.....	35
5.4. La SNS .....	35
5.5. L’échelle de Calgary .....	36

5.6.	Existe-t-il des échelles d'évaluation de la douleur spécifiques ?.....	36
<b>II. ÉVALUER ET PRENDRE EN CHARGE LA DOULEUR.....</b>		<b>36</b>
1.	Définition : qu'est-ce que la douleur ? .....	36
2.	La douleur aiguë et la douleur chronique : deux entités distinctes.....	38
3.	Les différents types de douleur et leur prise en charge .....	40
3.1	La douleur par excès de nociception .....	40
3.2	La douleur neuropathique.....	41
3.3	La douleur nociplastique .....	42
3.4	La classification actuelle des antalgiques.....	42
4.	Evaluer la douleur : les échelles cliniques de référence .....	43
4.1	Les échelles d'auto-évaluation.....	44
4.2	Les échelles d'hétéroévaluation .....	45
5.	L'apport des neurosciences dans l'évaluation de la douleur : vers une évaluation plus objective ?.....	46
<b>III. LES ASPECTS NEUROBIOLOGIQUES DE LA DOULEUR : QUELS LIENS AVEC LA SCHIZOPHRENIE ? .....</b>		<b>47</b>
1.	Physiologie de la douleur .....	47
1.1.	La neuromatrice de la douleur.....	47
1.2.	Les mécanismes excitateurs ou voies ascendantes de la douleur.....	49
1.3.	Les mécanismes inhibiteurs ou contrôle descendant de la douleur.....	53
1.4.	Le syndrome de sensibilisation centrale.....	55
1.5.	Les molécules qui diminuent la douleur .....	55
1.6.	Les modulations affectives et cognitives .....	57
2.	La physiopathologie de la schizophrénie.....	59
2.1.	L'hypothèse dopaminergique ou l'hypothèse « historique » .....	59
2.2.	L'hypothèse glutamatergique.....	61
3.	Quelles sont les implications de la physiopathologie de la schizophrénie dans la douleur ?.....	63

**IV. LES PARTICULARITES DE PERCEPTION ET D'EXPRESSION DE LA DOULEUR CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES DE SCHIZOPHRENIE : REVUE DE LA LITTERATURE .....64**

1. Objectifs.....64

2. Méthode.....64

2.1 Les sources d'information.....64

2.2 La sélection .....65

3. Résultats.....65

3.1. La réactivité à la douleur.....65

3.1. L'évaluation des mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur .....66

3.2. Les opiacés endogènes chez les personnes schizophrènes.....67

3.2. L'influence du traitement antipsychotique.....67

3.3. La composante affective de la douleur chez les personnes schizophrènes ....67

3.4. L'empathie pour la douleur d'autrui .....68

3.5. Données épidémiologiques de la douleur chronique chez les personnes schizophrènes.....68

4. Discussion.....69

**V. PRESENTATION DE CINQ CAS CLINIQUES DE PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRENIE AVEC SYMPTOMATOLOGIE DOULOUREUSE CHRONIQUE ..... 70**

A. OBJECTIFS ..... 70

B. MÉTHODE D'ÉVALUATION ..... 70

1. La population étudiée ..... 70

2. Le déroulement de l'évaluation ..... 70

C. CAS CLINIQUES ..... 72

1. Mme A. : patiente présentant des douleurs thoraco-lombaires chroniques post-chimiothérapie..... 72

2. M. F. : patient sous traitement de substitution aux opiacés présentant des douleurs chroniques des deux pieds d'origine post-traumatique .....	75
3. M. G : patient pris en charge pour douleurs neuropathiques dans un contexte de lésion médullaire traumatique .....	77
4. M. H. : patient présentant des douleurs musculosquelettiques chroniques .....	80
5. M. S. : patient présentant des gonalgies bilatérales d'origine dégénérative .....	83
<b>D. DISCUSSION</b> .....	<b>85</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>87</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>88</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>102</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>113</b>



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AAH** : Allocation Adulte Handicapé

**AMPA** :  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate

**ANI** : Analgesia Nociception Index

**BPRS** : Brief Psychiatric Rating Scale

**CETD** : Centre d'Évaluation et du Traitement de la Douleur

**CIDN** : Contrôles Inhibiteurs Diffus induits par des stimulations Nociceptives

**CIM** : Classification Internationale des Maladies

**CGRP** : Peptide lié au Gène de la Calcitonine

**CMP** : Centre Médico-Psychologique

**DN4** : Douleur Neuropathique en 4 questions

**DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**EEG** : Electroencéphalogramme

**EN** : Echelle numérique

**EVA** : Echelle visuelle analogique

**EVS** : Echelle verbale simple

**GABA** : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique

**IASP** : International Association for the Study of Pain

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**NMDA** : N-méthyl-D-aspartate

**NPSI** : Neuropathic Pain Symptom Inventory

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PANSS** : Positive And Negative Syndrom Scale

**QDSA** : Questionnaire Douleur Saint-Antoine

**RDP** : Réflexe de dilatation pupillaire

**RMN** : résonance magnétique nucléaire

**SANS** : Scale for Assessment of Negative Symptoms

**SAPS** : Scale for the Assessment of Positive Symptoms

**SFETD** : Société Française d'Étude et du Traitement de la Douleur

**SNS** : Self-evaluation of Negative Symptoms

**TENS** : Neurostimulation Electrique Transcutanée

**TEP-TDM** : Tomographie par Emission de Positons couplée à la Tomodensitométrie

**TRP** : Transient Receptor Potential

**TRPV1** : Transient Receptor Potential Vanilloïde 1

**UMD** : Unité pour Malades Difficiles

**VPL** : noyau ventro-postérolatéral (thalamus)

## **LISTE DES FIGURES**

<b><u>Figure 1</u></b> : Schématisation des divers facteurs impliqués dans la notion de douleur, d'après F. Boureau et J. F. Doubrère.....	37
<b><u>Figure 2</u></b> : Schématisation du modèle de la douleur selon J. Loeser.....	38
<b><u>Figure 3</u></b> : Illustration du modèle biopsychosocial de G-L. Engel.....	39
<b><u>Figure 4</u></b> : La neuromatrice de la douleur de R. Melzack.....	48
<b><u>Figure 5</u></b> : La neuromatrice de la douleur, d'après D.D. Price.....	49
<b><u>Figure 6</u></b> : Les voies ascendantes de la douleur d'après N. Dafny.....	52
<b><u>Figure 7</u></b> : Le relai synaptique de la corne dorsale d'après N. Dafny.....	53
<b><u>Figure 8</u></b> : Les voies dopaminergiques d'après S-M. Stahl.....	60
<b><u>Figure 9</u></b> : Les réseaux glutamatergiques cérébraux d'après S-M. Stahl.....	62

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b><u>Tableau 1</u></b> : Classification des antalgiques d'après D. Lussier et P. Beaulieu.....	43
---	----

## **LISTE DES ANNEXES**

<b><u>Annexe 1</u></b> : Questionnaire d'évaluation de la douleur (selon HAS 1999).....	102
<b><u>Annexe 2</u></b> : Questionnaire Douleur Saint-Antoine (QDSA).....	106
<b><u>Annexe 3</u></b> : La Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4).....	107
<b><u>Annexe 4</u></b> : Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) .....	108
<b><u>Annexe 5</u></b> : Self Evaluation of Negative Symptoms (SNS).....	110
<b><u>Annexe 6</u></b> : Echelle de Calgary.....	112

## INTRODUCTION

La schizophrénie est un trouble mental complexe, hétérogène et multifactoriel d'évolution chronique, qui touche en moyenne 1% de la population (1), soit environ 600 000 personnes en France (2). Ce trouble compte parmi les vingt principales causes de handicap dans le monde (3) et représente 1.6% des dépenses de santé (4). L'espérance de vie des personnes atteintes de schizophrénie est réduite de vingt ans comparée à celle de la population générale (5,6). Cette mortalité prématurée peut être mise en lien avec les fréquentes comorbidités cardiovasculaires (7), le diabète, mais également des comorbidités respiratoires, ou encore infectieuses (8). De nombreuses études retrouvent aussi chez ces personnes une mortalité supérieure à la population générale par cancer du sein ou par cancer pulmonaire (9).

Parmi les explications à cette morbi-mortalité, nous soulignons un accès réduit aux soins « somatiques » chez ces personnes, induisant des retards diagnostiques (10) donc des prises en charge plus tardives (11). En conséquence, les hospitalisations sont plus fréquentes, notamment pour des motifs évitables et pour des pathologies plus sévères (12). Les causes de ces retards sont multiples et incluent des facteurs liés aux soignants (manque de temps, défaut de sensibilisation ou de formation à la pathologie mentale), à l'organisation du système de soins qui sépare soins somatiques et soins psychiatriques, mais également liés au patient (relation complexe avec le corps, désorganisation de la pensée et du discours, mode de vie, perte d'autonomie).

Un autre facteur de retard ou d'absence de recours aux soins a été perçu par de nombreux auteurs : les personnes dites « psychotiques » rencontreraient des difficultés à exprimer ou à percevoir la douleur. De nombreuses études de cas publiées dès les années 1950 font état de cas d'infarctus du myocarde majoritairement indolores (13) (jusqu'à 82.5% à la phase initiale et 67.5% à 24 heures) ou de pathologies nécessitant une prise en charge chirurgicale urgente telles que la perforation d'ulcère gastro-duodéal (14), l'appendicite aiguë et la fracture du col du fémur qui sont associées à une moindre plainte douloureuse apparente (15). De la même manière, il a été observé que certains patients présentaient une hypoalgésie supposée lors de situations habituellement douloureuses d'origine accidentelle, et pouvaient même s'auto infliger des lésions corporelles. Nous notons par exemple, parmi les cas cliniques publiés, de nombreuses brûlures ou plaies à l'arme blanche auto-infligées, mais également des lésions plus sévères et mutilantes avec des plaies profondes et la persistance de corps étrangers découverts a posteriori (16,17). À cela s'ajoutent entre autres des cas d'amputation ou d'énucléation volontaire (18).

Ce phénomène d'hypoalgésie est néanmoins décelé bien plus tôt par certains auteurs exerçant au sein des établissements de soins psychiatriques, alimentant même les premières descriptions cliniques et les premières hypothèses physiopathologiques de la schizophrénie. En 1911, le psychiatre suisse Eugen Bleuler, connu pour avoir introduit le terme de schizophrénie, relève en effet chez ses patients, en page 304 du traité *Dementia Praecox ou le Groupe des Schizophrénies* (19), « une analgésie fréquente » et constate qu'« ils vivent dans un monde

imaginaire à partir de leurs troubles sensoriels ». Nous pouvons pareillement citer, plus précocement encore, sur des observations similaires, le médecin aliéniste français Philippe Pinel qui écrit en 1801 dans son *Traité Médico-Philosophique sur l'Aliénation Mentale* : « La folie, par tout ce qu'elle peut comporter de férocité animale préserve l'homme des dangers de la maladie ; elle le fait accéder à une invulnérabilité semblable à celle que la nature, dans la prévoyance, a ménagée aux animaux. ».

Les observations cliniques conduisent progressivement, durant la première moitié du XXème siècle, au dogme de « l'insensibilité à la douleur » du schizophrène, qui correspondrait à un défaut supposé de la perception douloureuse. Une deuxième hypothèse naît en 1945 grâce à l'apport nouveau des neurosciences dans la physiopathologie de la schizophrénie. Le psychiatre italien Silvano Arieti émet alors l'hypothèse d'un « défaut d'expression douloureuse » sur la mise en évidence de troubles cognitifs associés à la pathologie (20).

Depuis, les connaissances de la physiopathologie de la schizophrénie, si celle-ci n'est pas totalement élucidée, évoluent peu à peu, notamment concernant ses aspects neurobiologiques. L'objet de cette thèse sera celui de préciser les particularités de perception et d'expression de la douleur des personnes atteintes de schizophrénie, au regard des connaissances actuelles. Dans une première partie, nous dégagerons les différents modèles successifs de la schizophrénie en psychiatrie et les caractéristiques cliniques de la maladie. Dans un deuxième temps, nous aborderons la douleur dans ses différentes composantes. Nous relèverons les difficultés d'évaluation et de prise en charge de la douleur dans notre pratique clinique quotidienne. Nous préciserons dans une troisième partie la physiopathologie de ces deux entités cliniques et les altérations théoriques des voies douloureuses dans la schizophrénie. Une quatrième partie consiste en une revue de la littérature explorant la perception et l'expression de la douleur chez les patients schizophrènes. Enfin, nous discuterons de plusieurs cas de patients schizophrènes pris en charge au Centre Hospitalier du Rouvray présentant une symptomatologie douloureuse d'évolution chronique.

# I. LA SCHIZOPHRENIE : ELEMENTS HISTORIQUES ET DESCRIPTIONS CLINIQUES

## 1. Eléments d'histoire de la psychiatrie

### 1.1. De la démence précoce au concept de schizophrénie

Le concept de schizophrénie émerge au XIX<sup>ème</sup> siècle et apparaît initialement sous l'appellation de « démence précoce ». Il s'agit donc d'une notion récente, contrairement aux troubles de l'humeur qui avaient été décrits dès l'Antiquité.

Les premières descriptions notables de ce qui sera nommé schizophrénie sont rapportées par le psychiatre français Bénédicte Augustin Morel (1809 – 1873), exerçant à l'Asile de Saint-Yon à Rouen. Il détaille ainsi, dans son *Traité des Maladies Mentales* (21) en 1860, en page 566, le cas d'un jeune garçon de 14 ans devenu « sombre et taciturne », qui montre de la haine envers son père et l'envie de le tuer. Ce garçon perd plus tard ses facultés intellectuelles brillantes et tombe finalement dans une sorte de torpeur, d'immobilisme. Morel sera aussi l'auteur de la *Théorie de la Dégénérescence* (22) avançant l'idée d'un caractère héréditaire des maladies mentales.

C'est l'allemand Emil Kraepelin (1856-1926), qui affinera la nosographie psychiatrique et différenciera dans son *Traité de Psychiatrie* (23) la « Démence précoce » des autres formes de maladies mentales, du fait de son mauvais pronostic évolutif. Ainsi, en 1898, il expose trois variations différentes de la pathologie : la première est l'hébéphrénie (du grec « hébé » : l'adolescence, et « phrên » : l'esprit) qui qualifie une intense désagrégation de la personnalité ; la deuxième est la forme la plus grave : la catatonie. La troisième est la forme paranoïde, qui s'exprime principalement par des hallucinations.

En 1911, Eugen Bleuler (1857-1939) récusera le terme de démence précoce pour introduire celui de schizophrénie. Cette dénomination fait allusion, comme l'indique son étymologie grecque, à la notion de fragmentation de l'esprit. Dans *Dementia Praecox ou le Groupe des Schizophrénies* (19), Bleuler expose cinq symptômes de la schizophrénie : le trouble de l'association des idées, le trouble de l'affectivité (comprenant une possible analgésie), la perte de contact avec la réalité, l'autisme (qui désigne alors un repli extrême sur soi-même) et le syndrome dissociatif décrit par Pierre Janet en 1886. La pathologie est représentée comme hétérogène avec des étiologies organiques diverses. En effet, selon Bleuler, la schizophrénie s'inscrit dans un processus initial biologique, « l'altération des fonctions associatives » à l'origine de symptômes primaires qui sont des symptômes cognitifs (difficulté de compréhension, lenteur de l'idéation, blocage de la pensée). Des symptômes secondaires apparaîtraient comme une réaction à la souffrance induite par les premiers, à leur charge affective. Il écrit ainsi en page 372 : « la symptomatologie qui nous saute aux yeux n'est sûrement en partie (et peut être globalement) rien d'autre que l'expression d'une tentative plus ou moins ratée de sortir d'une situation insupportable. ».

L'introduction de la pensée de Bleuler en France passera principalement par un élève de ce dernier, Eugène Minkowski (1885-1972) (24), et par le psychiatre Henri Ey (1900-1977) (25), qui seront auteurs de plusieurs ouvrages consacrés à la schizophrénie.

## 1.2. L'évolution de la schizophrénie dans la nosographie du XXème siècle

En 1950, Kurt Schneider (1887-1967) reprend les travaux d'Emil Kraepelin et hiérarchise les symptômes de la schizophrénie selon leur impact sur le diagnostic. Il dégage ainsi, dans sa *Psychopathologie clinique* (26), des symptômes dits de « premier rang » et de « deuxième rang ». Les symptômes de premier rang sont désignés comme les plus spécifiques de la maladie et permettent de distinguer le vécu du schizophrène de celui de l'homme non malade. La présence de l'un d'entre eux suffit à poser le diagnostic. Ils se composent de l'écho de la pensée, des hallucinations acoustico-verbales sous différentes formes dont : les voix communiquant entre elles, les voix commentant les actes et pensées, les vols de la pensée, les expériences d'influence corporelle et psychique. En l'absence de ces signes, l'addition de plusieurs symptômes de second rang tels que les troubles de la perception, les intuitions délirantes, la perplexité ou l'appauvrissement des affects, ainsi que les troubles de l'humeur permettent de conclure à un diagnostic de schizophrénie. Cette classification de Schneider a exercé une grande influence sur les classifications du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* ou DSM (27).

Les troubles schizophréniques ne seront finalement intégrés qu'à la troisième version du DSM, ouvrage de référence publié par l'Association américaine de psychiatrie. Cette troisième version parue en 1980 marque une rupture avec les versions antérieures parues en 1952 et en 1968 en s'écartant des théories psychanalytiques. Elle se repose sur un modèle biomédical, plus objectif, et a pour but d'homogénéiser les diagnostics au maximum pour la pratique clinique et la recherche.

Dans le DSM-3, la schizophrénie se différencie définitivement des autres troubles délirants (28). La définition comprend alors l'ensemble des éléments cliniques décrits par les auteurs précédemment cités, avec une apparition progressive (avec symptômes pré-morbides) et précoce (avant 45 ans). La rupture avec l'état antérieur et le critère de durée d'évolution de plus de six mois sont aussi des critères qui existent toujours aujourd'hui. La définition inclut par ailleurs plusieurs formes présumées de la maladie, à savoir les formes désorganisée ou hébéphrénique, catatonique, paranoïde, indifférenciée et résiduelle.

## 2. La sémiologie actuelle des schizophrénies

Si la schizophrénie se caractérise par une grande hétérogénéité des signes cliniques, nous pouvons néanmoins distinguer trois catégories principales de symptômes : les symptômes positifs, les symptômes négatifs et les symptômes de désorganisation (29). S'y ajoutent fréquemment des altérations significatives des fonctions cognitives ou encore des symptômes



thymiques. L'expression de chaque symptôme varie d'un patient à un autre, ainsi que ses conséquences, notamment sur le plan social.

Classiquement, les premiers symptômes de la maladie apparaissent à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, soit en moyenne entre 15 et 30 ans. Ils se manifestent habituellement plus précocement chez l'homme que chez la femme. La présence de symptômes positifs bruyants permet un diagnostic précoce. Au contraire, une prédominance des symptômes négatifs, pouvant être assimilés à des symptômes dépressifs, peut retarder le diagnostic et aggraver le pronostic (30). Ce sont pourtant ces symptômes négatifs qui sont généralement les premiers à apparaître, pouvant précéder de plusieurs années les premiers symptômes positifs : c'est la phase prodromique.

La majorité des patients atteints de schizophrénie sont anosognosiques, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas conscience de leurs troubles (31). Ce symptôme les rend ainsi réticents à une prise en charge adaptée à leur pathologie.

### 2.1. Les symptômes positifs

La symptomatologie dite « positive » reflète par définition un excès de fonctionnement par rapport à la normale. Elle correspond aux idées délirantes et aux hallucinations.

Les idées délirantes sont des perturbations du contenu de la pensée induisant une altération du contact avec la réalité. Le délire est défini dans le DSM-5 (32) comme « une croyance erronée fondée sur une déduction incorrecte concernant la réalité extérieure, fermement soutenue en dépit de l'opinion très généralement partagée et de tout ce qui constitue une preuve incontestable et évidente du contraire ». Les idées délirantes font donc l'objet d'une conviction inébranlable et inaccessible au raisonnement. Cliniquement, elles sont décrites par leurs thèmes, leurs mécanismes, et leur structure ou systématisation.

La prévalence des idées délirantes dans la schizophrénie est importante, estimée à plus de 90%. Dans la grande majorité des cas, elles sont de thèmes et mécanismes multiples, et dites non systématisées, soit floues et illogiques, non congruentes à l'humeur. L'adhésion (degré de conviction) du patient à ces idées est variable mais généralement élevée, voire totale. Enfin, il convient d'en évaluer le retentissement émotionnel et comportemental afin d'apprécier le risque suicidaire, le niveau d'anxiété ou encore le risque de passage à l'acte auto ou hétéro-agressif.

Les hallucinations sont définies comme des perceptions sans objet, et concernent au moins 75% des patients en phase aiguë. Elles persistent parfois de manière chronique. Ces hallucinations peuvent être d'origine psychosensorielle et ainsi toucher tous les sens. Les plus fréquentes sont les hallucinations auditives qui affectent la moitié des patients. Il s'agit alors de sons simples ou la plupart du temps d'hallucinations acoustico-verbales qui sont des voix bien perçues par le patient et localisées dans l'espace. Elles peuvent mener à l'apparition d'un

« syndrome d'influence », le sujet ressentant alors sa volonté dominée et dirigée à distance par les hallucinations.

Les hallucinations intrapsychiques correspondent quant à elles à des phénomènes issus de la propre pensée du patient sans manifestation sensorielle. C'est la pensée du patient qui prend la forme d'hallucinations décrites comme des « voix intérieures » et interprétées comme étrangères, avec une sensation de pensées imposées et de perte de l'intimité psychique. Est assimilé aux hallucinations intrapsychiques le phénomène « d'écho de la pensée », dans lequel le sujet entend ses propres pensées répétées telles un écho par ses voix. Ce phénomène peut s'intégrer à un « automatisme mental » lorsque les hallucinations intrapsychiques sont l'objet d'une sensation de vol et de devinement de la pensée, d'écho, de commentaires des actes et de la pensée.

Les symptômes positifs sont ceux qui répondent le plus favorablement aux traitements pharmacologiques de référence : les antipsychotiques.

## 2.2. Les symptômes négatifs

Les symptômes négatifs sont ceux qui traduisent une réduction des fonctions normales, un appauvrissement de la vie psychique.

Sur le plan affectif, il existe un émoussement des affects, qui comprend deux composantes : émotionnelle et expressive. Le sujet peut alors présenter un appauvrissement des émotions face aux situations rencontrées dans son quotidien, et pouvant aller jusqu'à l'anhédonie (perte de la capacité à éprouver du plaisir). La réaction semble indifférente ou distante face aux réflexions, à l'entourage, aux motivations ou aux buts poursuivis, donnant l'impression d'être détachée, indifférente. La mimique est peu expressive, avec peu de mouvements faciaux, un regard qui reste fixe. De même, l'intonation de la voix est peu modulée, voire monocorde, et le volume sonore peut être diminué.

Au niveau cognitif, peut être identifiée une alogie ou pauvreté du discours. Le discours est non spontané, les réponses sont brèves et évasives.

Nous retrouvons parmi les symptômes négatifs sur le plan comportemental le retrait social, l'aboulie et l'apragmatisme. L'aboulie correspond à une diminution de la volonté et de la motivation, ainsi qu'une indécision conduisant à une incapacité à mettre en œuvre et à maintenir l'action. L'apragmatisme est quant à lui à l'absence de planification et d'initiation des actions. Le patient reste alors clinophile, parfois au point de négliger son hygiène jusqu'à l'incurie.

Ces symptômes négatifs sont considérés comme « primaires » lorsqu'ils expriment directement le processus pathologique de la schizophrénie. Ils sont dits « secondaires »

lorsqu'ils sont désignés majoritairement comme les conséquences d'autres symptômes. Par exemple, une activité hallucinatoire riche impacte les relations interpersonnelles à l'origine d'un repli social. Ils sont régulièrement majorés du fait des effets indésirables de certains traitements comme les antipsychotiques de première génération.

Les symptômes négatifs évoluent au long cours et ont tendance à s'accroître au fil des années. Ils sont également les plus difficiles à traiter. Leurs conséquences fonctionnelles sont péjoratives, notamment sur le plan socio-économique. Les capacités d'action et d'investissement du sujet étant réduites et les interactions sociales fortement diminuées, celui-ci présente d'importantes difficultés dans les domaines de l'apprentissage et de l'activité professionnelle, ce qui renforce son handicap.

### 2.3. Le syndrome de désorganisation

Auparavant appelé syndrome de dissociation, le syndrome de désorganisation correspond à la perte de l'unité psychique entre idées, affectivité et attitudes. Il est marqué par des manifestations affectant cognitions, émotions et comportements.

Les manifestations cognitives comprennent l'altération du cours de la pensée, des altérations du langage et de la logique.

L'altération du cours de la pensée se traduit cliniquement par un discours diffluent, sans idée directrice, décousu, voire hermétique. Le discours peut être interrompu par des barrages (interruption brusque au milieu d'une phrase) qui sous-tend une interruption de la pensée, ou par un fading (ralentissement du discours et réduction du volume sonore), témoin d'un appauvrissement progressif de la pensée.

La modification de la logique se caractérise par un raisonnement paralogique, s'appuyant sur des intuitions, des analogies. Le sujet peut présenter un rationalisme morbide (déductions incompréhensibles) et une absence de capacité d'abstraction avec une interprétation systématique des propos au premier degré.

L'évaluation du langage peut relever un maniérisme plus ou moins marqué (utilisation par exemple d'un vocabulaire précieux), la présence de néologismes (invention de mots) ou de paralogismes (nouveau sens donné à des mots existants). Au maximum, le discours est incompréhensible pour autrui : c'est la schizophasie.

Les manifestations affectives peuvent être l'expression d'affects et mimiques inadaptés à la situation en cours, par exemple des sourires inadaptés ou rires immotivés, reflets de la discordance entre le discours et les affects. Il existe aussi, de la même manière, une ambivalence affective qui correspond à la coexistence de sentiments contradictoires.

Enfin, la désorganisation comportementale est l'absence de relation entre les pensées, la gestuelle, le comportement. Nous notons alors un maniérisme gestuel, ou des parakinésies (décharges motrices imprévisibles).

Le syndrome catatonique a longtemps été associé à la désorganisation comportementale de la schizophrénie. La catatonie est un syndrome psychomoteur qui inclut la catalepsie (flexibilité cirreuse des membres, maintien des attitudes imposées), le négativisme (attitude de résistance, voire d'opposition active allant jusqu'au refus alimentaire), une altération des fonctions neurovégétatives, la réapparition de réflexes archaïques (grasping), et des troubles du comportement dont des stéréotypies, une écholalie (répétition involontaire de mots ou fins de phrases de l'interlocuteur), et une échopraxie (imitation involontaire de gestes de l'interlocuteur). Après plusieurs décennies de recherche clinique et pharmacologique, il a été démontré que ce syndrome est en réalité transnosographique (33). En psychiatrie, le syndrome catatonique est plus fréquent dans les troubles de l'humeur, généralement sévères, que dans la schizophrénie, excepté chez l'enfant. Jusqu'à 20% des catatonies ont une origine non psychiatrique. Les causes organiques les plus fréquentes sont les encéphalites, certaines pathologies neuroinflammatoires, métaboliques ou endocrinologiques. Il est essentiel de souligner que ce syndrome nécessite une prise en charge spécifique par benzodiazépines, notamment le Lorazepam, par électroconvulsivothérapie et par le traitement de sa cause. La mortalité reste importante, jusqu'à 30% des patients, d'où l'intérêt d'en reconnaître rapidement les signes cliniques.

#### 2.4. Les symptômes fréquemment associés

Parmi les autres symptômes couramment associés à la schizophrénie, les altérations cognitives sont fréquentes et précoces (34). Elles touchent effectivement entre 70 et 80% des patients et sont souvent sévères. Les domaines reconnus comme les plus altérés sont les fonctions exécutives, l'attention, la vitesse de traitement de l'information. La mémoire épisodique verbale peut aussi être significativement touchée, ainsi que les cognitions sociales (35). Ces troubles neurocognitifs ont évidemment un fort impact fonctionnel, d'autant que la plupart des patients ne discernent pas l'étendue de leurs difficultés.

Enfin, des symptômes thymiques (ou troubles de l'humeur) et anxieux sont régulièrement présents, et restent sous diagnostiqués. Chacun des troubles affectifs et anxieux peuvent coexister avec ceux de la schizophrénie, notamment les épisodes dépressifs ou les épisodes maniaques. Lorsque des troubles de l'humeur sont systématiquement associés aux épisodes psychotiques ou aux symptômes résiduels, nous parlons alors de schizophrénie dysthymique ou de trouble schizo-affectif.

### **3. Les critères diagnostiques de la schizophrénie**

Le diagnostic de schizophrénie repose exclusivement sur l'évaluation clinique. Il n'existe pas à ce jour de marqueurs biologiques de la schizophrénie, qu'ils soient génétiques, biochimiques ou morphologiques. La réalisation du diagnostic se réfère donc actuellement à une association de symptômes décrits dans les classifications internationales : la 10ème édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM 10), et la 5ème édition du Manuel Diagnostique et Statistiques des troubles mentaux (DSM-5).

#### **3.1. Les critères diagnostiques de la schizophrénie selon le DSM-5**

Le DSM-5 est publié par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA). Il est spécifique aux maladies mentales. Le diagnostic de schizophrénie y repose sur les critères suivants (32) :

- **Critère A** : Deux ou plus des symptômes suivants sont présents pendant une partie significative du temps sur une période d'un mois. Au moins l'un des symptômes doit être 1, 2 ou 3 :
  1. Idées délirantes
  2. Hallucinations
  3. Discours désorganisé (coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)
  4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
  5. Symptômes négatifs (réduction de l'expression émotionnelle, aboulie)
- **Critère B** : Pendant une partie significative du temps depuis la survenue du trouble, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou dans l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).
- **Critère C** : Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes qui répondent au critère A, et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques et résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurants dans le critère A présents sous une forme atténuée.
- **Critère D** : Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit parce qu'aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active, soit parce

que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, ils ne l'ont été que pour une faible proportion de la durée des périodes actives et résiduelles.

- **Critère E** : La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (une drogue ou un médicament) ou d'une affection médicale.
- **Critère F** : En cas d'antécédents d'un trouble du spectre autistique ou d'un trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est établi que si les idées délirantes ou les hallucinations sont prononcées et sont présentes avec les autres symptômes requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois

### 3.2. Les critères diagnostiques de la schizophrénie selon la CIM 10

La CIM-10 est publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cette classification essentiellement statistique a pour but l'analyse, l'interprétation et la comparaison des données de mortalité et de morbidité recueillies sur le plan international. La CIM-10 permet de transposer les diagnostics de maladies en codes alphanumériques, utilisés dans la recherche et particulièrement l'épidémiologie, la gestion sanitaire ou à des fins cliniques.

Dans cette classification, le diagnostic est codé F20, et repose sur ces critères (36):

- Présence de symptômes caractéristiques avec au minimum un critère numéroté de 1 à 4, ou 2 critères numérotés de 5 à 8, pendant au moins 1 mois, ou le critère 9 pendant au moins 12 mois :

1. Écho de la pensée, pensées imposées ou vol de la pensée, divulgation de la pensée.
2. Idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements corporels ou à des pensées, actions ou sensations spécifiques, ou perception délirante.
3. Hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui ou autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'une partie du corps.
4. Autres idées délirantes persistantes, culturellement inadéquates ou invraisemblables, concernant par exemple l'identité religieuse ou politique ou des pouvoirs surhumains (être capable de contrôler le temps, ou de communiquer avec des extraterrestres, etc.).
5. Hallucinations persistantes de n'importe quel type, accompagnées soit d'idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées, sans contenu affectif évident, soit d'idées surinvesties persistantes, ou hallucinations survenant quotidiennement pendant des semaines ou des mois d'affilée.

6. Interruptions ou altération par interpolations du cours de la pensée. Rendant le discours incohérent et hors de propos, ou néologismes.

7. Comportement catatonique : excitation, posture catatonique, flexibilité cireuse, négativisme, mutisme ou stupeur.

8. Symptômes négatifs : apathie importante, pauvreté du discours, émoussement affectif ou réponses affectives inadéquates (ces symptômes sont généralement responsables d'un retrait social et d'une altération des performances sociales). Il doit être clairement établi que ces symptômes ne sont pas dus à une dépression ou à un traitement antipsychotique.

9. Modification globale, persistante et significative de certains aspects du comportement, se manifestant par une perte d'intérêt, un comportement sans but, une inactivité, une attitude centrée sur soi-même, et un retrait social.

- Critères d'exclusion :

1. Symptômes dépressifs ou maniaques au premier plan, à moins d'être certain que les symptômes schizophréniques précédaient les troubles de l'humeur ou symptômes affectifs d'importance à peu près égale aux symptômes schizophréniques et se développant simultanément : trouble schizo-affectif (F25).

2. Atteinte cérébrale manifeste ou apparaissant au cours d'une épilepsie (F06.2).

3. Intoxication ou un sevrage à une substance psychoactive (F1x.5)

#### **4. Les facteurs étiologiques connus dans le développement de la schizophrénie**

L'un des objectifs actuels des études portant sur la schizophrénie est de mettre en lumière les différents liens entre le diagnostic, établi par une observation clinique, des altérations de certains circuits neuronaux, et la cause de ces altérations. Or, si la pathologie se présente comme hétérogène avec des présentations cliniques diverses, les facteurs étiologiques sont également complexes et multiples. Ainsi, les causes de développement de la maladie ne sont pas totalement connues (1,37).

##### 4.1. Les facteurs génétiques

Depuis le développement progressif du domaine de la génétique, naissant pendant la deuxième moitié du XXème siècle, de nombreuses études familiales ont été réalisées et ont mis rapidement en évidence un rôle de l'hérédité dans l'apparition des troubles.

Morel, auteur de la *Théorie de la Dégénérescence* publiée en 1857, est considéré comme un précurseur concernant les études étiologiques sur les maladies mentales. Sa théorie, qui s'est largement répandue au début du XX<sup>ème</sup> siècle (22), suppose un caractère héréditaire des pathologies mentales et addictives. Il énonce l'hypothèse d'un système nerveux soumis à de constantes influences de l'environnement, de facteurs sociaux, moraux et familiaux. Certaines de ces influences sont décrites comme des agressions et seraient à l'origine de lésions cérébrales, elles-mêmes à l'origine des troubles mentaux. Ces lésions seraient transmises aux générations suivantes jusqu'à créer des êtres « inaptes à la survie » aboutissant à l'extinction de la lignée.

Aujourd'hui, les études d'agrégation familiale ou les études d'adoption de jumeaux convergent vers un rôle des facteurs génétiques dans l'incidence de la schizophrénie. Il existerait ainsi deux types de prédispositions génétiques à la pathologie. Plusieurs gènes seraient suspects, en cas de mutation ponctuelle, d'exposer à un surrisque de développer la maladie. Nous citerons par exemple parmi les mutations concernées le syndrome de délétion 22q11.2 ou syndrome de DiGeorge (38), responsable également de retards mentaux, de déficits immunitaires et de malformations cardiaques. Le deuxième type de prédisposition est celui sous-tendu par un polymorphisme génétique, impliquant des gènes du système immunitaire (comme l'IL1B, l'IL6, le TNF alpha etc.) et des neurotransmetteurs glutamatergiques impliqués dans la plasticité neuronale (39) ; à l'origine d'une augmentation de la vulnérabilité aux facteurs de risque environnementaux.

En 2020, nous comptons plus de cent-cinquante variations nucléotidiques communes associées à la schizophrénie, déterminées grâce aux explorations génétiques par études d'association pangénomique (40). Ces études cherchent à déterminer les associations entre les polymorphismes nucléotidiques et des phénotypes pathologiques. L'un des polymorphismes les plus reconnus concerne la région du complexe majeur d'histocompatibilité sur le chromosome 6, particulièrement impliqué dans la polyarthrite rhumatoïde. Il existerait ainsi une corrélation génétique inverse entre schizophrénie et polyarthrite rhumatoïde, soutenue par la faible prévalence de cette pathologie auto-immune chez les personnes schizophrènes (41).

Il est estimé aujourd'hui que près de 10% de la population serait porteuse d'un ou de plusieurs facteurs génétiques de vulnérabilité à la schizophrénie.

#### 4.2. Les facteurs environnementaux

L'impact des facteurs environnementaux dans la schizophrénie est encore indéterminé. Certains d'entre eux semblent influencer le neurodéveloppement de manière précoce, par exemple durant la période prénatale. La présence d'une incompatibilité de Rhésus, les infections virales dont grippales pendant la grossesse (via la production d'interleukine 8), la prééclampsie ou les stress intenses maternels feraient partie de ces facteurs.

D'autres facteurs de risque plus tardifs ont été identifiés, d'ordre sociologique (milieu urbain, isolement social, immigration, maltraitance et traumatismes, instabilité familiale) ou d'ordre



toxique comme la consommation de substances psychoactives. Parmi ces substances, le cannabis est régulièrement cité parmi les potentiels facteurs précipitant le déclenchement des troubles, notamment chez les consommateurs réguliers de moins de 18ans (42). Les facteurs de risque environnementaux interagissent ainsi avec le génotype, à l'origine de variations épigénétiques (43).

#### 4.3. L'hypothèse neurodéveloppementale

De nombreux arguments vont actuellement dans le sens d'une participation neurodéveloppementale au développement de la schizophrénie. En effet, la découverte des facteurs environnementaux imputés aux périodes prénatale ou périnatale, ou encore l'apparition des premiers symptômes durant l'adolescence laissent supposer l'existence d'une fragilité neurodéveloppementale chez les futurs patients schizophrènes. Ces facteurs sont environnementaux, génétiques, et immunologiques. Des études portant sur la présence de signes cliniques d'immaturation neurologique et de dysmorphies mineures, d'anomalies cognitives précoces, ou d'anomalies structurelles cérébrales présentes dès le début des troubles soutiennent l'hypothèse d'un état de vulnérabilité développementale prédisposant au déclenchement de la maladie (44).

Nous pouvons préciser, dans des mécanismes neurodéveloppementaux suspectés, la théorie d'une anomalie de l'élagage synaptique. L'élagage synaptique est un processus physiologique se produisant essentiellement dans l'enfance et à la puberté. Il a pour objectif une élimination sélective des synapses (connexions interneuronales) devenues obsolètes ou déficientes, et joue donc un rôle de régulation dans l'apprentissage et le développement cognitif. En 1982, Feinberg soulève ainsi l'hypothèse d'un excès d'élagage synaptique prédisposant à la maladie (45).

### **5. Les principaux outils d'évaluation clinique des personnes atteintes de schizophrénie**

Si aucune échelle d'évaluation clinique ne permet de poser le diagnostic de schizophrénie, il existe des outils permettant de mesurer l'intensité des principaux symptômes et leur évolution au cours de la prise en charge des patients. Sont employés des instruments d'évaluation globale, et des instruments plus spécifiques d'une dimension de la pathologie. Ces échelles cliniques sont développées suivant une méthode standardisée reproductible, et sont validées cliniquement.

Concernant les altérations cognitives et leur impact sur l'autonomie, celles-ci doivent être évaluées périodiquement par un bilan pluridisciplinaire incluant une évaluation neuropsychologique et un bilan d'ergothérapie.

### 5.1. La SANS et la SAPS

La SANS (The Scale for the Assessment of negative Symptoms) et la SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) sont deux hétéro-questionnaires complémentaires validées par Nancy Adreassen en 1982 dans l'évaluation de la sévérité des troubles dans leurs dimensions positive et négative, et leur évolution sous traitement (46). Elles sont régulièrement utilisées en recherche car parfois considérées comme plus simples d'application que la PANSS (échelle de référence), puisqu'elles peuvent être cotées grâce à un simple entretien clinique.

La SANS comporte 25 items regroupés en cinq dimensions (côtés de 0 à 5) : le retrait ou pauvreté affective, l'alogie, l'avolition/apathie, l'anhédonie/retrait social, l'attention.

La SAPS se compose de 34 items divisés en quatre catégories (côtés de 0 à 5) : hallucinations, idées délirantes, bizarrerie du comportement, troubles de la pensée formelle non déficitaire

### 5.2. La PANSS

La PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) est l'échelle la plus utilisée dans l'évaluation et dans le suivi des patients schizophrènes. Proposée en 1987 par Kay, Fiszbein et Opleret (47), elle permet de réaliser une évaluation dimensionnelle et globale des patients en répartissant ses 30 items, chacun côtés de 1 à 7 selon leur sévérité, en trois catégories distinctes : positive, négative, et psychopathologie générale (Annexe 4). La PANSS est un test relativement court à réaliser (45 à 50 minutes), et donc largement utilisé dans les études pharmacologiques. Cependant, sa cotation répond à des règles précises auxquelles l'examineur doit être formé.

### 5.3. La BPRS

La BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) est une échelle de psychopathologie générale destinée à évaluer rapidement la sévérité des troubles psychiatriques, notamment le comportement, l'anxiété et l'humeur (48). Publiée pour la première fois en 1962, elle n'est pas spécifique de l'évaluation de la schizophrénie. Elle fait partie des échelles les plus anciennes, et est désormais incluse dans la troisième catégorie de la PANSS. Elle est constituée de 18 items côtés de 1 à 7 selon leur sévérité.

### 5.4. La SNS

La SNS (Self Evaluation of Negative Symptoms) est un auto-questionnaire de 20 items qui permet au patient d'évaluer rapidement l'intensité de ses symptômes négatifs. La version française de ce questionnaire a été validée en 2018 (49) (Annexe 5).

### 5.5. L'échelle de Calgary

L'échelle de Calgary, conçue en 1990, est dédiée spécifiquement à l'évaluation de la dépression pour les patients atteints de schizophrénie. Elaborée notamment à partir de l'échelle d'Hamilton, elle est constituée de 9 questions pour lesquelles les effets des symptômes négatifs, des symptômes positifs et les effets indésirables des traitements devraient être réduits, ce qui n'est pas le cas des autres échelles d'évaluation des symptômes thymiques (50) (Annexe 6).

### 5.6. Existe-t-il des échelles d'évaluation de la douleur spécifiques ?

D'autres échelles sont également disponibles dans le cadre d'une évaluation fine de l'évolution clinique et de l'efficacité du traitement. Cependant, aucune échelle d'évaluation de la douleur spécifique du patient schizophrène n'est disponible à ce jour. Seule la BPRS, reprise dans la PANSS, explore la plainte somatique du sujet par son premier item : « Avez-vous été soucieux de votre santé physique ? Avez-vous eu une maladie physique ou vu un médecin ? ». Or, comme nous l'avons vu, cette échelle n'est pas spécifique de l'évaluation des patients atteints de schizophrénie.

Se pose donc la question de la qualité de l'évaluation de la douleur chez ces patients à partir des échelles usuelles, que nous détaillerons dans la deuxième partie. Nous pouvons imaginer, compte tenu de la sémiologie de la maladie, et notamment les syndromes négatifs et de désorganisation, qu'il peut exister une sous-estimation de la douleur chez ces patients par l'évaluateur. À noter que c'est le cas de la dépression, qui peut être sous-diagnostiquée en s'appuyant sur les échelles diagnostiques habituelles (comme l'échelle d'Hamilton). L'échelle de Calgary, en prenant en compte les différentes dimensions de la maladie, se montre ainsi plus performante pour le diagnostic de la dépression chez ces patients (51). Nous tenterons de répondre à cette question en cinquième partie, au travers de l'évaluation de cinq patients.

## **II. ÉVALUER ET PRENDRE EN CHARGE LA DOULEUR**

### **1. Définition : qu'est-ce que la douleur ?**

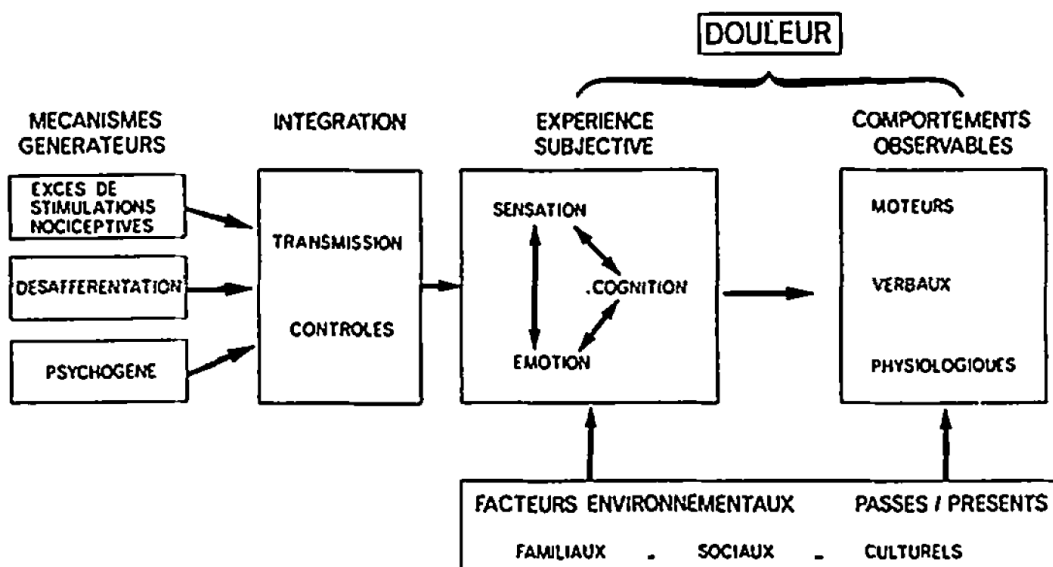
La douleur représente, avec la fièvre et la fatigue, l'un des premiers motifs de consultation médicale. Pour 75 % des patients pris en charge en soins ambulatoires, elle est le principal symptôme motivant un recours aux soins urgents ou non programmés (52). Véritable enjeu de santé publique, la qualité de la prise en charge douloureuse conditionne celle du système de santé. Ainsi, la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé parue le 4 mars 2002 reconnaît le soulagement de la douleur comme un droit fondamental de toute personne. La lutte contre la douleur est une priorité de santé publique inscrite dans le code de santé publique (Article L1110-5-3) (53).

Selon la définition officielle de International Association for the Study of Pain (IASP) en 1979, « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes » (54). Cette définition reprend le concept de Melzack et Casey (55) qui définissent la douleur en 1968 comme une expérience strictement personnelle, qui dépend des événements de vie antérieurs de chaque individu. Tout être humain ou animal expérimente la douleur, et l'incapacité de communiquer n'exclut pas la possibilité d'un vécu douloureux.

La définition de l'IASP implique par ailleurs l'existence de plusieurs mécanismes ou « générateurs » douloureux, et suggère un caractère pluridimensionnel de l'expérience douloureuse. En 1988, Boureau et Doubrère précisent les différents facteurs impliqués dans la douleur et en proposent une schématisation (56) (Figure 1). Ils décrivent alors plusieurs composantes de l'expérience douloureuse en constante interaction :

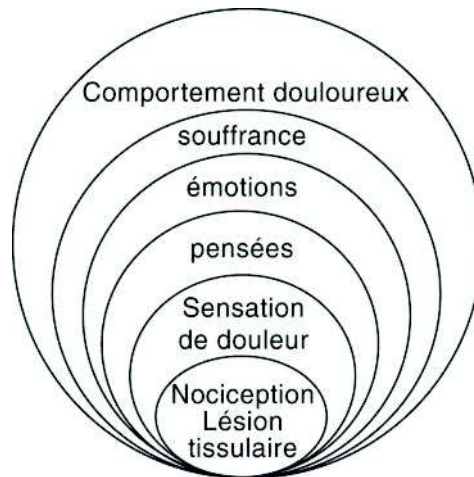
- La composante sensorielle ou sensori-discriminative, encore appelée perception douloureuse désigne les mécanismes neurophysiologiques nous permettant d'identifier la localisation, la qualité, l'intensité et la durée du message nociceptif.
- La composante émotionnelle ou affective est celle qui octroie la tonalité pénible, désagréable, voire insupportable de la douleur. Cette composante peut évoluer vers une plainte anxieuse ou dépressive, notamment lors d'une évolution chronique.
- La composante cognitive permet l'interprétation du message nociceptif en fonction du contexte (facteurs environnementaux, sociaux, culturels, croyances), des expériences vécues ou observées antérieurement, et des processus d'apprentissage. Elle lui confère alors une signification.
- La composante comportementale ou expression douloureuse renvoie aux manifestations verbales, non verbales et physiologiques observables par un examinateur, ayant une fonction de communication. Ces signes varient en fonction des représentations cognitives.

Figure 1 : Schématisation des divers facteurs impliqués dans la notion de douleur, d'après F. Boureau et J. F. Doubrère, Doul. et Analg., 1988



En 1982, Loeser propose un modèle circulaire et intégratif de la douleur centré sur le mécanisme nociceptif (57). Selon lui, les autres composantes viennent alimenter successivement ce mécanisme selon un processus linéaire (Figure 2).

Figure 2 : Schématisation du modèle de la douleur selon J. Loeser



La douleur, du fait de ses nombreuses composantes et de leurs intrications, est difficile à qualifier et à quantifier par un examinateur. Les patients doivent être des acteurs de leur prise en charge, car eux-seuls sont capables d'expliquer leurs ressentis. Leur participation est importante pour assurer une évaluation juste des caractéristiques de la douleur et de l'efficacité de l'antalgie puisqu'il n'existe aucune corrélation entre clinique, biologie, radiologie et douleur (58). Comme poser un diagnostic de schizophrénie, nous comprenons donc qu'évaluer une douleur est une démarche clinique reposant, lorsque c'est possible, sur un interrogatoire et sur l'observation du comportement du patient.

## **2. La douleur aiguë et la douleur chronique : deux entités distinctes**

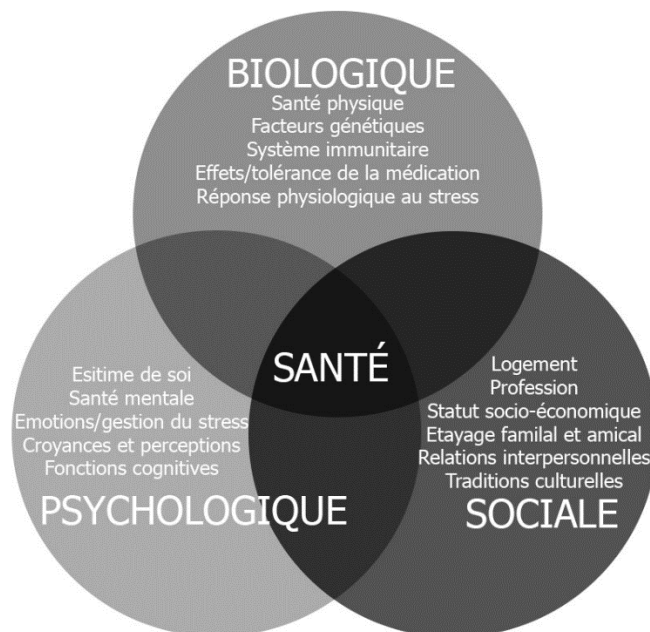
Deux catégories de douleurs sont différenciées en fonction de leur durée d'évolution : la douleur aiguë et la douleur chronique.

La douleur aiguë est liée à une atteinte tissulaire brutale, comme une lésion inflammatoire, ou un traumatisme physique. Elle est généralement intense et associée à des manifestations comportementales marquant une rupture avec l'état antérieur. Sont observées habituellement une plainte verbale ou non verbale (grimaces, agitation psychomotrice etc.) et des manifestations neurovégétatives : une tachycardie, des sueurs, une élévation de la pression artérielle. La douleur aiguë est un symptôme qui agit comme un « signal d'alarme » informant l'organisme d'un danger imminent pouvant compromettre son intégrité. En ce sens, la douleur

aiguë est dite « utile », et implique de poser un diagnostic étiologique. L'objectif de sa prise en charge est curatif.

La douleur chronique est définie par une persistance ou une récurrence des phénomènes douloureux pendant plus de trois mois ou au-delà de la durée attendue pour la cause initiale. Cette douleur répond de manière incomplète au traitement, et est associée à une dégradation significative des capacités fonctionnelles du sujet dans sa vie quotidienne. En devenant chronique, la douleur n'est plus un symptôme mais devient un syndrome multidimensionnel, une pathologie à part entière (59). Elle nécessite une évaluation complète et structurée, centrée sur le patient dans sa globalité. Cette évaluation s'appuie sur l'approche biopsychosociale proposée par Engel en 1980 qui a pour but de soulever les facteurs d'entretien des douleurs et leurs retentissements (60) (Figure 3). Le retentissement psychologique est fréquemment majeur et peut évoluer vers des troubles psychiatriques, avec en premier lieu l'épisode dépressif caractérisé. Le retentissement social est également important à déterminer, car la douleur chronique est source d'isolement et de désinsertion socio-professionnelle. La cause initiale des douleurs n'étant pas curable ou n'étant plus présente, l'objectif de la prise en charge devient alors réadaptatif, et donc multidisciplinaire.

Figure 3 : Illustration du modèle biopsychosocial de G-L. Engel (1980)



Une étude d'épidémiologie norvégienne publiée par Breivik (61) a mis en évidence une prévalence de près de 20% de douleurs chroniques chez les personnes adultes en Europe et en Israël en 2006. Seulement un tiers de ces personnes bénéficiaient d'une prise en charge adaptée,

et 20% d'entre eux présentaient des critères cliniques en faveur d'un épisode dépressif caractérisé secondaire à leurs douleurs.

Pareillement, une étude française menée par Bouhassira (62) en 2006 auprès de plus de 30 000 personnes relève une prévalence plus élevée encore de la douleur chronique en France, atteignant 30% et progressant avec l'âge. Les deux tiers de ces personnes présenteraient au quotidien des douleurs modérées à sévères. Concernant les facteurs de risque associés à ces douleurs, deux sont identifiés : le sexe féminin et l'appartenance aux catégories socio-professionnelles les moins favorisées. L'exercice de professions manuelles, ou la vie en milieu rural sont associés à une plus grande prévalence de douleurs chroniques à caractéristiques neuropathiques, qui touchent près de 7% des Français. Les localisations douloureuses les plus fréquemment citées sont périarticulaires avec les lombalgies et cervicalgies, les douleurs des membres et des racines de membres. Sont également largement représentées les céphalées et les douleurs abdominales. (62)

La douleur chronique est donc une pathologie fréquente et particulièrement invalidante. C'est devant ce constat que dès 1998, un premier plan national de lutte contre la douleur (63) initie la création de structures spécialisées pluridisciplinaires appelées « Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur ». Près de 250 structures spécialisées sont aujourd'hui réparties sur le territoire.

### **3. Les différents types de douleur et leur prise en charge**

Qu'elle soit d'évolution aiguë ou chronique, la douleur se présente par des formes diverses qui se distinguent selon les mécanismes physiologiques en jeu. Chaque type de douleur doit être recherché dans l'évaluation des patients, car chacune implique une prise en charge spécifique.

#### **3.1 La douleur par excès de nociception**

Les douleurs dites par excès de nociception sont provoquées par l'activation du système de transmission des messages nociceptifs par la stimulation excessive des récepteurs périphériques. Ces stimulations peuvent être électriques, thermiques, mécaniques ou chimiques. Parmi les douleurs par excès de nociception, nous pouvons citer entre autres les traumatismes physiques avec lésions tissulaires, les douleurs post-chirurgicales, les douleurs inflammatoires ou rhumatismales, les douleurs musculaires ou dentaires, et certaines douleurs cancéreuses.

Ces douleurs répondent aux traitements antalgiques usuels d'action centrale et périphérique. Les antalgiques sont classés selon l'échelle des antalgiques de l'Organisation Mondiale de la Santé en trois paliers selon leur puissance pharmacologique (64). Cette échelle

est initialement destinée à la prise en charge des douleurs cancéreuses mais s'est secondairement répandue à la pratique clinique courante pour le soulagement de l'ensemble des douleurs par excès de nociception.

- Le palier I correspond aux antalgiques non opioïdes, utilisés pour la prise en charge des douleurs légères à modérées. Il comprend les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'aspirine et le paracétamol. Le néfopam, un antalgique d'action centrale non opioïde, est parfois assimilé au palier I. Les antalgiques de palier I peuvent être administrés en association avec les antalgiques de paliers II ou III, avec lesquels ils exercent une action synergique (65).
- Le palier II inclue les opioïdes faibles ou mineurs : ce sont la codéine, le tramadol et la poudre d'opium.
- Le palier III est représenté par les opioïdes forts ou majeurs dont : la morphine, l'hydromorphone, l'oxycodone, le fentanyl, la nalbuphine, la buprénorphine et la méthadone. Ces antalgiques sont recommandés d'emblée dans les douleurs aiguës de forte intensité ou après échec de l'association des paliers I et II.

### 3.2 La douleur neuropathique

Les douleurs neuropathiques ou neurogènes résultent d'une altération ou d'un dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique (66). La douleur neuropathique est périphérique lorsqu'elle est causée par un traumatisme ou une pathologie endommageant des composants du système nerveux périphérique. C'est le cas par exemple des neuropathies périphériques, dont la neuropathie diabétique, du zona, de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine, d'interventions chirurgicales pouvant induire une lésion ou une souffrance nerveuse locale. Les douleurs du membre fantôme sont en partie assimilées à ces douleurs neuropathiques périphériques. La douleur neuropathique centrale a une cause interne au système nerveux central. C'est le cas de l'accident vasculaire cérébral, d'une tumeur du système nerveux central ou encore de la sclérose en plaques.

Les douleurs neuropathiques résistent habituellement aux antalgiques usuels, avec une exception pour le tramadol ou les opioïdes forts qui ont une efficacité partielle sur ces douleurs. Selon les recommandations, leur traitement repose sur la prescription :

- D'antidépresseurs tricycliques (clomipramine ou amitriptyline) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (duloxétine)
- D'antiépileptiques avec en chef de file les gabapentinoïdes : la gabapentine et la prégabaline.

La douleur neuropathique périphérique peut être traitée localement par l'application de capsaïcine et d'anesthésiques locaux, ou par l'utilisation de techniques de neurostimulation.



À noter que les douleurs neuropathiques sont régulièrement associées à des douleurs par excès de nociception : ce sont les douleurs mixtes, comme dans les lombo-sciatiques, les douleurs cancéreuses ou certaines douleurs post-chirurgicales.

### 3.3 La douleur nociplastique

La douleur nociplastique, également appelée douleur fonctionnelle ou dysfonctionnelle, naît d'une altération fonctionnelle des voies neuronales impliquées dans la modulation et le contrôle de la douleur (67). Cette douleur, d'évolution chronique, peut s'exprimer secondairement à des douleurs par excès de nociception, notamment dans le cadre de pathologies inflammatoires. Elle peut aussi être primaire : aucune étiologie organique n'est alors retrouvée, c'est pourquoi elle est parfois nommée « douleur psychogène » et associée aux troubles somatoformes du DSM-5 (32). Nous comptons parmi ces troubles des pathologies telles que les céphalées de tension, le syndrome du côlon irritable ou encore la fibromyalgie.

La prise en charge de la douleur nociplastique repose actuellement sur celle de l'ensemble des douleurs chroniques. Elle répond insuffisamment aux antalgiques usuels représentés par l'échelle de l'OMS et nécessite donc une approche à la fois pharmacologique, mais aussi non pharmacologique et pluridisciplinaire. Parmi les thérapeutiques non pharmacologiques recommandées, la pratique d'une activité physique régulière, la prise en charge par psychothérapies, la pratique de techniques de relaxation et d'hypnose, et les techniques de neurostimulation sont recommandées (68).

### 3.4 La classification actuelle des antalgiques

En 2010, Beaulieu et Lussier proposent dans leur ouvrage *Pharmacology Of Pain* édité par l'IASP une nouvelle classification des antalgiques (69). Cette classification intègre l'ensemble des thérapeutiques pharmacologiques disponibles dans un objectif d'analgésie en fonction de leur mécanisme d'action sur les voies de la douleur. Elle évite en outre la corrélation entre intensité douloureuse et classe d'antalgique qui n'est pas toujours adaptée dans la prise en charge de la douleur chronique, a fortiori lorsqu'elle comporte des caractéristiques neuropathiques et/ou nociplastiques.

Cette classification, précisée dans le Tableau 1, permet aussi l'association de plusieurs stratégies médicamenteuses conjointes afin d'agir sur l'ensemble des fonctions physiologiques.

Tableau 1 : Classification des antalgiques d'après D. Lussier et P. Beaulieu, Pharmacology of Pain, 2010

<b>FONCTION</b>	<b>MOLECULES</b>
<b>Antinociceptifs</b>	Non opioïdes Opioïdes faibles Codéine Opioïdes forts Cannabinoïdes
<b>Antihyperalgésiques</b>	Antagonistes N-méthyl-D-aspartate (NMDA) Gabapentinoïdes Lévétiracétam Lamotrigine Néfopam Protoxyde d'azote (N <sub>2</sub> O) Coxibs
<b>Modulateurs des voies descendantes</b>	Antidépresseurs tricycliques Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) Agonistes $\alpha$
<b>Modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique</b>	Anesthésiques locaux (AL) Carbamazépiniques Topiramate Capsaïcine
<b>Mixtes : antinociceptifs et modulateurs</b>	Tramadol (Tapentadol)
<b>Autres</b>	Calcitonine Biphosphonates

#### **4. Evaluer la douleur : les échelles cliniques de référence**

Afin de prendre en charge au mieux la douleur des patients, celle-ci se doit d'être reconnue, c'est-à-dire admise par l'évaluateur avec neutralité sans faire appel à ses représentations personnelles, et évaluée. Au-delà d'une écoute attentive, l'évaluation de la douleur est réalisée cliniquement grâce à l'utilisation d'échelles validées pour sa quantification et sa description (70).

Deux modes d'évaluation sont possibles chez l'adulte : l'auto-évaluation par le patient vigile et communiquant, et l'hétéroévaluation par l'examineur dans la prise en charge des patients non communicants ou souffrant de troubles neurocognitifs majeurs.

Les échelles validées se divisent en deux catégories. Les échelles unidimensionnelles ou quantitatives estiment l'intensité de l'expérience douloureuse. Ce sont les plus utilisées en pratique courante par les soignants. Les échelles pluridimensionnelles sont à la fois

quantitatives et qualitatives, et permettent donc d'affiner l'évaluation en appréhendant ses caractéristiques. Ces dernières ne peuvent être par définition que des auto-questionnaires.

Les échelles validées sont listées sur le site internet de la Société Française d'Étude et du Traitement de la Douleur (SFETD) (71).

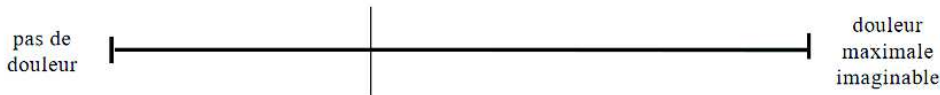
#### 4.1 Les échelles d'auto-évaluation

**Parmi les échelles d'auto-évaluation unidimensionnelles, nous retrouvons :**

- L'Echelle Visuelle Analogique (EVA) qui mesure de l'intensité douloureuse à l'aide d'une règle en position horizontale (72):

Nous vous proposons d'utiliser une sorte de thermomètre de la douleur qui permet de mesurer l'intensité de la douleur.

L'intensité de votre douleur peut être définie par un trait tracé sur l'échelle comme dans l'exemple ci-dessous.



Une extrémité correspond à la douleur maximale imaginable  
*Plus le trait est proche de cette extrémité, plus la douleur est importante*

L'autre extrémité correspond à pas de douleur  
*Plus le trait est proche de cette extrémité, moins la douleur est importante*

La douleur est interprétée comme faible pour une cotation de 1 à 3/10, de modérée pour une cotation de 4 à 6/10 et comme intense à partir de 7/10.

- L'Echelle Numérique (EN) qui détermine l'intensité douloureuse en attribuant "une note" à la douleur entre 0 à 10, sur un modèle similaire à celui de l'EVA :

**Douleur au moment présent :**

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

- L'Echelle Verbale Simple (EVS) permet de quantifier la douleur grâce à des adjectifs, chacun associé à un score :

Douleur au moment présent :	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
-----------------------------	--------------	-------------	--------------	--------------	--------------------------

### **Les échelles multidimensionnelles comprennent :**

- Le schéma corporel qui repère la zone douloureuse et ses irradiations éventuelles.
- Le Questionnaire De Saint Antoine (QSDA) qui correspond à la version française validée du McGill Questionnaire conçue par Ronald Melzack en 1985 (73,74). Ce questionnaire permet une évaluation quantitative et qualitative des composantes sensorielle et affective de la douleur (75) (Annexe 2).
- Le Questionnaire Concis de la Douleur, adapté du Brief Pain Inventory (76) en langue française. Il évalue les variations de la douleur chronique non cancéreuse, les facteurs améliorants et aggravants ainsi que leur retentissement (77).
- L'Inventaire de Sensibilisation Centrale qui est une échelle validée en 2012 pour le dépistage et le suivi de la douleur nociplastique en l'absence de cause identifiée. Il recherche et quantifie à la fois des symptômes somatiques et émotionnels (78).

### **Deux échelles spécifiques peuvent identifier une composante neuropathique des douleurs :**

- La Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) est utilisée pour le dépistage rapide de la présence d'une composante neuropathique. Elle recherche ainsi l'existence de sensations de brûlure ou de froid douloureux, de décharges électriques, de fourmillements, de picotements, d'engourdissement, de démangeaisons, d'une allodynie (sensation douloureuse provoquée par un frottement léger), d'une hypoesthésie au tact (superficielle) ou à la piqûre (profonde) (Annexe 3).
- La Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) quantifie individuellement l'intensité de chaque caractéristique neuropathique (79).

#### 4.2 Les échelles d'hétéroévaluation

Certaines échelles sont validées pour l'estimation de la douleur aiguë chez le patient non communicant :

- L'échelle Algoplus est utilisée dans l'évaluation de la douleur aiguë chez la personne âgée non communicante. Dans cette indication, elle est fiable et facile à utiliser pour les soignants, s'appuyant sur les mouvements faciaux et corporels. Elle a pour avantage de ne pas nécessiter de connaissances des comportements antérieurs du patient.
- L'Echelle Comportementale de la Personne Agée non communicante (ECPA) évalue la douleur lors de soins chez la personne âgée non communicante.
- La Behavioral Pain Scale (BPS) est utilisée chez le patient adulte intubé non communicant en réanimation.

L'estimation de la douleur chronique du patient âgé non communicant ou présentant des troubles neurocognitifs majeurs s'effectue grâce à l'échelle Doloplus (80). Cette échelle se compose de cinq items somatiques (attitudes spontanées, fonctions instinctuelles), deux items psychomoteurs (comportements à la mobilisation) et trois items psychosociaux (modifications de la communication). L'échelle est préférentiellement cotée par plusieurs soignants et aidants.

L'hétéroévaluation de la douleur est soumise à plusieurs difficultés. Ces dernières sont en partie liées au patient, qui peut exprimer sa douleur de manières très diverses et changeantes (cris, comportements auto-agressifs, comportements hétéro-agressifs etc.). Le second obstacle est celui des représentations personnelles de l'observateur face à ces comportements (81). La dernière difficulté est celle du poids des facteurs psychologiques qui ne sont pas évaluables par un observateur externe, et parfois même difficilement identifiés par les patients eux-mêmes (82). Ainsi, il reste préférable d'avoir recours tant que possible à l'auto-évaluation, qui réduit le biais d'interprétation et de jugement de l'évaluateur, notamment en l'absence de lésion visible.

## **5. L'apport des neurosciences dans l'évaluation de la douleur : vers une évaluation plus objective ?**

La mesure objective d'un phénomène subjectif tel que la douleur relève d'une grande complexité. Or, l'apport de critères objectifs permettrait une prise en charge rapide et personnalisée des patients, notamment non communicants. Ces critères feraient de plus la distinction entre les plaintes authentiques et les comportements de simulation, par exemple dans un cadre médico-légal. Une aspiration supplémentaire est de comprendre et détecter les facteurs d'évolution vers la douleur chronique dans l'intention de prévenir l'apparition de celle-ci, et d'assurer une meilleure prise en charge des patients.

Depuis plusieurs années, les chercheurs tentent de dégager un modèle neurologique spécifique, un « centre de la douleur » grâce aux explorations fonctionnelles physiologiques (83,84). L'intérêt s'est porté sur la neuroimagerie fonctionnelle avec au premier plan l'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle et la tomographie par émission de positons couplée à la tomодensitométrie (TEP-TDM), ou encore l'électroencéphalogramme (EEG) (85), qui ont permis de détecter les structures cérébrales systématiquement impliquées (via la consommation d'oxygène, les variations de débit sanguin, ou le recueil d'un potentiel évoqué) lors d'une perception douloureuse. Cependant, aucune technique n'a mis en évidence à ce jour d'activation neuronale spécifique. Les données recueillies par l'imagerie cérébrale doivent donc être systématiquement confrontées à une évaluation clinique (86).

Dans le domaine de l'anesthésie-réanimation, d'autres moyens de mesure objective de la douleur sont employés. Ces moyens mesurent les réactions neurovégétatives à la douleur. Le premier moyen utilisé en pratique clinique est la mesure des variations de fréquence respiratoire et de pression artérielle : c'est l'Analgesia Nociception Index (ANI) (87). Chalaye et al. décrivent en 2013 un lien significatif entre les variations de pression artérielle et la tolérance clinique de la douleur après exposition à un stimulus douloureux, y compris pendant l'éveil (88). L'intérêt s'est aussi porté sur la pupillométrie continue, qui repose sur un réflexe de dilatation pupillaire (RDP) apparaissant en réponse à un influx nociceptif (89). Cette dernière méthode de mesure n'a pas été évaluée chez le patient vigile. Les deux outils permettent une évaluation dynamique utile dans le contrôle de l'analgésie chez le patient sous anesthésie générale.

D'autres procédés permettent d'étudier des composantes périphériques de la perception douloureuse, à savoir les voies ascendantes et descendantes que nous aborderons. Des études ont ainsi dégagé des normes de seuils douloureux définis pour différents stimuli ou encore la tolérance à la douleur (90).

Si ces explorations ne permettent pas à l'heure actuelle de « mesurer » la douleur, elles précisent les régions cérébrales et les voies neuronales qui y sont associées. L'apport de la neurobiologie donne accès à des connaissances supplémentaires concernant les différents mécanismes biochimiques qui sous-tendent les fonctions physiologiques, et à leurs dysfonctionnements, ou physiopathologie. Nous allons ainsi aborder dans une troisième partie les mécanismes physiologiques impliqués dans la douleur, et les mécanismes physiopathologiques connus de la schizophrénie.

### **III. LES ASPECTS NEUROBIOLOGIQUES DE LA DOULEUR : QUELS LIENS AVEC LA SCHIZOPHRENIE ?**

#### **1. Physiologie de la douleur**

##### **1.1. La neuromatrice de la douleur**

Les recherches concernant le modèle physiologique de la douleur ont amené à de nombreux débats. Le concept de neuromatrice de la douleur est avancé par Melzack dans les années 1980, alors qu'il tentait d'élucider les mécanismes de la douleur du membre fantôme (91). Pour expliquer ce phénomène, qui ne peut être attribué à une seule dysfonction périphérique, il suppose l'implication de structures cérébrales dans la genèse de ces douleurs. Il retrouve par exemple, dans le cas de la douleur fantôme, la présence d'un « conflit » entre la rétroaction visuelle et les représentations proprioceptives du membre amputé, induisant une confusion génératrice de douleur.

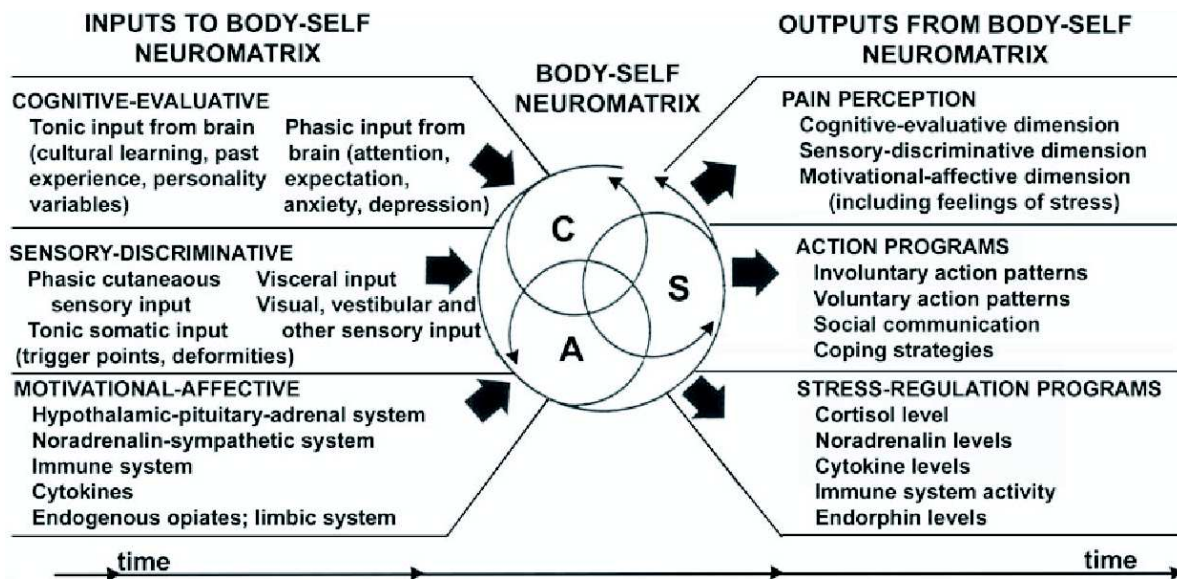
Le terme de neuromatrice est associé à l'ensemble des régions cérébrales dont l'activité varie lors d'une expérience douloureuse. La variabilité inter-individuelle importante des connexions neuronales et synaptiques implique des variations évidentes de cette neuromatrice pour chaque individu et pour un même individu dans le temps. Ces variations sont nommées neurosignatures. La neuromatrice telle que proposée par Melzack, initialement chez les personnes amputées, comprend de nombreuses structures impliquées tant dans l'aspect discriminatif, que les aspects affectif, cognitif et moteur de douleur (Figure 4).

Trois circuits neuronaux majeurs, interagissant entre eux, sont décrits :

- Une voie nociceptive ascendante spinothalamique latérale : il s'agit de la voie discriminative, qui comprend au niveau cérébral les noyaux ventro-postérieurs du thalamus et le cortex somatosensoriel.

- Une voie spinothalamique médiane : cette voie implique le tronc cérébral, les noyaux ventro-médians du thalamus, le système limbique et le cortex frontal. C'est la voie affective et motivationnelle.
- Les régions associatives appartenant au cortex pariétal inférieur.

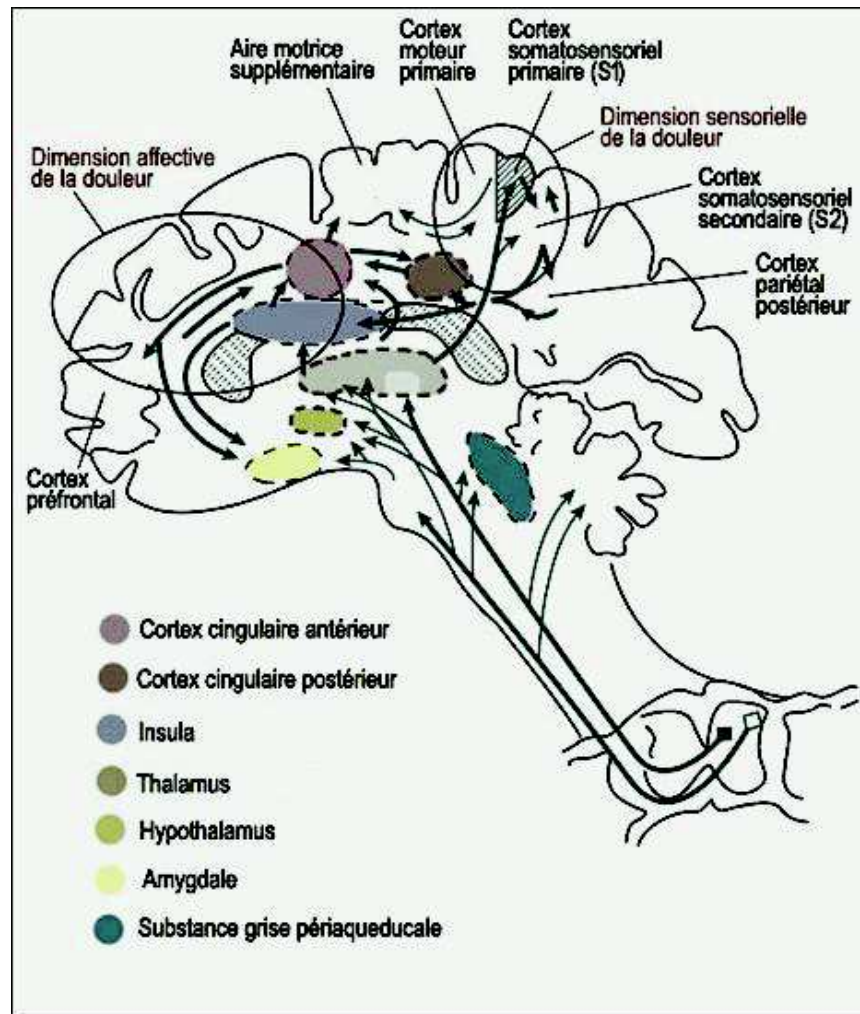
Figure 4 : La neuromatrice de la douleur de R. Melzack, 2001 (92)



Les recherches de neuroimagerie ultérieures confirment l'implication de ces régions dans la douleur, enrichissent davantage encore la composition de la neuromatrice. Y sont maintenant associées le cortex orbitofrontal et le cortex préfrontal (dans les aires de Brodmann 9, 10, 44), le cortex moteur (l'aire 6 de Brodmann et le cortex moteur supplémentaire). De même, l'activation du cortex cingulaire antérieur et de l'insula est habituellement associée à la composante affective de la douleur dans les études de neuroimagerie. Dans une étude évaluant le retentissement de l'exposition à un stimulus nociceptif thermique par IRM fonctionnelle, Hoffman et al. montrent en effet en 2004 une implication de ces deux structures face à cette stimulation nociceptive, mais qui est réduite par la distraction (par réalité virtuelle dans l'étude) (93). Au niveau sous-cortical, sont aussi impliqués la substance grise périaqueducule et le noyau lenticulaire.

Price schématise ainsi dans sa revue *Psychological and Neural Mechanisms of the Affective Dimension of Pain*, publiée en 2000 (94), l'ensemble des régions cérébrales impliquées dans la douleur d'après les connaissances actuelles (Figure 5).

Figure 5 : La neuromatrice de la douleur, d'après D.D. Price, (2000) Science vol. 288, 1769-1772 (94)



## 1.2. Les mécanismes excitateurs ou voies ascendantes de la douleur

Les descriptions du circuit de la douleur débutent par celles des voies nociceptives périphériques, c'est-à-dire les voies émanant d'un stimulus périphérique pour rejoindre la moelle épinière puis les structures cérébrales. Ces voies sont multiples mais débutent toutes de manière similaire : un signal nociceptif en provenance des tissus est transmis grâce à un premier neurone afférent vers un ganglion spinal (où se trouve le corps cellulaire du neurone). Les fibres nociceptives pénètrent ensuite la région externe de la corne dorsale sous la forme d'un faisceau dit « de Lissauer » suivant une organisation segmentaire. Elles font alors synapse avec un deuxième neurone ou neurone de deuxième ordre rejoignant le thalamus ventro-postéro-latéral (95–97).

### **Les nocicepteurs périphériques**

Les informations douloureuses sont captées en périphérie par des nocicepteurs, qui sont localisés dans les terminaisons nerveuses libres de la peau, dans les viscères, ou dans les



structures musculo-articulaires (98). Il n'existe pas de nocicepteurs au sein du système nerveux central. Les stimuli nociceptifs sont transformés en potentiel d'action par les nocicepteurs grâce à des canaux ioniques de la famille TRP (Transient Receptor Potential) (99).

Les nocicepteurs cutanés sont divisés en quatre types : les mécano-nocicepteurs à seuil élevé, encore appelés nocicepteurs spécifiques, ne répondent qu'à des stimulations mécaniques intenses telles qu'un pincement, une coupure ou un étirement. Le deuxième type est celui des nocicepteurs thermiques, qui répondent aux stimuli précédents et aux stimuli thermiques. Le troisième type est celui des nocicepteurs chimiques, qui ne répondent aux substances chimiques comme certaines toxines. Les autres nocicepteurs sont dits polymodaux, car ils répondent à des stimuli de haute intensité quelle que soit leur origine. Une caractéristique de ces nocicepteurs est leur tendance à être sensibilisés par une stimulation prolongée.

L'appareil ostéoarticulaire contient des mécano-nocicepteurs de seuil élevé, des nocicepteurs polymodaux et des nocicepteurs dits « silencieux ». Ces derniers sont sensibles à l'inflammation et aux lésions tissulaires. L'activation de nocicepteurs silencieux peut contribuer à l'induction d'une hyperalgésie (sensibilité excessive aux stimuli nociceptifs), d'une allodynie (douleur déclenchée par un stimulus indolore), ou encore au phénomène de sensibilisation centrale conduisant à la chronicisation des douleurs.

Les nocicepteurs viscéraux comptent des nocicepteurs mécaniques de pression, de température, chimiques et silencieux. Ceux-ci sont moins nombreux, et plus dispersés.

### **L'activation des nocicepteurs**

Les lésions tissulaires entraînent la libération de diverses substances, soit contenues dans les cellules lysées, soit synthétisées directement autour de la lésion. Certaines de ces substances activent les canaux TRP qui à leur tour initient des potentiels d'action. Nous pouvons citer parmi ces substances :

- Les globulines et protéines kinases dont la bradykinine qui sont libérées par les tissus endommagés.
- L'acide arachidonique est également libéré par les cellules lésées, puis métabolisé en prostaglandines. Les prostaglandines ont une action de sensibilisation des nocicepteurs entraînant une dépolarisation supplémentaire.
- La substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) sont libérés lors d'une inflammation ou d'une lésion. Les deux peptides produisent une vasodilatation, ce qui entraîne la propagation de l'œdème autour des dommages initiaux.
- L'histamine est libérée par les mastocytes autour de la lésion tissulaire secondairement à l'augmentation de la concentration de substance P.
- Le potassium intracellulaire est libéré lors de la lyse cellulaire dans l'espace extracellulaire.
- L'ATP et l'acide lactique sont libérés lors de spasmes ou d'hypoxie musculaires, ou encore d'étirements ligamentaires. La libération d'acide lactique peut notamment être impliquée dans certaines céphalées.
- Le facteur de croissance nerveuse, la sérotonine et l'acétylcholine sont libérés lors d'une inflammation ou d'une lésion.

L'exposition à une température de plus de 45 °C dénature les protéines, et provoque des dommages tissulaires qui activent les nocicepteurs thermiques. La fréquence d'activation des nocicepteurs augmente graduellement avec l'augmentation de la température. Le seuil douloureux de 45°C étant peu variable entre les individus, l'exposition de la peau à une chaleur contrôlée (produite par élément chauffant ou laser) est une méthode fréquemment utilisée dans les études s'intéressant à l'intensité de la perception douloureuse. Ce seuil d'activation est aussi utilisé sur le plan thérapeutique : l'application cutanée de capsaïcine, par son action de brûlure locale, active puis sature les canaux de type TRPV1, désensibilisant alors les nocicepteurs (100).

### **Les fibres nociceptives (premiers neurones)**

Les neurones afférents rejoignent les ganglions de la moelle dorsale, où certains corps cellulaires donnent naissance à des axones myélinisés (fibres A $\delta$ ) et d'autres à des axones non myélinisés (fibres C). Les fibres A $\delta$  ont une vitesse de conduction rapide (5 à 40 m/s) et transportent des informations issues des stimulations nociceptives cutanées mécaniques et/ou thermiques de forte intensité. Elles permettent une localisation précise de la douleur. Les fibres C sont non myélinisées et ont une vitesse de conduction lente (0,5 à 2,0 m/s). Les fibres C sont issues de nombreuses stimulations mécaniques, chimiques et thermiques de haute intensité et transportent des informations à partir de nocicepteurs polymodaux sur de larges territoires. Le message nociceptif est donc plus lent, sourd et diffus. Les fibres C sont les plus nombreuses, constituant environ 70 % de toutes les fibres véhiculant les messages nociceptifs.

### **Le premier relai synaptique : la corne dorsale**

Lors du premier relai synaptique au sein de la corne dorsale de la moelle épinière, les axones libèrent localement des agents neurochimiques tels que la substance P, le glutamate, l'aspartate, le peptide intestinal vasoactif, la cholécystokinine, la somatostatine, le peptide lié au gène de la calcitonine, ou la galanine. Ces agents chimiques activent des neurones de deuxième ordre qui rejoindront le thalamus.

C'est aussi au niveau spinal que se réalise le réflexe de retrait. Lors d'une stimulation nociceptive mécanique ou thermique de haute intensité, les afférences nerveuses de type A $\delta$  font synapse avec la corne antérieure homolatérale pour induire une flexion motrice. Le mouvement de retrait apparaît alors avant l'arrivée du message nociceptif par les fibres C, expliquant la douleur perçue en deux temps successifs. Le réflexe de retrait est utilisé dans les expérimentations s'intéressant à l'intégrité des voies douloureuses périphériques (101).

### **Les voies ascendantes de projection**

Les voies ascendantes de projection ou de deuxième ordre se composent de trois voies différentes, dites extra-lemnisciales, en opposition à la voie lemniscale qui permet la transmission des sensibilités épicrotique et proprioceptive. Ce sont les voies néo-spinothalamique, paléo-spinothalamique et archi-spinothalamique, apparues graduellement au cours de l'évolution (Figures 6 et 7).

Le tractus néo-spinothalamique (latéral) réalise la synapse avec fibres nociceptives les plus externes dans la moelle dorsale, correspondant aux fibres A $\delta$ . Les axones de cette voie

décussent dans la commissure blanche antérieure pour pénétrer dans le quadrant antérolatéral controlatéral, puis le noyau ventro-postérolatéral (VPL) et le noyau ventro-postéroinférieur du thalamus. Le VPL envoie des axones vers les aires corticales somesthésiques, prolongées par une voie cortico-limbique qui va intégrer l'information nociceptive.

La voie paléo-spinothalamique (médiale) reçoit des informations de mécanorécepteurs et de thermorécepteurs. Les axones de cette voie se croisent et montent dans la moelle épinière principalement dans la région antérieure de manière bilatérale et sont alors appelés tractus thalamique spinal antérieur. Cette voie rejoint le thalamus ventro-médian, la substance grise périaqueducule et les noyaux du raphé dans le mésencéphale. Par ce dernier relai, elle est à l'origine de la voie descendante de régulation de la douleur.

Le tractus archi-spinothalamique médie les réactions viscérales et autonomes de la douleur. Elle est la plus ancienne et gagne la formation réticulée mésencéphalique, la substance grise périaqueducule et le thalamus ventro-médian. Cette voie induit une sensation diffuse et ses collatérales atteignent l'hypothalamus et les noyaux du système limbique.

Figure 6 : Les voies ascendantes de la douleur d'après N. Dafny, Neuroscience-Online, 2020 (96).

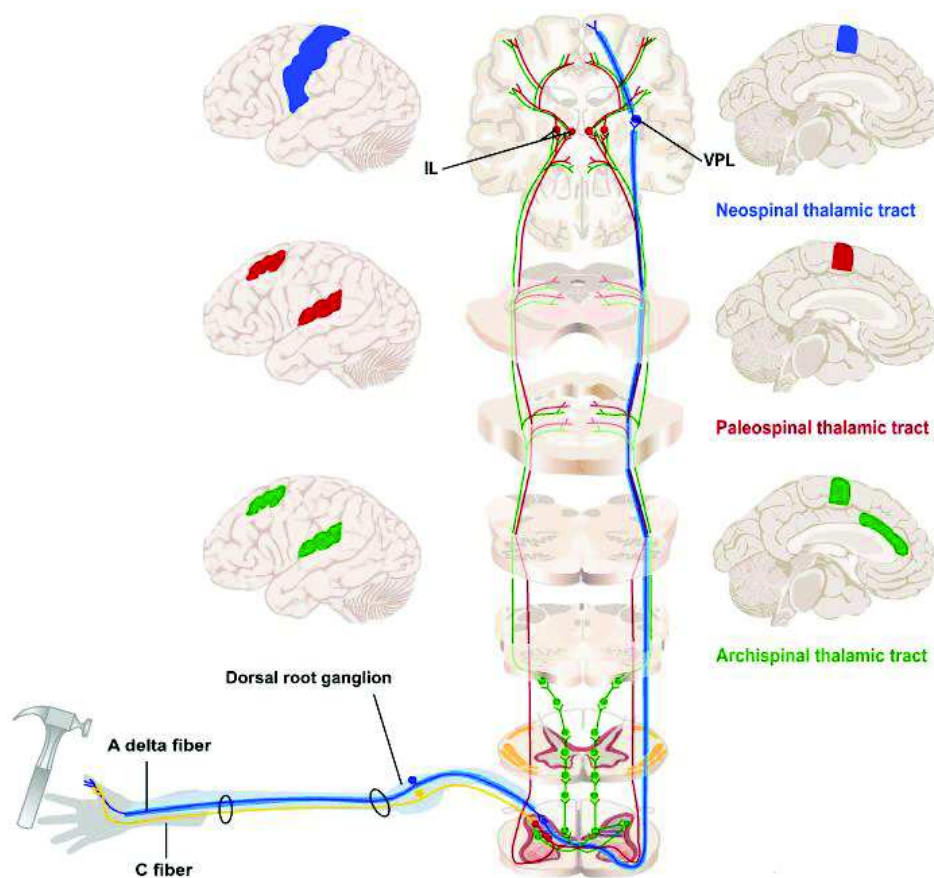
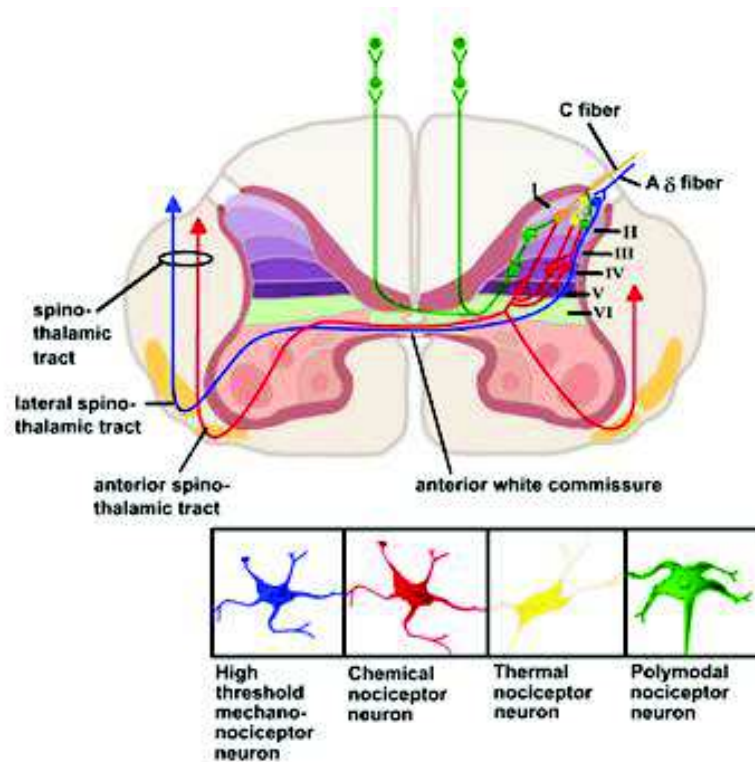


Figure 7 : Le relai synaptique de la corne dorsale d'après N. Dafny, Neuroscience-Online, 2020 (96).



### 1.3. Les mécanismes inhibiteurs ou contrôle descendant de la douleur

Le cerveau ne constitue pas un simple récepteur des messages nociceptifs. À chaque instant, chacun de ces messages est interprété et soumis à des mécanismes de correction. Le cerveau émet alors des voies de modulation de la douleur, appelés contrôles descendants ou mécanismes inhibiteurs, et intervenant à chaque étage de la transmission douloureuse (102).

#### **Les mécanismes segmentaires ou spinaux**

Les mécanismes du contrôle descendant de la douleur ont d'abord été détaillés au niveau spinal avec la théorie du portillon ou « gate control » de Melzack et Wall (103). Cette théorie publiée en 1965 marque la fin d'une conception de la douleur comme simple système d'alarme primitif. Elle montre que le passage de la douleur est contrôlé dans la moelle épinière et par les fonctions supérieures. Le concept de la théorie du portillon repose sur l'inhibition des afférences Aδ et C par une sensation non douloureuse, transmise par les fibres myélinisées de gros calibre au niveau de la corne dorsale. En effet, ces fibres sensibles sont stimulées par des récepteurs périphériques plus sensibles et ont une conduction rapide, jusqu'à 120m/s. Il s'agit des fibres Aα et Aβ qui véhiculent respectivement la sensibilité tactile épicritique et la proprioception. En stimulant un neurone inhibiteur présynaptique, elles freinent l'arrivée des messages nociceptifs telles une porte qui « ferme » le passage de l'information.

Ce processus physiologique est utilisé en pratique clinique pour le soulagement de la douleur. C'est en effet l'une des fonctions des techniques de neuromodulation telles que la

neurostimulation électrique transcutanée (TENS). Pour être efficace, la neurostimulation doit alors produire deux fréquences de courant différentes en dessous du seuil de douleur, qui peuvent être tolérées par le patient.

### **Les contrôles inhibiteurs diffus induits par des stimulations nociceptives (CIDN)**

Les contrôles inhibiteurs diffus induits par des stimulations nociceptives (CIDN) prennent leur origine dans le tronc cérébral. Il s'agit d'un mécanisme connu de manière intuitive depuis longtemps puisqu'il est à l'origine du phénomène du masquage d'une douleur par une autre douleur plus intense et de localisation différente.

Dans le modèle proposé par Le Bars et al. en 1990, les CIDN facilitent la détection des messages nociceptifs en réduisant l'activité des neurones non concernés par cette douleur. Le contraste ainsi créé entre le champ du neurone activé et la mise sous silence des neurones non concernés permet de mieux identifier la localisation précise de cette douleur (104,105). Le soulagement de la douleur repose dans ce cas sur la substance grise périaqueducale et dans les noyaux du raphé. Ce sont ces deux structures qui émettent les projections descendantes.

L'ensemble des projections descendantes forme un faisceau appelé funiculus dorsolatéral, dont les terminaisons vont atteindre les interneurons inhibiteurs situés dans la corne dorsale de la moelle épinière. Les interneurons de la corne dorsale exercent leur inhibition en libérant des opiacés endogènes et de la sérotonine, qui agissent à la fois sur les terminaisons des afférences nociceptives primaires et sur les neurones post-synaptiques. En agissant ainsi à la fois en pré et post-synaptique, l'inhibition est doublement efficace, diminuant l'importance du message nociceptif transmis et induisant une hyperpolarisation réduisant la transmission de nouveaux stimuli.

### **Les contrôles descendants suprapinaux ou centraux**

Les contrôles descendants centraux sont associés aux composantes affectives, cognitives et comportementales de la douleur. Ils impliquent les structures de la neuromatrice (106).

La séquence d'activation des contrôles descendants débute dans le cortex préfrontal dorsolatéral, impliqué entre autres dans les fonctions exécutives, le contrôle du comportement et des émotions. Par l'intermédiaire de connexions synaptiques utilisant des opiacés, l'influx émis par le cortex préfrontal dorsolatéral rejoint le cortex cingulaire antérieur et l'insula qui vont attribuer une tonalité affective au stimulus nociceptif. Ce sont ces deux structures qui activent finalement la substance grise périaqueducale, puis les noyaux du raphé et d'autres noyaux du tronc cérébral. Des modulations complexes surviennent à chacun de ces sites, impliquant des aussi des neurones noradrénergiques et dopaminergiques.

Les substance grise périventriculaire et périaqueducale envoient des projections descendantes vers la moelle épinière et le cervelet, mais aussi des projections ascendantes vers le thalamus les lobes frontaux, et le système de récompense. Ces régions périventriculaire et

périaqueducale sont donc susceptibles de modifier la douleur à la fois au niveau central et au niveau spinal.

#### 1.4. Le syndrome de sensibilisation centrale

L'explication probable à l'apparition d'une douleur chronique et/ou de type nociplastique réside dans le phénomène de sensibilisation. Il peut être d'origine périphérique et secondairement central. Parfois, la sensibilisation est uniquement centrale, par exemple dans la fibromyalgie (107).

Après une stimulation nociceptive prolongée, les nocicepteurs périphériques silencieux deviennent réactifs. De plus, certains des produits libérés sur le site lésé comme la substance P modifient les propriétés physiologiques des nocicepteurs, abaissant leur seuil d'activation. Les nocicepteurs produisent alors des potentiels d'action pour des stimuli faibles, tels qu'un toucher léger, voire de manière spontanée. Ainsi se crée le phénomène de sensibilisation périphérique, traduit cliniquement par une hyperalgésie ou une allodynie. La sensibilisation périphérique conduit à une hyperexcitabilité neuronale de la corne dorsale induite par l'apparition d'influx multiples et de fréquence élevée. Cette hyperexcitabilité entraîne une libération prolongée de glutamate sur les neurones de projection médiée par le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). L'activité neuronale spinale et centrale est alors durablement augmentée par des phénomènes de neuroplasticité : c'est le syndrome de sensibilisation centrale. Il se crée alors une « mémoire de la douleur » qui peut être temporaire ou plus permanente, et diminuant l'efficacité des contrôles descendants (108).

Au phénomène de sensibilisation centrale peut être associé celui de l'hyperlagésie aux opiacés, qui apparaît dans un contexte de prise prolongée de ces antalgiques. Par un phénomène complexe impliquant la tolérance progressive au traitement, il existe une sensibilisation du système glutamatergique qui va maintenir, et parfois même augmenter la perception douloureuse (109).

#### 1.5. Les molécules qui diminuent la douleur

##### **Le système opioïde**

La neurotransmission opioïdérique est présente dans l'ensemble du système nerveux et semble influencer de nombreuses fonctions, de la nociception aux fonctions neuroendocriniennes et neurovégétatives, incluant le maintien des fonctions instinctuelles. Les opioïdes exercent par ailleurs des effets marqués sur l'humeur et la motivation et produisent la sensation d'euphorie.

Trois classes principales de récepteurs opioïdes sont aujourd'hui identifiées : mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) et kappa ( $\kappa$ ), toutes distribuées largement dans le système nerveux central et périphérique et pré et postsynaptique (110). Les agonistes endogènes de ces récepteurs, nommés peptides

opioïdes endogènes sont également divisés en trois familles : les  $\beta$ -endorphines, les enképhalines et les dynorphines. Leur liaison aux récepteurs amoindrit l'entrée nociceptive par une inhibition de l'afflux calcique dans la terminaison présynaptique (diminuant ainsi la libération de substance P et de glutamate), ou par l'ouverture de canaux potassiques qui hyperpolarisent les neurones post-synaptiques. Les enképhalines sont les ligands préférentiels des récepteurs de type delta en termes d'affinité, les  $\beta$ -endorphines ceux des récepteurs de type mu et les dynorphines ceux des récepteurs de type kappa.

Les récepteurs de type mu sont la principale cible d'action de la morphine et des autres dérivés opioïdes exogènes. En activant ces récepteurs, les analgésiques morphiniques favorisent cependant des effets indésirables comme une dépression respiratoire, une constipation, et un phénomène de tolérance.

L'activation des récepteurs delta produit une analgésie moindre, mais qui semble cependant s'accompagner de moins d'effets indésirables. Depuis quelques années, nous constatons un gain d'intérêt concernant ces récepteurs delta avec la recherche d'agonistes sélectifs à visée analgésique, ou des inhibiteurs de la dégradation des enképhalines (111). De nombreuses études animales suggèrent également un effet anxiolytique et de régulation émotionnelle médié par ce récepteur, qui devient une cible pharmacologique prometteuse dans le traitement de l'anxiété, de la dépression ou des troubles addictifs (112,113).

Comme pour les autres récepteurs opioïdes, l'activation des récepteurs kappa induit une analgésie. Cette activation provoque cependant des manifestations neuropsychiatriques comme des hallucinations, une symptomatologie dissociative, de l'anxiété ou de la tristesse (114,115). Le principal antalgique d'action agoniste kappa est la nalbuphine.

### **Les autres antalgiques usuels d'action systémique**

- Le paracétamol est le médicament le plus prescrit en France. C'est aussi l'un des principaux analgésiques centraux. Largement utilisé depuis sa découverte à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, ses propriétés pharmacologiques ont pourtant été longtemps méconnues. Pour cause, le paracétamol ne semble pas avoir de propriétés antalgiques intrinsèques : il s'agit d'un promédicament. C'est son métabolite actif libéré après le premier passage hépatique, le p-aminophénol, qui exerce son action comme ligand de l'acide arachidonique. Le complexe formé inhibe les canaux calciques Cav3.2 en aval des canaux de type TRPV1 présents sur les nocicepteurs (116). Il va alors moduler la connectivité des centres du contrôle descendant de la douleur, en particulier en regard de la substance grise périaqueducale (117).
- Le néfopam est un autre antalgique d'action centrale qui va renforcer les voies descendantes en inhibant la recapture de la sérotonine et des catécholamines. Il présente aussi des propriétés anti-hyperalgésiques d'origine périphérique, notamment en post-opératoire, dont les mécanismes ne sont pas encore élucidés (118).
- Les antidépresseurs, en premier lieu la famille des tricycliques, possèdent également une action centrale par leur effet de recapture des monoamines, renforçant les voies descendantes et diminuant ainsi la sensibilisation centrale (119). Ces propriétés les rendent

particulièrement intéressants pour le traitement des douleurs neuropathiques et des douleurs chroniques. Plusieurs arguments sont aussi en faveur d'une action périphérique médiée par la noradrénaline.

- Concernant le traitement des douleurs neuropathiques, l'action des antiépileptiques, dont les gabapentinoïdes, s'explique par le blocage de canaux calciques pré-synaptiques diminuant la transmission du message nociceptif (119).
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens agissent en périphérie par blocage de la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandine.
- Les anesthésiques comme la lidocaïne administrés par voie systémique possèdent des propriétés analgésiques par le blocage des canaux sodiques périphériques, augmentant le seuil d'excitabilité des nocicepteurs. La lidocaïne réduit aussi l'emballement des potentiels d'action au niveau spinal par antagonisme des récepteurs NMDA, diminuant dès lors la sensibilisation centrale (120).

Parmi les thérapeutiques utilisées moins fréquemment, nous citerons l'utilisation de la kétamine dans la prévention et le traitement des phénomènes de sensibilisation centrale, ou d'hyperalgésie induite par les opiacés, grâce à son action d'antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du glutamate en regard de la corne dorsale (121). Les dérivés cannabinoïdes sont également à l'essai dans le traitement des douleurs neuropathiques rebelles centrales et périphériques (122) comme le Sativex®, disponible en autorisation temporaire d'utilisation dans les douleurs et de la spasticité dans la sclérose en plaques (123).

#### 1.6. Les modulations affectives et cognitives

Au cours de l'évolution, la douleur se distingue comme un processus adaptatif d'importance majeur dans notre survie, grâce à ses mécanismes physiologiques périphériques mais aussi par leur intégration centrale. C'est ce processus d'intégration cognitive et affective qui nous permet d'éviter des situations dangereuses, parfois même sans les avoir expérimentées personnellement. Il intègre des processus d'apprentissage basés sur un vécu personnel, mais aussi des éléments de l'environnement, comme la vue de la souffrance d'autrui.

Ainsi, l'empathie, définie par le dictionnaire Larousse comme la faculté intuitive de se mettre à la place d'autrui, de percevoir ce qu'il ressent (124), est fortement impliquée dans les mécanismes affectifs et cognitifs de la douleur. Le degré d'empathie varie selon l'intensité de l'émotion affichée par la personne observée, le contexte, et l'attention portée à la situation. Nous comprenons donc aisément que la vue d'une lésion aiguë et mutilante, survenue dans un contexte brutal, d'expression comportementale marquée, induit davantage d'empathie qu'une souffrance d'évolution chronique sans lésion visible. L'empathie est également changeante selon la relation entretenue avec la personne observée. En 2004, Singer et al. montrent par l'IRM fonctionnelle qu'il existe une activation superposable de l'insula et du cortex cingulaire antérieur lors de l'application d'un stimulus douloureux et lors de l'observation d'un proche (dans l'étude, le conjoint) lorsqu'il est soumis à ce même stimulus, identifiant le réseau neuronal de l'empathie (125). En revanche, les régions impliquées davantage dans la



perception douloureuse comme le thalamus ne sont pas activées dans la deuxième situation. Lorsque le degré d'empathie perçue est plus faible, les capacités de théorie de l'esprit sont également impliquées (126). C'est la situation rencontrée lors de la prise en charge d'un malade par des soignants, pratique qui nécessite davantage de distance affective. La théorie de l'esprit correspond à un travail conscient d'imagination pour se mettre du point de vue de l'autre. Il s'agit d'un processus cognitif qui implique le cortex préfrontal médian, également en lien avec le cortex cingulaire antérieur et l'insula.

La théorie de l'esprit et l'empathie modulent ainsi notre propre expérience douloureuse. Les processus empathiques présumés plus développés chez la femme que chez l'homme pourraient expliquer en partie les différences observées dans l'expérience douloureuse en fonction du sexe (127).

De nombreux autres processus cognitifs ont été explorés. En 1956, Beecher démontre l'influence de la signification accordée à la maladie sur la douleur. Dans une étude comparant deux groupes de blessés, des civils et des militaires, qui présentaient des lésions comparables, il observe une moindre demande d'analgésiques chez ses patients militaires. En effet, les significations attribuées à la maladie sont alors très différentes : elle est vécue positivement par les militaires (fin des combats, vie sauve) et bien plus négativement par les civils (perte d'emploi, désinsertion sociale) (128).

Deux situations cliniques caractérisées par des altérations émotionnelles et cognitives de la douleur d'origine lésionnelle ont permis de comprendre les mécanismes qui sous-tendent ces fonctions : l'asymbolie à la douleur et le tableau neurologique provoqué par la réalisation d'une lobotomie préfrontale. Dans l'asymbolie à la douleur induite notamment par une lésion de l'insula, l'altération de la dimension émotionnelle de la douleur s'accompagne d'une perte du sens de la menace et du danger tout en préservant la perception sensorielle (129). La lobotomie préfrontale, pratiquée durant la première moitié du XX<sup>ème</sup> siècle pour le traitement des maladies mentales et de certaines douleurs chroniques, réduit l'impact affectif des douleurs chroniques, mais en engendrant paradoxalement une exacerbation des réponses émotionnelles lors de stimulations nociceptives aiguës (130).

De même, il nous faut insister sur l'impact d'une symptomatologie anxieuse ou dépressive sur la douleur. Il est admis que les symptômes anxiodépresseurs peuvent être induits par la douleur, qu'elle soit d'évolution aiguë ou chronique, et vont accroître la tonalité négative de celle-ci. Le lien entre la douleur et les symptômes anxiodépresseurs est donc bidirectionnel, et doit être pris en compte lors de l'évaluation de la douleur (131,132).

À perception identique, nous comprenons donc que l'expérience douloureuse est unique à chaque individu, se façonnant en fonction des expériences émotionnelles et des nombreux processus cognitifs mis en jeu, dont les cognitions sociales. Or, nous avons évoqué en première partie que les personnes atteintes de schizophrénie présentaient une altération des affects et de certaines fonctions cognitives. Nous pouvons alors nous questionner quant à l'impact de cette symptomatologie sur la construction du vécu douloureux chez ces patients.

## **2. La physiopathologie de la schizophrénie**

Il est maintenant admis que la symptomatologie de la schizophrénie est associée à des anomalies biochimiques. Plusieurs modèles de mécanismes neurobiologiques se sont succédés grâce à l'apport de la pharmacologie et des neurosciences, afin de tenter de préciser la nature de ces altérations (133).

### **2.1. L'hypothèse dopaminergique ou l'hypothèse « historique »**

L'hypothèse physiopathologique historique est fondée sur l'action d'un neurotransmetteur : la dopamine. Cette hypothèse dopaminergique est née à la suite de la découverte des médicaments antipsychotiques, notamment la chlorpromazine. Cette molécule est introduite en 1952 sous le nom commercial Largactil®. Son indication thérapeutique est la prise en charge des troubles mentaux et du comportement, sur la constatation d'une apparente « indifférence » chez les patients ayant reçu 50 à 100mg de chlorpromazine (initialement dans le cadre de l'anesthésie). Des études neurobiologiques et pharmacologiques ont par la suite démontré sa fonction d'antagoniste du récepteur dopaminergique D2 post-synaptique.

L'hypothèse dopaminergique telle qu'elle est admise aujourd'hui repose sur le modèle de Weineberger (134). Selon ce modèle, il existe un déséquilibre dopaminergique soit : une hyperactivité des voies sous-corticales, associée à la symptomatologie positive, et une hypoactivité dopaminergique des voies corticales frontales à l'origine de la symptomatologie négative.

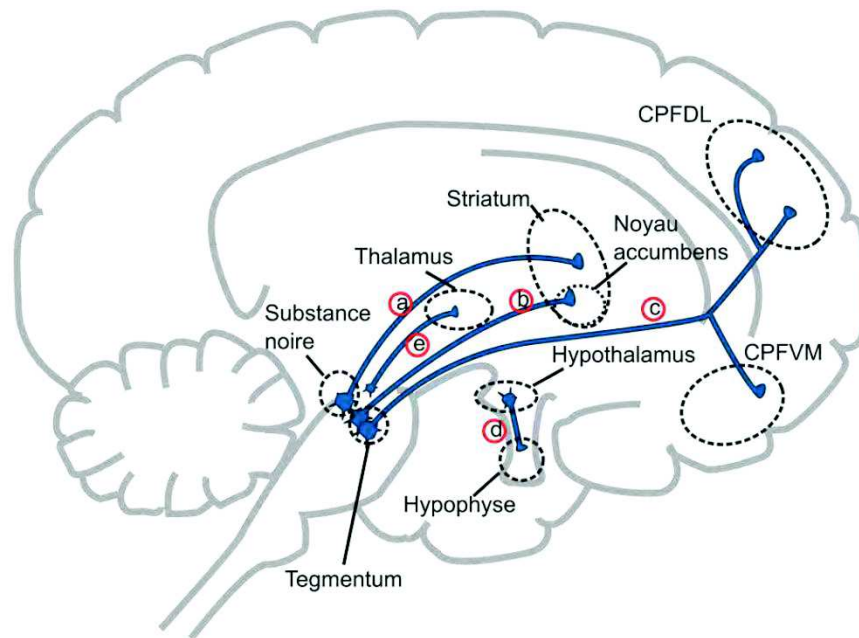
La dopamine est principalement synthétisée par les neurones de la substance noire et dans l'aire tegmentale ventrale dans le mésencéphale. Elle a de nombreuses cibles au sein du système nerveux central, notamment les structures cérébrales appartenant au système des noyaux de la base. La dopamine se projette ainsi selon quatre voies d'action : la voie mésolimbique, la voie méso-corticale, la voie nigro-striée, et la voie tubéro-infundibulaire (135) (Figure 8). La voie mésolimbique reste sous-corticale et se projette vers le système limbique : le striatum ventral, le noyau accumbens, l'hippocampe et l'amygdale. Les neurones de la voie méso-corticale se projettent vers les régions corticales avec une prédominance vers les cortex orbitofrontal, préfrontal ventro-médian (CPFVM), préfrontal dorsolatéral (CPFDL), et le cortex cingulaire. Ces deux voies sont impliquées dans la régulation du plaisir et du système de récompense, de la motivation, de l'attention, et des fonctions exécutives.

Plusieurs études stipulent ainsi que les symptômes cognitifs et certains symptômes négatifs sont liés à un déficit de l'activité dopaminergique sur les projections méso-corticales allant vers le cortex préfrontal dorsolatéral. Les symptômes affectifs seraient en lien avec un déficit de l'activité dopaminergique des projections méso-corticales allant vers le cortex préfrontal ventro-médian (135,136).

La voie nigro-striée naît de la pars compacta de la substance noire pour se projeter majoritairement dans la partie supérieure du striatum, intervenant ainsi dans le contrôle de la motricité fine (voie extrapyramidale). La dopamine joue enfin un rôle de neurohormone via la

voie-tubéro-infundibulaire, par laquelle elle inhibe la sécrétion de prolactine par l'hypophyse antérieure.

Figure 8 : Les voies dopaminergiques d'après S-M. Stahl (135) : (a) la voie nigro-striée; (b) la voie méso-limbique; (c) la voie méso-corticale; (d) la voie tubéro-infundibulaire; (e) fonction inconnue



La dopamine exerce son action grâce à cinq types de récepteurs au sein du système nerveux central : D1, D2, D3, D4 et D5 (137). Tous sont des récepteurs couplés à une protéine G à 7 domaines transmembranaires présents sur le neurone post-synaptique. Les récepteurs D1 et D2 sont les récepteurs les plus nombreux et distribués dans les régions corticales et sous-corticales. Leurs actions sont opposées : l'activation du récepteur D1 post-synaptique induit une hyperexcitabilité cellulaire et celle du D2 une hyperpolarisation cellulaire à la fois en pré-synaptique (autorécepteurs) et en post-synaptique. Pour cette raison, chacun représente une famille de récepteurs, les récepteurs D3 et D4 étant rapportés à la famille « de type D2 », et le D5 à la famille « de type D1 ». Le récepteur D3 est peu exprimé avec une localisation restreinte sous-corticale au système limbique, participant au circuit de la récompense. Le récepteur D4 est lui aussi peu abondant, présent en petite quantité dans le système limbique mais prédominant dans le cortex préfrontal. Enfin, le récepteur D5 se retrouve principalement dans l'hippocampe et l'hypothalamus.

L'hypothèse dopaminergique est soutenue par les études de neuroimagerie réalisées depuis les années 1980. En effet, l'imagerie nucléaire met en évidence *in vivo* un profil de récepteurs dopaminergique particulier chez les patients souffrant de schizophrénie. Sont alors identifiés une surexpression significative des récepteurs D2 et D3 de la voie mésolimbique associée à la symptomatologie positive (138). Ces récepteurs D2 et D3 sont par ailleurs moins exprimés au niveau cortical et thalamique (139). Enfin, une expression corticale diminuée du récepteur D1 est liée à la présence d'une symptomatologie négative (140).

Cependant, l'ensemble de la symptomatologie, notamment négative et cognitive, ne peut être attribuée à la seule anomalie de balance dopaminergique. De même, la fréquente résistance aux traitements antipsychotiques (antagonistes des récepteurs dopaminergiques), suppose l'implication d'autres processus physiopathologiques (141).

## 2.2. L'hypothèse glutamatergique

Dès les années 1990, l'intérêt des auteurs s'est porté sur le glutamate (142), et plus précisément sur la fonction supposée diminuée d'un type particulier de récepteur au glutamate : le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (143). Cette théorie apparaît après l'observation d'une symptomatologie mimant ceux de la schizophrénie chez les sujets sains et sur des modèles animaux, après administration d'antagonistes de ce récepteur NMDA tels que la kétamine ou la phéncyclidine (144). De la même manière, la description de l'encéphalite limbique avec anticorps anti-récepteur NMDA par Dalmau en 2007, qui peut également induire une symptomatologie similaire au stade initial de la maladie, appuie cette nouvelle hypothèse (145).

Le glutamate est le principal neuromédiateur excitateur du système nerveux central. Il exerce son action par le biais de différents types de récepteurs que l'on peut séparer en deux classes : les récepteurs métabotropiques et ceux à canaux ioniques. Les récepteurs métabotropiques sont des récepteurs couplés à des protéines G comme ceux de la dopamine. Les récepteurs à canaux ioniques sont représentés principalement par le récepteur NMDA, le récepteur  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate (AMPA) et le récepteur kaïnate (135). Le récepteur NMDA joue un rôle essentiel dans la mémoire, la potentialisation à long terme et dans la plasticité neuronale (146). Il se présente comme un canal non sélectif. Au repos, il est lié à un cation magnésium, qui est libéré lors de la dépolarisation. La fixation du glutamate et de l'un de ses co-agonistes en fonction du site, la glycine ou la D-sérine, est indispensable pour l'activité du récepteur.

L'action du glutamate est répartie selon six réseaux principaux (135) (Figure 9) :

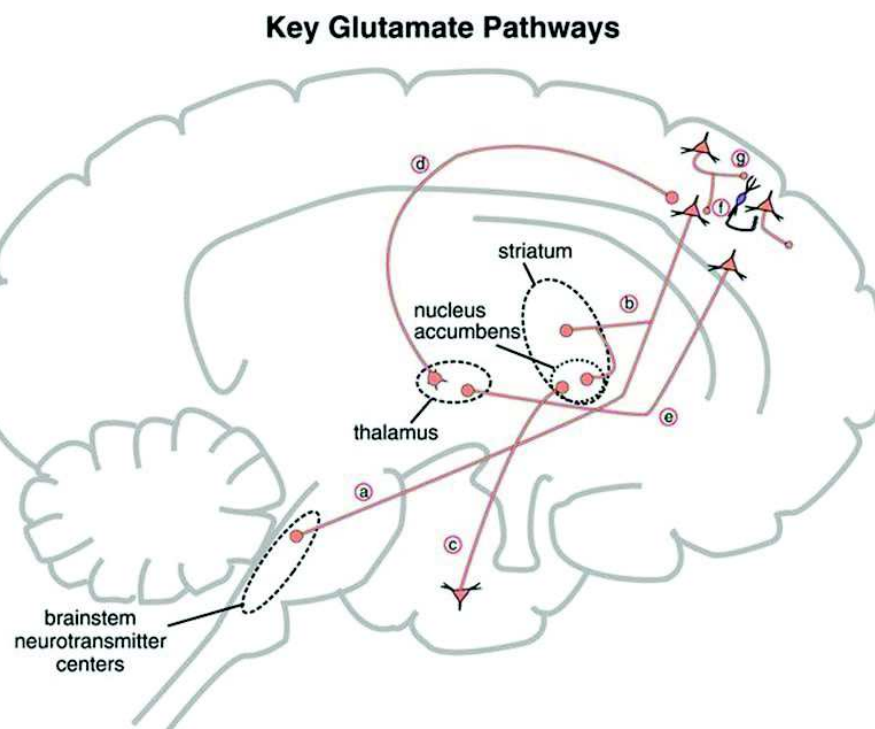
- La voie cortico-tronc cérébral est une voie descendante qui se projette des neurones pyramidaux du cortex préfrontal vers le tronc cérébral. Par ces projections, elle régule la libération de sérotonine (pas les noyaux du raphé), de la dopamine (par l'aire tegmentale ventrale) et de la noradrénaline (pas le locus coeruleus). La libération des neuromédiateurs est provoquée directement par le glutamate et leur blocage par l'action de celui-ci sur les interneurons GABAergiques.
- La voie cortico-striée est une voie descendante qui se projette du cortex préfrontal vers les neurones GABAergiques du striatum dorsal et le noyau accumbens.
- La voie hippocampo-striée émerge de l'hippocampe ventral vers le noyau accumbens.
- La voie thalamo-corticale naît du thalamus pour la transmission au cortex des informations sensorielles.
- La voie cortico-thalamique contrôle la réponse neuronale aux informations sensorielles.

- Les voies cortico-corticales directes et indirectes permettent une communication interneuronale dans le cortex directe, ou par l'intermédiaire des interneurons inhibiteurs GABAergiques.

Dans le modèle glutamatergique, les symptômes positifs sont expliqués par l'hypofonctionnement du récepteur NMDA cortical sur l'interneurone GABAergique, réduisant ainsi l'effet inhibiteur du GABA (acide  $\gamma$ -aminobutyrique). La levée de l'inhibition entraîne une hyperexcitabilité de la voie cortico-tronc cérébral et donc une libération excessive de dopamine qui exercera son action en aval sur la voie dopaminergique mésolimbique (147). La voie hippocampo-striée peut également participer à la désinhibition de la voie dopaminergique mésolimbique. Les symptômes négatifs peuvent eux aussi être expliqués par le dysfonctionnement de la voie cortico-tronc cérébral qui, lorsqu'elle est en hyperactivité, inhibe la voie dopaminergique méso-corticale. La dysfonction de la voie hippocampo-striée, par son action sur le système limbique peut également participer aux symptômes affectifs (148). Quant aux symptômes cognitifs, ils seraient alors expliqués par l'hypofonction des interneurons inhibiteurs GABAergiques médiées par le récepteur NMDA au sein des voies cortico-corticales (149).

La physiopathologie présumée implique donc un défaut d'excitabilité neuronale du glutamate qui peut être à la fois directe, soit liée à un déficit d'inhibition. Nous remarquons ainsi que l'hypothèse glutamatergique ne se place pas en opposition par rapport à l'hypothèse dopaminergique, mais se place en amont de celle-ci.

Figure 9 : Les réseaux glutamatergiques cérébraux d'après S-M. Stahl (135) : (a) La voie cortico-tronc cérébral, (b) La voie cortico-striée, (c) La voie hippocampo-striée, (d) La voie thalamo-corticale, (e) La voie cortico-thalamique, (f) Les voies cortico-corticales directes, (g) Les voies cortico-corticales indirectes



L'hypothèse glutamatergique est explorée depuis plusieurs années à l'aide des techniques d'imagerie fonctionnelle dont l'IRM fonctionnelle et la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) (150). L'hypothèse est validée en septembre 2021 par Adams et al., qui attestent d'une réduction du gain synaptique, ou capacité d'excitabilité, des neurones pyramidaux dans la schizophrénie (151). Cette réduction serait constante et non modifiée par les traitements antipsychotiques. L'étude utilise l'IRM fonctionnelle et la modélisation informatique de l'EEG pour enregistrer l'activité cérébrale et mesurer le gain synaptique global entre plusieurs stimuli auditifs. Les auteurs ont alors observé une augmentation constante de l'auto-inhibition (c'est-à-dire une diminution du gain synaptique) chez les patients schizophrènes, notamment dans les zones corticales frontales. Le déficit d'inhibition sur les voies glutamatergiques apparaîtrait alors secondairement dans une tentative de rétablir l'équilibre entre excitation et inhibition, et provoquerait la symptomatologie des patients.

### **3. Quelles sont les implications de la physiopathologie de la schizophrénie dans la douleur ?**

Nous l'avons vu, la schizophrénie est liée à des dysfonctions des voies dopaminergiques et glutamatergiques au sein du système nerveux central. Or, les connaissances actuelles de la physiologie de la douleur montrent une implication de ces deux neurotransmetteurs dans les voies du contrôle de la douleur.

En effet, la dopamine joue un rôle essentiel dans le contrôle central et périphérique de la douleur, initiée dans le cortex préfrontal et la substance grise périaqueducule. Son action est régulée par le système opioïde endogène : effectivement, les enképhalines et les agonistes opioïdes mu augmentent la libération de la dopamine par l'aire tegmentale ventrale (152) vers le système de récompense, incluant le noyau accumbens et le striatum. Il a été ainsi avancé qu'il existerait dans la douleur chronique une diminution de la concentration de dopamine au sein du striatum, soit dans la voie mésolimbique (153). Nous pouvons donc supposer d'après ces résultats qu'une symptomatologie positive importante, associée à une hyperactivité de la voie mésolimbique, pourrait exercer une influence sur la douleur.

Les récepteurs opioïdes kappa sont aussi étudiés en raison des effets neuropsychiatriques induits par la liaison des dynorphines. L'administration d'agonistes opioïdes kappa semble majorer la symptomatologie positive des patients schizophrènes, soulevant un intérêt thérapeutique potentiel des antagonistes des récepteurs opioïdes kappa chez ces patients (154,155). Nous noterons d'ailleurs un fort intérêt pour le système opioïde dans les années 1970 dans le traitement de la schizophrénie, et notamment la prescription selon la symptomatologie soit d'agonistes opioïdes (156), soit d'antagonistes opioïdes tels que la naloxone avec une efficacité très variable (157,158).

Si nous considérons l'hypothèse glutamatergique, celle-ci consiste en une diminution de l'excitabilité des voies pyramidales glutamatergiques. Dans le contrôle de la douleur, le phénomène de sensibilisation centrale implique au contraire une hyperexcitabilité glutamatergique ascendante dès la corne dorsale de la moelle. L'efficacité thérapeutique de la kétamine, antagoniste du récepteur NMDA, dans le syndrome de sensibilisation centrale et dans l'épargne des opioïdes soutient cette affirmation. En 2012, Fayed observe également par spectroscopie RMN une augmentation de l'excitabilité neuronale dans la neuromatrice de la douleur chez les personnes exprimant une douleur nociplastique, particulièrement dans le cortex cingulaire antérieur et l'insula (159). Ces observations concordent avec l'augmentation des composantes affectives et cognitives de la douleur chez les patients douloureux chroniques. Nous pouvons alors émettre l'hypothèse d'une modification des modulations affectives et cognitives de la douleur chez les personnes schizophrènes.

Grâce à l'étude des bases neurobiologiques de la douleur et de la physiopathologie de la schizophrénie, nous avons argumenté l'existence de possibles interactions entre les deux entités cliniques. Afin de préciser ces interactions et leur impact clinique sur la perception et l'expression de la douleur chez les personnes atteintes de schizophrénie, une troisième partie s'intéressera aux études cliniques réalisées chez ces personnes au travers d'une revue de la littérature.

## **IV. LES PARTICULARITES DE PERCEPTION ET D'EXPRESSION DE LA DOULEUR CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES DE SCHIZOPHRENIE : REVUE DE LA LITTERATURE**

### **1. Objectifs**

Les multiples études de cas publiées dans les années 1950 concernant l'hypoalgésie, voire l'analgésie apparente des personnes schizophrènes (13–15) ont conduit à la mise en œuvre de protocoles expérimentales dans l'objectif d'attester ou non de cette hypoalgésie. L'objectif de cette revue de la littérature est de définir les particularités de perception et d'expression de la douleur chez ces personnes au regard des connaissances actuelles.

### **2. Méthode**

#### **2.1 Les sources d'information**

Cette revue systématique a utilisé les ressources de Pubmed en langue anglaise. Plusieurs recherches itératives ont été réalisées avec les mots clés suivants :

- pain AND schizophrenia AND (perception OR reactivity OR sensitivity OR self-report OR behavior)

- pain AND schizophrenia AND (acute OR chronic OR neuropathic)
- pain AND schizophrenia AND (recognition OR empathy OR emotional OR affective)
- pain AND schizophrenia AND (rating OR assesement OR evaluation).
- pain AND schizophrenia AND antipsychotics.

## 2.2 La sélection

Après élimination des doublons, 175 articles ont été sélectionnés. 66 articles traitent des particularités de perception et d'expression de la douleur des sujets schizophrènes. Les articles étudiant d'autres pathologies mentales ou neurodéveloppementales, les observations de cas cliniques (case report) et les articles s'intéressant au système opioïde ou d'autres molécules à visée antalgique sans évaluation de la douleur n'ont pas été intégrés.

## 3. Résultats

### 3.1. La réactivité à la douleur

La mesure de la réactivité à la douleur est réalisée selon différents protocoles expérimentaux. Ces protocoles utilisent différents types de stimulations nociceptives : électrique, thermique ou mécanique. Nous remarquons la grande hétérogénéité de ces derniers ainsi que des conditions expérimentales selon l'époque. Les réponses obtenues lors des douleurs provoquées sont recueillies et analysées différemment selon les auteurs.

L'étude connue la plus ancienne est celle de la douleur induite par la stimulation électrique réalisée par Bender et Schilder en 1930 (160) chez 16 patients dits schizophrènes dont 8 présentant un syndrome catatonique. L'étude, jugée aujourd'hui immorale compte-tenu des conditions expérimentales et de l'absence de consentement des patients, retrouve des réactions diminuées à la douleur, et apparaissant lors de stimulations plus intenses. Chez les patients catatoniques est observée une dissociation de la réaction motrice à la douleur. En 1955, Earle et Earle mettent en évidence une diminution significative de la réaction émotionnelle lors de stimulations thermiques et mécaniques (froid-pression) chez les patients atteints d'une forme hébéphrénique (négative) de schizophrénie (161). Cependant, les réactions neurovégétatives comme l'augmentation de la pression artérielle semblent préservées. Les auteurs concluent alors à une modification de l'intégration de l'information douloureuse. En 2000, Kudoh et al. mesurent les seuils douloureux de 50 patients schizophrènes hospitalisés pour la prise en charge chirurgicale d'une fracture d'un membre inférieur. Les seuils douloureux par stimulation électrique standardisée en préopératoire est significativement plus élevé chez ces patients que chez les sujets sains, et l'évaluation de la douleur en post-opératoire par l'EVA est significativement plus faible (162). Les demandes de traitement antalgique sont également moins fréquentes chez ces patients. En 2012, Boettger et al. montrent de même une augmentation du seuil douloureux thermique (au froid et à la chaleur) (163).



La majorité de ces études met en évidence lors de stimulations provoquées une perception réduite de la douleur, traduite par un seuil douloureux augmenté et une plus grande tolérance de la douleur comparativement aux sujets sains (164–166). Au contraire, les études de Duval et al., ou de Lévesque et al. montrent une diminution du seuil douloureux chez les sujets schizophrènes (167,168).

Ainsi, la variabilité des résultats, voire les contradictions, s'expliquent par les différences entre les protocoles mis en œuvre et par les faibles échantillons de patients étudiés (169). Nous pouvons aussi souligner que les conditions de diagnostic, l'intensité des symptômes de la schizophrénie, et le traitement pharmacologique des patients, antipsychotique comme antalgique, ne sont pas toujours pris en compte. Par ailleurs, aucune de ces études expérimentales n'évalue les symptômes thymiques des patients avant la stimulation nociceptive.

### 3.1. L'évaluation des mécanismes excitateurs et inhibiteurs de la douleur

Concernant l'évaluation des mécanismes excitateurs, Guieu et al. retrouvent en 1994 sur l'évaluation par électromyographie de 10 patients non traités un réflexe de retrait nociceptif identique chez les patients et les sujets contrôles (170). Ce résultat est en faveur d'une intégrité de la voie ascendante périphérique jusqu'à la corne dorsale.

Plus récemment, en 2020, Zhou et al. ont évalué l'activité de la neuromatrice de la douleur. Par l'EEG et l'IRM fonctionnelle, il mettent en évidence chez les personnes schizophrènes une perception sensorielle inchangée vis-à-vis des stimuli non douloureux, mais une diminution de l'activité des voies de l'intégration douloureuse et des contrôles descendants centraux (171). De même, Potvin et al. montrent en 2008 chez 23 patients une absence d'amplification de la douleur lors de tests de sommation temporelle. Ces résultats supposent une diminution de l'excitabilité neuronale des voies ascendantes. Cette particularité peut expliquer en partie la variabilité des résultats de réactivité à la douleur selon les protocoles. Il retrouve par ailleurs chez ses mêmes patients une préservation des contrôles inhibiteurs diffus induits par des stimulations nociceptives (CIDN) (172). Afin de vérifier la localisation de la perte d'excitabilité des mécanismes excitateurs, la même équipe de recherche a reproduit son expérience en 2011, en utilisant cette fois le réflexe de retrait nociceptif. Les auteurs constatent alors une augmentation de l'amplitude du réflexe nociceptif qui traduit une intensité supérieure de la perception douloureuse par rapport aux contrôles. Ce résultat contraste avec une absence d'augmentation subjective de l'intensité douloureuse perçue (173). Les résultats de cette étude sont en faveur d'une intégrité des voies spinales et d'une diminution de l'activité des voies glutamatergiques centrales de l'intégration douloureuse (174), et nécessiteraient d'être vérifiées par des études sur des populations plus importantes.

De la même manière, Chiapelli et al. retrouvent lors d'une stimulation thermique une stimulation initiale supérieure des mécanismes excitateurs mais qui diminue avec la durée d'exposition (175). Ces résultats sont en faveur d'un déficit de sommation temporelle.

### 3.2. Les opiacés endogènes chez les personnes schizophrènes

Sur le plan biochimique, des modifications de concentrations en opiacés endogènes ont été incriminées par plusieurs auteurs dans les facteurs susceptibles d'induire le phénomène d'hypoalgésie dans la schizophrénie. Les taux d'opiacés endogènes sanguins et dans le liquide céphalorachidien ont été mesurés chez les patients schizophrènes et confrontés à ceux mesurés dans la population générale. Les résultats, contradictoires, n'ont pas retrouvé de lien de causalité entre les concentrations en opiacés et la réactivité à la douleur (176). Par exemple, Urban et al. mettent en évidence chez 34 patients schizophrènes traités par antipsychotiques une augmentation de 20% de la concentration plasmatique de  $\beta$ -endorphines et de peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) plasmatiques sans modification significative du réflexe de retrait (177).

En 1979, Davis et al., lors d'essais thérapeutiques de la naltrexone, un antagoniste des opiacés, montrent un seuil et une tolérance augmentés de la douleur par stimulation électrique externe chez les patients schizophrènes non traités, recueillis par l'évaluation clinique et par potentiels évoqués somesthésiques. Le seuil et la tolérance de la douleur sont décrits comme normaux chez les patients traités par naltrexone(178). L'étude, réalisée sur un échantillon de seulement cinq patients traités, et en l'absence de contrôle par l'administration de traitements opiacés, ne permet pas de conclure à une altération de la perception douloureuse chez les patients.

### 3.2. L'influence du traitement antipsychotique

L'influence du traitement antipsychotique sur la perception douloureuse a été étudiée par plusieurs auteurs. En 2006, Jochum et al. constatent chez 23 patients une augmentation du seuil de perception sensorielle et de la douleur induite par stimulation thermique. Les résultats de cette étude montrent une absence de lien significatif entre l'augmentation du seuil douloureux, le traitement par antipsychotiques et l'intensité des symptômes psychiatriques évalués par la PANSS (179). La méta-analyse de Potvin et Machand, publiée en 2008, infirme la corrélation entre la faible réactivité à la douleur et le traitement antipsychotique (164).

### 3.3. La composante affective de la douleur chez les personnes schizophrènes

Concernant les manifestations cliniques, il a été montré que la symptomatologie négative semble diminuer la composante affective de la douleur. Urban et al. retrouvent une corrélation négative entre le score de symptômes négatifs à la PANSS et l'augmentation du seuil douloureux, et entre la performance au test de Stroop (évaluant les capacités d'inhibition dans le cadre d'une évaluation des fonctions exécutives) et l'augmentation du seuil douloureux. (177,180). Bouaziz et al. décrivent par ailleurs un seuil et une tolérance de la douleur significativement plus faibles chez les patients n'ayant pas été rémunérés pour l'étude (181).

Ce résultat suppose une forte implication affective et motivationnelle dans la perception douloureuse chez ces patients.

Les études de neuroimagerie ont tenté d'objectiver les modifications affectives de la douleur entre les sujets atteints de schizophrénie et les sujets sains. En 2010 et 2012, De la Fuente-Sandoval et al. mettent en évidence par l'IRM fonctionnelle une activation majorée du cortex somatosensoriel des patients par rapport aux sujets non malades, reflet d'une perception intacte voire augmentée de la douleur. Cependant, ils présentent une activité diminuée du cortex cingulaire antérieur, de l'insula et du tronc cérébral lors de stimulations nociceptives thermiques. La tolérance clinique de la douleur est alors supérieure chez les sujets schizophrènes et non influencée par le traitement antipsychotique (182,183). Selon ces résultats, la perception de la douleur est préservée mais les affects associés à la douleur sont diminués. Linmann et al., sur des observations similaires, précise en 2013 la corrélation positive entre l'intensité de la diminution de l'activation de l'insula et l'intensité des symptômes positifs (184). Ainsi, plus la symptomatologie positive est importante, plus les affects associés aux simulations douloureuses sont diminués.

#### 3.4. L'empathie pour la douleur d'autrui

Nous avons décrit précédemment l'importance des cognitions sociales dont l'empathie dans la modulation de la perception douloureuse. Nous savons que les personnes atteintes de schizophrénie peuvent présenter des altérations de certaines fonctions cognitives, dont les cognitions sociales.

Sur le plan clinique, Wojakiewicz et al. montrent en 2013, pour donner suite aux travaux similaires de Martins et al. (185), que les patients schizophrènes ont un déficit d'identification et de catégorisation de la douleur sur des tests de sensibilité à l'expression faciale de la douleur (186). Ce déficit est présent à la fois pour eux-mêmes lors de la simulation d'expériences fictives et chez les autres. Ces jugements de douleur des patients ne semblent pas corrélés à leurs capacités empathiques affectives ou cognitives. Vistoli et al. montrent que la prise en compte du point de vue cognitif d'autrui, contribuant à l'expérience de l'empathie, est plus spécifiquement altéré chez les patients atteints de schizophrénie.

Sur le plan de l'imagerie, Horan et al. retrouvent une activité neuronale globalement intacte des cortex cingulaire antérieur et de l'insula chez les patients schizophrènes comparativement aux contrôles à l'observation d'autres personnes souffrantes (187).

#### 3.5. Données épidémiologiques de la douleur chronique chez les personnes schizophrènes

En 2010, une étude menée par Almeida et al. auprès de personnes atteintes de schizophrénie retrouve une prévalence de 36.6% de douleurs chroniques (188,189), dont les localisations principales sont les douleurs abdominales, les céphalées (190), les douleurs faciales et

lombaires. La prévalence est donc similaire à celle de la population générale. Parmi les patients douloureux, un quart d'entre eux déclarent présenter des douleurs quotidiennes. Les auteurs montrent de même un impact significatif des douleurs sur la qualité de vie de ces patients, avec au premier plan un isolement social accru. Plusieurs études montrent par ailleurs, malgré la prévalence importante des douleurs, les patients présentent une plainte douloureuse spontanée moindre (190–193).

#### **4. Discussion**

Les données de la littérature concernant les particularités de perception et d'expression de la douleur chez les personnes atteintes de schizophrénie, retrouvent une perception préservée de la douleur chez les patients schizophrènes : les mécanismes excitateurs ascendants, de la périphérie au thalamus ne semblent pas altérés. Cependant, Potvin et al., constatent un défaut de sommation temporelle de la douleur qui serait d'origine centrale. Ce résultat implique une possible diminution de l'intégration de la douleur et/ou des mécanismes inhibiteurs centraux. Cette activité centrale diminuée implique une moindre sensibilisation à la douleur, qui est un phénomène adaptatif indispensable pour éviter les lésions tissulaires induites par la stimulation persistante. L'altération des mécanismes excitateurs centraux de la douleur peut être en accord avec la physiopathologie de la schizophrénie selon le modèle glutamatergique.

Si la perception douloureuse est préservée, il existe une tolérance clinique plus élevée de la douleur en lien avec des modulations affectives moindres qui peut être visualisée en neuroimagerie. Ces modulations affectives semblent modifiées en fonction de l'intensité de la symptomatologie présentée par le patient. Il semble ainsi exister une corrélation négative entre l'intensité de la symptomatologie positive et celle des affects associés aux simulations nociceptives. De même, en ce qui concerne les processus cognitifs, les patients schizophrènes semblent rencontrer des difficultés dans l'identification de la douleur d'autres individus. Cette particularité est susceptible de modifier le comportement des patients face à la douleur.

Enfin, la prévalence de la douleur chronique chez les personnes atteintes de schizophrénie est sensiblement identique à celle de la population générale, soit plus de 30%. Cependant, les patients sont moins susceptibles d'exprimer spontanément leurs douleurs.

Parmi les limites de cette revue de la littérature, nous comptons l'hétérogénéité des protocoles expérimentaux et les nombreux biais de ces études. Ainsi, le faible nombre de patients inclus dans les études, l'absence régulière de considération des thérapeutiques, des symptômes psychiatriques dont les symptômes thymiques, permettent rarement de conclure à l'altération ou la préservation des voies de la douleur.

# V. PRESENTATION DE CINQ CAS CLINIQUES DE PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRENIE AVEC SYMPTOMATOLOGIE DOULOUREUSE CHRONIQUE

## A. OBJECTIFS

L'objectif de cette présentation de cas cliniques est celle d'une confrontation de la clinique aux données de la littérature concernant les particularités de perception et d'expression de la douleur chez les personnes atteintes de schizophrénie. Afin d'examiner précisément chacune des composantes de la douleur (sensorielle, affective, cognitive et comportementale), et dans l'intention d'assurer une évaluation standardisée selon les recommandations de bonnes pratiques, seuls des patients présentant une symptomatologie douloureuse chronique ont été sélectionnés.

## B. MÉTHODE D'ÉVALUATION

### 1. La population étudiée

Les critères d'évaluation des patients sont :

- Un diagnostic de schizophrénie posé par le psychiatre traitant,
- Une verbalisation douloureuse au cours de la prise en charge dont la cause initiale est clairement définie et antérieure d'au moins trois mois,
- La capacité à se soumettre à un entretien d'évaluation durant au moins une heure et trente minutes sans troubles du comportement,
- Une compréhension et une expression orale et écrite de la langue française suffisante pour assurer une évaluation fiable.

Les patients ont tous été évalués au cours de leur prise en charge en hospitalisation complète au Centre Hospitalier (CH) du Rouvray et/ou en hospitalisation de jour au Centre d'Evaluation et du Traitement de la Douleur (CETD) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen. Chaque patient a été informé de l'objectif de ce travail et a donné son accord verbal relativement à sa participation.

### 2. Le déroulement de l'évaluation

L'évaluation des patients est réalisée conformément aux recommandations de bonnes pratiques de la Haute Autorité de Santé d'évaluation et de suivi de la douleur chronique parues en 1999 (dernière mise à jour en 2007) (194). Le déroulement de l'évaluation comprend :

- **Un entretien d'évaluation semi-structuré recherchant :**

- L'ancienneté de la douleur
  - Mode de début (brutal, progressif)
  - Circonstances exactes (maladie, traumatisme, accident de travail...)
  - Description de la douleur initiale
  - Modalités de prise en charge immédiate
  - Événements de vie concomitants
  - Diagnostic initial, explications données
  - Retentissement (anxiété, dépression, troubles du sommeil, incapacités fonctionnelle et professionnelle...)
- Le profil évolutif du syndrome douloureux
  - Comment s'est installé l'état douloureux persistant à partir de la douleur initiale
  - Profil évolutif (douleur permanente, récurrente, intermittente...)
  - Degré du retentissement (anxiété, dépression, troubles du sommeil, incapacités fonctionnelle et professionnelle...)
- Les traitements effectués et actuels
  - Traitements médicamenteux et non médicamenteux antérieurs, actuels
  - Modes d'administration des médicaments, doses, durées
  - Effets bénéfiques partiels, effets indésirables, raisons d'abandon
  - Attitudes vis-à-vis des traitements
- Les antécédents et pathologies associées médicales, chirurgicales, psychiatriques
  - Familiaux
  - Personnels (médicaux, obstétricaux, chirurgicaux et psychiatriques) et leur évolutivité
- La description de la douleur actuelle
  - Topographie
  - Type de sensation (brûlure, décharge électrique ...)
  - Intensité
  - Retentissement (anxiété, dépression, troubles du sommeil, incapacités fonctionnelle et professionnelle...)
  - Facteurs d'aggravation et de soulagement de la douleur
- Les contextes familial, psychosocial, médico-légal et incidences
  - Situation familiale
  - Situation sociale
  - Statut professionnel et satisfaction au travail
  - Indemnités perçues, attendues ; implications financières
  - Procédures
- Les facteurs cognitifs
  - Représentation de la maladie (peur d'une maladie évolutive...)

- Interprétation des avis médicaux
- Les facteurs comportementaux
  - Attitude vis-à-vis de la maladie (passivité...)
  - Modalités de prise des médicaments
  - Observance des prescriptions
- **L'auto-évaluation par le patient de la douleur sur un support écrit grâce à :**
  - Un schéma corporel repérant les zones douloureuses
  - La mesure de l'intensité douloureuse (EVA, EN ou EVS)
  - Le retentissement de la douleur sur le comportement quotidien
  - Les qualificatifs de la douleur explorés par l'échelle multidimensionnelles de Saint-Antoine
  - La recherche de composante neuropathique par le DN4

Les questionnaires remis aux patients sont disponibles en Annexe 1.

- **Un examen clinique du patient orienté en fonction des zones douloureuses**

**S'ajoute l'évaluation des symptômes psychiatriques actuels par :**

- La PANSS
- La SNS (auto-évaluation)
- La recherche d'une comorbidité dépressive par l'échelle de Calgary (en remplacement de l'échelle HAD)

## C. CAS CLINIQUES

### 1. Mme A. : patiente présentant des douleurs thoraco-lombaires chroniques post-chimiothérapie

Mme A. est une patiente de 29 ans, hospitalisée depuis le 23 juillet 2021 en soins psychiatriques à la demande d'un tiers dans le cadre d'une réintégration pour non-respect de son programme de soins avec rupture de traitement. La patiente est évaluée le 29 juillet 2021 au cours de son hospitalisation.

Dans le cadre de son suivi psychiatrique, la patiente bénéficie d'un programme de réhabilitation dans son Centre Médico-Psychologique (CMP) de secteur. Depuis le mois de juillet 2021, elle dispose d'un appartement thérapeutique proche du CMP qui lui délivre quotidiennement son traitement. Séparée du père de son fils de 6 ans qui vit à Madagascar, elle vit seule. Dans le cadre d'une protection judiciaire, son fils est confié à ses grands-parents paternels et désignés tiers dignes de confiance. La patiente est issue d'une fratrie de douze. Sur le plan professionnel, elle est sans emploi. Une demande d'Allocation Adulte Handicapé (AAH) est en cours dans le cadre de troubles cognitifs liés à sa pathologie, ainsi qu'une demande de mesure de protection au vu de difficultés de gestion budgétaire.

Nous relevons parmi ses antécédents psychiatriques une prise en charge en pédopsychiatrie à l'adolescence à la suite de trois tentatives de suicide successives en 2006. D'après la patiente, le diagnostic de schizophrénie a été posé en 2018 lors d'une hospitalisation au CH du Rouvray.

Ses antécédents médicaux sont marqués par un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B diagnostiqué en 2018 avec des atteintes multiples : atteinte ganglionnaire sus et sous-diaphragmatique, atteinte viscérale, et atteinte osseuse intéressant le rachis lombaire, le bassin et les deux fémurs. Elle a bénéficié d'un traitement par chimiothérapie en 2018 avec l'obtention d'une rémission clinique et radiographique. Le contrôle IRM réalisé en mai 2021 retrouve un maintien de la rémission et une présence de séquelles lymphomateuses rachidiennes (en regard de L4), du bassin et du col fémoral gauche. Ses autres antécédents comprennent une hypothyroïdie substituée, une amygdalectomie et une adénoïdectomie. La patiente est tabagique.

Son traitement pharmacologique actuel comprend de la clozapine 300mg/j, de la duloxétine 30mg/j (introduite le 28/07 à visée antalgique), du paracétamol 1g si besoin et du néfopam 20mg per os x4/j si besoin. Elle suit par ailleurs une prise en charge en remédiation cognitive.

#### À l'interrogatoire :

Les premières douleurs sont rapportées en 2018 dans le cadre du diagnostic de lymphome. Ces douleurs débutent de manière progressive et sont localisées le long du rachis thoraco-lombo-sacré avec irradiation thoracique antérieure, soulagées par l'administration de morphine par voie intraveineuse. L'évolution est initialement favorable grâce au traitement par chimiothérapie. Depuis un an, il existe une recrudescence progressive des douleurs de localisation identique. Les douleurs sont initialement intermittentes puis permanentes depuis au moins trois mois avec la présence d'un fond douloureux côté à 3/10 à l'interrogatoire. Le fond douloureux est d'horaires mécaniques augmenté à la marche, au port de charges lourdes et à l'appui prolongé sur les zones douloureuses, notamment nocturne. Il diminue avec le repos. Des pics douloureux jusqu'à 10/10 surviennent de manière pluri-hebdomadaire sans facteur déclenchant identifié, et cèdent à la prise de néfopam. Au cours de l'hospitalisation, une crise douloureuse est identifiée par la patiente avec une prise de néfopam. Aucun autre antalgique n'a été administré devant l'absence de plainte douloureuse auprès de l'équipe soignante.

La douleur est décrite spontanément au moment de l'entretien à type de pesanteur, de tiraillements, de coups de poignard, de compressions, de décharges électriques, de fourmillements et d'engourdissement avec une intensité de 5/10.

L'impact sur la vie quotidienne de la patiente est significatif avec une limitation à la marche prolongée, une difficulté à réaliser ses courses ou à enlacer son enfant, et une fatigabilité à l'effort. Les activités quotidiennes semblent néanmoins effectuées de manière habituelle. Le sommeil est perturbé par de nombreux réveils nocturnes positionnels liés à la douleur. Elle est rassurée par le contrôle d'imagerie ne montrant pas de récurrence de la maladie.

#### Les échelles d'auto-évaluation :

Les données de l'auto-évaluation sont comparables avec celles de l'interrogatoire. Les douleurs sont localisées le long du rachis thoraco-lombaire avec irradiation antérieure de T6 à



T9, et en regard des deux crêtes iliaques. La cotation quantitative par l'échelle numérique est similaire à celle retrouvée en entretien, de même que le retentissement fonctionnel.

Le questionnaire DN4 est coté à 9/10 (absence d'allodynie), confirmant une composante neuropathique des douleurs.

La patiente n'a pas présenté de difficultés lors de l'utilisation des échelles d'auto-évaluation.

#### L'examen clinique :

L'examen clinique retrouve une douleur reproduite à la palpation profonde en regard de l'ensemble des zones citées. Il n'y a pas d'allodynie. Une hypoesthésie au tact et à la piqûre est retrouvée en regard des dermatomes T6 à T9. Il n'y a pas de déficit sensitivomoteur retrouvé. Par ailleurs la mobilité rachidienne est satisfaisante. La distance doigt-sol est de 0cm.

#### L'entretien psychiatrique :

Lors de l'évaluation psychiatrique, mettons en exergue une conscience très partielle des troubles et de leurs conséquences fonctionnelles. La plainte principale est centrée sur une altération clinique des fonctions exécutives, soit une difficulté d'organisation pour les tâches de la vie quotidienne. Les défauts d'observance thérapeutique ne sont pas critiqués. Le discours est peu spontané et désorganisé. Aucune symptomatologie délirante active n'est retrouvée sous traitement.

La PANSS est cotée à 60/210 avec une prédominance de symptômes négatifs (20/49) qui n'est pas rapportée par l'auto-évaluation via la SNS. L'échelle de Calgary ne met pas en évidence de symptomatologie dépressive.

#### **En résumé :**

Mme A. présente une symptomatologie douloureuse chronique mixte nociceptive et neuropathique secondaire à la prise en charge par chimiothérapie d'un lymphome médiastinal primitif B à grandes cellules en rémission. L'évaluation guidée de la patiente par l'entretien semi-structuré permet de caractériser la douleur sans difficulté tant sur le plan quantitatif que qualitatif. L'auto-évaluation écrite et l'examen clinique se montrent en adéquation avec les données de l'interrogatoire.

Cependant, nous retrouvons, malgré la présence de douleurs modérées à fortes, une absence de plainte spontanée auprès des soignants hors paroxysmes douloureux. De même, le comportement et les activités habituelles ne sont pas modifiés quelle que soit l'intensité douloureuse. La patiente ne semble pas mettre en place de stratégies d'évitement de la douleur.

## **2. M. F. : patient sous traitement de substitution aux opiacés présentant des douleurs chroniques des deux pieds d'origine post-traumatique**

M. F. est un patient de 47 ans hospitalisé en soins psychiatriques libres depuis le 31 mai 2021. Le patient est adressé après une tentative de suicide par déféstration sous alcool en mars 2021. Le patient est évalué le 28 juillet 2021 soit à cinq mois de l'événement initial.

M. F. vit seul en appartement au troisième étage sans ascenseur. Il est autonome pour les gestes du quotidien et la prise de son traitement. Il est divorcé et a une fille avec laquelle il n'a plus de contacts. Il est sans activité professionnelle et perçoit l'AAH.

Le patient est suivi en psychiatrie pour la prise en charge d'une schizophrénie avec comorbidités addictives. Il est substitué par buprénorphine pour une toxicomanie à l'héroïne, et présente un éthylisme chronique. La consommation de cannabis est interrompue depuis huit ans avec une poursuite de tabagisme actif.

Il a pour autres antécédents une pneumopathie en avril 2021 sur un terrain d'emphysème post-tabagique, une fracture traumatique du plancher de l'orbite et une prise en charge chirurgicale d'une hernie inguinale.

Le traitement en cours au moment de l'évaluation se compose de : buprénorphine 14mg/j, paracétamol 3g/j, néfopam 20mg per os x4/j si besoin, rispéridone 8mg/j, cyamémazine 125mg/j, diazépam 15mg/j.

### À l'interrogatoire :

Les douleurs initiales apparaissent brutalement dans un contexte traumatique. En effet, il est pris en charge en orthopédie le 5 mars 2021 au CHU de Rouen à la suite d'une tentative de déféstration sous alcool depuis le troisième étage. Ce geste suicidaire est réalisé secondairement à une recrudescence délirante, avec traumatisme direct des deux pieds. Le diagnostic est celui d'une fracture calcanéo-talienne bilatérale.

La prise en charge initiale est uniquement orthopédique avec immobilisation et décharge totale pendant deux mois. En effet, il est notifié que la symptomatologie hallucinatoire contre-indiquait alors la prise en charge chirurgicale. Pendant son hospitalisation en orthopédie, le patient présente peu de plaintes douloureuses. Il n'y a pas de troubles du comportement. Le patient ne rapporte pas de modification du traitement antalgique. Une fragmentation du traitement par buprénorphine avait néanmoins été proposé. En revanche, le traitement psychotrope par olanzapine, cyamémazine et diazépam est réintroduit le 8 mars après évaluation de la psychiatrie de liaison.

La suite de la prise en charge est réalisée en service de Soins de Suite et Réadaptation polyvalente (CHU de Bois-Guillaume). Le patient présente toujours très peu de plaintes douloureuses, soit uniquement lors de séances de rééducation à la marche. Par ailleurs, la consigne de décharge totale des deux pieds est peu respectée par le patient et finalement limitée à trois semaines avec une prise en charge conjointe en kinésithérapie. Après deux mois d'hospitalisation, l'évolution clinique et radiographique semble favorable sans déplacement

secondaire mais avec la présence de remaniements du calcanéum et d'un hallux valgus gauche de 20°. Le patient est transféré au CH du Rouvray le 31 mai.

En entretien, le patient décrit une douleur initiale cotée à 10/10, avec une efficacité de la décharge totale sur les douleurs (0/10). Depuis l'événement initial, la douleur reste très présente avec une cotation maximale à 9/10 le matin lors du premier lever, soulagée de 25% par la prise de néfopam, introduit par le psychiatre. La posologie de buprénorphine est inchangée et délivrée en une prise. La douleur est localisée en regard des deux talons avec une irradiation antérieure plantaire et une irradiation supérieure vers les deux chevilles. Elle est supérieure au niveau du pied gauche.

La douleur est d'horaire mécanique, majorée par l'appui contre pesanteur, à la marche au-delà d'un périmètre de 50m et à la descente des escaliers. Elle est absente lors de la décharge des membres inférieurs. Dans le service situé au premier étage, le patient reste mobile et sort régulièrement dans le parc. Il utilise des cannes anglaises qui augmentent son périmètre de marche jusqu'à 1km sans déclencher de pics douloureux. Cependant, il dit régulièrement oublier ces cannes et poursuit ses sorties avec des déplacements similaires malgré ces oublis. Le sommeil n'est pas perturbé par les douleurs.

Les douleurs sont décrites à type de pesanteur, de broiement, d'étau, de brûlures, de picotements, de décharges électriques et de démangeaisons. Le patient se dit inquiet d'une mauvaise évolution de la fracture du pied gauche, sur lequel il a constaté la persistance d'un œdème, et d'une perte d'autonomie en vue du retour à domicile.

#### Les échelles d'auto-évaluation :

Les informations communiquées par les échelles d'auto-évaluation concordent avec celles de l'entretien clinique en termes de topographie, intensité douloureuse et de description qualitative de la douleur. Le DN4 est évalué à 5/10 confirmant la composante neuropathique.

En revanche, le retentissement douloureux rapporté est décrit comme faible sur son quotidien actuel. Il peut néanmoins mettre en avant un impact significatif des douleurs sur son humeur.

Le patient n'a pas présenté de difficultés à l'utilisation des échelles.

#### L'examen clinique :

L'examen clinique retrouve un œdème non inflammatoire en anneau en regard de la cheville gauche douloureuse à la palpation. La cheville gauche est maintenue spontanément en valgus à 25° environ, réductible sans raideur. Il n'y a pas de critères cliniques en faveur d'un syndrome douloureux régional complexe. Les douleurs talonnières sont reproduites à la palpation de la face plantaire des deux talons et de leur bord postérieur. Il n'y a pas d'allodynie. Il n'y a pas de déficit sensitivomoteur et les mobilités articulaires sont préservées et symétriques. Les pous pœdieux sont bien perçus. L'examen de la marche ne retrouve pas d'anomalie en dehors d'une marche sur les talons rendue impossible par la douleur.

### L'entretien psychiatrique :

Lors de l'évaluation psychiatrique, M. F. rapporte une recrudescence anxio-délirante en mars 2021 sans rupture thérapeutique. La symptomatologie se manifeste alors par des hallucinations acoustico-verbales et intrapsychiques malveillantes associées à de probables injonctions auto-agressives au vécu anxigène. L'évolution sous traitement est satisfaisante avec un amendement des phénomènes hallucinatoires. Le discours reste peu spontané et désorganisé.

Persiste aussi une réticence à l'évocation de la tentative de suicide. Il décrit une thymie neutre sans idées suicidaires. L'échelle de Calgary met tout de même en évidence la présence d'idées de culpabilité fréquentes centrées sur des problématiques familiales anciennes.

La PANSS est cotée à 60/210 avec une symptomatologie positive réduite sous traitement (12/49). La SNS retrouve la présence d'une alogie.

#### **En résumé :**

M. F. présente une symptomatologie douloureuse chronique mixte nociceptive et neuropathique d'origine post-traumatique. Nous notons que le patient n'a pas bénéficié du traitement de référence (chirurgical) des fractures calcanéotaliennes en phase initiale en raison de la symptomatologie délirante associée. L'efficacité du traitement orthopédique a de même été limitée par la faible observance du patient dans la prise en charge symptomatique et rééducative.

L'évaluation de la douleur par l'entretien semi-structuré permet une caractérisation claire de la douleur sur le plan qualitatif et quantitatif. Cette évaluation est en accord avec l'examen clinique et avec l'auto-évaluation.

Sur le plan comportemental, nous observons une absence de verbalisation douloureuse spontanée à l'exception des pics douloureux matinaux. Par ailleurs, nous observons une absence d'adaptation comportementale à la douleur avec une persistance de la marche et une inobservance de la décharge malgré la bonne conscience des facteurs aggravant cette douleur.

### **3. M. G : patient pris en charge pour douleurs neuropathiques dans un contexte de lésion médullaire traumatique**

M. G. est un patient de 42 ans pris en charge pour un trouble schizo-affectif pharmacorésistant en programme de soins. Il est également suivi au Centre d'Evaluation et du Traitement de la Douleur (CETD) au CHU de Rouen pour des douleurs chroniques neuropathiques d'origine post-traumatique.

Le patient vit seul en appartement en rez-de-chaussée et se déplace en fauteuil roulant manuel. Il bénéficie d'aides à domicile quotidiennes pour la toilette, la préparation des repas et l'entretien du logement. Il est sous curatelle et perçoit l'Allocation Adulte Handicapé. Sur le plan personnel, il est célibataire sans enfants et a peu d'étayage familial.

Les antécédents médicaux du patient retrouvent au premier plan un polytraumatisme lié à une défénestration d'une hauteur de 11m en 1999, à l'âge de 20 ans. Le patient présente alors une paraplégie complète de niveau sensitif T10 multi-opérée et un traumatisme crânien avec une lésion cortico-sous-corticale pariétale postérieure droite. La prise en charge initiale a nécessité une hospitalisation prolongée au Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation « Les Herbiers ». Parmi les complications observées, nous dénombrons une escarre sacrée couverte par lambeau en 2010, une vessie neurologique impliquant la réalisation d'auto-sondages quotidiens et à l'origine d'infections urinaires à répétition, ainsi qu'une fracture fémorale droite sur chute en 2006. Il présente également un syndrome vestibulaire périphérique séquellaire du traumatisme crânien. M. G. est suivi en cardiologique depuis un infarctus du myocarde en 2016. Il poursuit un tabagisme actif et une consommation quotidienne de cannabis.

La prise en charge psychiatrique est initiée en 1999 dans un contexte de premier épisode délirant. Le patient a été hospitalisé à plusieurs reprises au Centre Hospitalier du Rouvray dans le cadre d'épisodes délirants et/ou thymiques avec rupture thérapeutique et consommation de toxiques.

L'évaluation clinique de M. G. présentée dans ce travail a été réalisée en deux temps successifs : l'évaluation psychiatrique standardisée avec échelles est réalisée en mai 2020 au cours d'une hospitalisation au CH du Rouvray motivée par un épisode de manie délirante sur rupture thérapeutique avec refus des soins à domicile, du 11 février au 17 septembre 2020. L'évaluation de la douleur a été réalisée le 4 janvier 2021 au CETD à l'occasion d'une prise en charge en hospitalisation de jour.

Le traitement pharmacologique est inchangé entre les deux évaluations et comporte : lithium LP 600mg/j, amisulpride 1200mg/j, baclofène 60mg/j. Le traitement cardiologique, d'observance variable, comprend du bisoprolol 3.75mg/j, du clopidogrel 75mg/j, du ramipril 2.5mg/, et de l'atorvastatine 80mg/j.

Les douleurs neuropathiques localisées sont traitées par applications de patches de capsaïcine à la fréquence d'une séance tous les trois mois.

#### À l'interrogatoire :

L'interrogatoire retrouve la persistance des douleurs initiales d'évolution chronique depuis le traumatisme de 1999 avec un fond douloureux coté à 6/10. Sont apparues progressivement des crises douloureuses musculaires des membres inférieurs de fréquence actuellement biquotidienne, d'apparition brutale, et d'une durée de 30 minutes en lien avec la diplégie spastique.

Le fond douloureux concerne l'ensemble des membres inférieurs sans trajet identifié, maximal en regard des deux pieds. Cette douleur est décrite comme neuropathique à type de brûlure ou

de froid douloureux, de fourmillements, de picotements et de décharges électriques. Il n'y a pas de facteur aggravant rapporté. Elles sont dites améliorées par la consommation de cannabis. Les thérapeutiques par prégabaline, gabapentine, ou amitriptyline, ainsi que les opiacés, n'ont pas montré d'efficacité. La précédente pose de capsaïcine locale sur les deux pieds n'a pas non plus permis de réduire l'intensité douloureuse.

L'impact allégué des douleurs sur le quotidien est peu marqué. En revanche, sur le plan comportemental nous constatons une répétition des plaintes douloureuses ponctuées par des épisodes de démonstrativité. Cette présentation contraste avec une demande de prise en charge floue. Il reste réticent à la reprise de thérapeutiques pharmacologiques et à la prise en charge rééducative qui lui sont proposées.

#### Les échelles d'auto-évaluation :

Les informations recueillies par les échelles d'auto-évaluation concordent à l'interrogatoire vis-à-vis de la localisation, de la description qualitative et quantitative par l'échelle numérique des phénomènes douloureux. Le DN 4 est coté à 5/10, en faveur d'une douleur neuropathique.

#### L'examen clinique :

L'examen montre une amyotrophie marquée de la région abdominale et des membres inférieurs, et l'anesthésie à tous les modes à partir de T10 sans allodynie ni douleur provoquée.

#### L'entretien psychiatrique :

En hospitalisation au CH du Rouvray, M. G. est pris en charge en réintégration de programme de soins, pour manie délirante avec refus de traitement et des aides à domicile nécessaires. Le domicile était en situation d'insalubrité (fuites d'eau, humidité, défaut d'entretien) et non adapté à son handicap.

La symptomatologie comporte alors une exaltation manifeste de l'humeur caractérisée par une désinhibition comportementale dans le service, une augmentation significative de l'estime de soi et une hostilité vis-à-vis des soins. À cela est associée une symptomatologie délirante de thèmes mystiques, mégalomaniaques et de référence de mécanisme intuitivo-interprétatif. L'adhésion aux idées délirantes est totale et le patient est anosognosique.

Au cours de l'hospitalisation, la thymie est progressivement stabilisée. Demeure une réticence, des idées de référence et de mégalomanie non congruentes à l'humeur : M. G dit alors reconnaître des éléments de sa biographie au travers de la musique ou des émissions de télévision. Subsiste aussi un syndrome de désorganisation marqué par un discours et des demandes flous, voire hermétiques, et un raisonnement paralogique. L'adhésion aux soins est progressivement améliorée pendant l'hospitalisation nonobstant une conscience des troubles toujours très partielle.

Une diminution de la verbalisation spontanée de douleurs après stabilisation de la thymie est constatée, ce malgré l'arrêt de la consommation de cannabis. La symptomatologie est similaire mais le vécu est « plus supportable » d'après les propos du patient.

La symptomatologie psychiatrique est inchangée lors de l'entretien ultérieur réalisé au CETD.

La PANSS est cotée après adaptation thérapeutique à 63/210 avec une symptomatologie positive prédominante, évaluée à 20/49 et une symptomatologie négative peu marquée, évaluée à 9/49. La thymie est stable. À noter qu'un bilan neuropsychologique a été réalisé en cours d'hospitalisation et n'a pas révélé d'atteinte cognitive significative.

#### En résumé :

M G. présente des douleurs neuropathiques et spastiques des membres inférieurs dans un contexte de lésion médullaire traumatique de niveau sensitif T10 en 1999. L'évolution de la maladie se distingue par une diplégie spastique de plus en plus marquée, et par une dégradation de l'autonomie en lien avec les incapacités fonctionnelles liées au handicap moteur, mais aussi à la symptomatologie psychiatrique pharmaco-résistante.

L'évaluation en entretien se caractérise sur le plan comportemental par une ambivalence, avec des plaintes douloureuses répétées et soutenues, mais une réticence aux prises en charge proposées. L'impact décrit sur le quotidien est principalement celui de la limitation fonctionnelle induite par son handicap, avec une faible imputabilité décrite de la douleur. L'auto-évaluation du patient concorde avec la description clinique retrouvée en entretien.

#### **4. M. H. : patient présentant des douleurs musculosquelettiques chroniques**

M. H. est un patient de 35 ans pris en charge en Unité pour Malades Difficiles (UMD) depuis le mois de janvier 2021 dans un contexte de schizophrénie pharmaco-résistante compliquée de troubles du comportement hétéro-agressifs. Son évaluation clinique a été réalisée le 19 août 2021.

Sur le plan biographique, M. H. a grandi en Algérie avec ses parents et ses deux sœurs. Il vit seul en appartement. Il est sous curatelle et bénéficie de l'AAH.

La recherche d'antécédents médicaux retrouve uniquement des épisodes de lombalgies aiguës itératives, une crise d'épilepsie d'étiologie iatrogène et un tabagisme actif. Les antécédents psychiatriques sont en revanche nombreux. Le diagnostic de schizophrénie est porté à l'âge de 20 ans lors d'une hospitalisation pour épisode délirant avec consommation de cannabis. La symptomatologie s'aggrave rapidement et provoque de nombreux troubles du comportements auto-agressifs et hétéro-agressifs indiquant une hospitalisation en UMD après seulement un an d'évolution. Depuis 2007, on compte de nombreuses hospitalisations au CH du Rouvray dans le cadre de recrudescences délirantes sur mauvaise observance des soins et consommation de toxiques.

Son traitement en cours est le suivant : clozapine 900mg/j, halopéridol 15mg/j per os et 300mg/21 jours par voie injectable, lithium LP 1000mg/j, dépakote 2000mg/j, lamotrigine 200mg/j, clobazam 25mg/j, paracetamol3g/j et tramadol 50mg li en cas de douleurs.

#### À l'interrogatoire :

En entretien, M. H. décrit des épisodes de lombalgies aiguës itératives provoquées par des ports de charges lourdes. Les premiers épisodes sont survenus il y a onze ans, principalement dans le cadre professionnel, alors qu'il était employé comme éboueur ou par des commerçants. L'apparition de radiculalgies lors de l'un de ces épisodes a motivé une prise en charge en kinésithérapie et par prégabaline avec une bonne efficacité. Nous notons cependant une tendance à une rapide surconsommation du traitement.

Pendant de nombreuses années, les épisodes douloureux restent ponctuels et les rémissions sont complètes. Plus tard, en février 2021, le patient décrit une recrudescence douloureuse secondaire à une chute de sa hauteur, avec traumatisme direct de la hanche gauche, à l'origine d'une lombalgie basse bilatérale devenue permanente. Une prise en charge rééducative est alors initiée dans le service avec un investissement limité du patient. Deux nouvelles chutes sont rapportées ultérieurement par le patient en mars 2021 et juillet 2021, la dernière dans un contexte de crise comitiale.

Les douleurs actuelles sont décrites en région lombaire bilatérale en barre augmentées à gauche avec une irradiation à la face latérale de la cuisse. Ces douleurs, décrites à type de déchirure et de coup de couteau, sont d'horaire mécanique majorées par l'activité, notamment la course à pied lors de laquelle elle peut être cotée à 8/10. Elles sont améliorées par le repos et la prise de tramadol.

Les plaintes douloureuses de M. H. auprès de l'équipe médicale sont régulières, et associées à des demandes de traitement pharmacologique. Les traitements proposés par opioïdes faibles sont en revanche rarement pris, et l'équipe soignante ne constate pas de modification du comportement ni de la mimique lors des pics douloureux, généralement rapportés ultérieurement.

Une radiographie du bassin réalisée en mars 2021 après une chute montre une inclinaison légère du bassin aux dépens du côté droit avec une dénivellation de 6mm. Aucune imagerie rachidienne n'est disponible.

Nous précisons que l'entretien a été complexe au vu de la désorganisation marquée du discours.

#### Les échelles d'auto-évaluation :

La réalisation de l'auto-évaluation écrite se révèle difficile. En effet, M. H. ne parvient pas à localiser les zones douloureuses sur le schéma. La détermination des caractéristiques de la douleur et l'intensité de chacune de ses caractéristiques par le questionnaire de Saint-Antoine est difficile. Il parvient néanmoins à dégager quelques caractéristiques avec une aide. Le DN4 est négatif.



Concernant l'évaluation quantitative par l'échelle visuelle analogique, celle-ci concorde à la description donnée en entretien. Il décrit par ailleurs un impact fonctionnel important sur les activités habituelles malgré un comportement inchangé dans le service et la poursuite de la participation aux activités sportives.

#### L'examen clinique :

En accord avec l'interrogatoire, il est retrouvé cliniquement une douleur para rachidienne de T12 à L5 associée à des contractures musculaires, plus importantes à gauche. Il n'y a pas d'irradiation douloureuse perçue ni de points gâchettes mis en évidence.

La mobilité du rachis reste normale avec une distance doigt-sol de 0cm. Cependant, il existe une raideur et une mobilisation douloureuse de la hanche gauche en abduction et rotation externe. Il n'y a pas de déficit sensitivomoteur retrouvé par ailleurs et l'exploration de la marche est sans particularités.

Nous constatons lors de l'examen la présence de multiples cicatrices anciennes de scarifications sur l'abdomen et sur les membres supérieurs.

#### L'entretien psychiatrique :

Au moment de l'évaluation, la symptomatologie délirante de mécanisme hallucinatoire visuelle, et les idées de persécution de mécanisme intuitivo-interprétatif initiales sont diminuées. Il n'y a pas de troubles du comportement dans le service et M. H. se montre volontaire dans les activités proposées. Cependant, la conscience des troubles est toujours très partielle, et il n'y a pas de critiques des troubles du comportement passés.

Le syndrome de désorganisation est au premier plan avec un discours très désorganisé, non construit et parfois peu cohérent. Les affects sont émoussés et la mimique peu modulée. La cotation de la PANSS est de 79/210 avec une prédominance de symptômes négatifs (25/49) confirmés par la SNS. Il n'y a pas de symptomatologie dépressive mise en évidence.

#### **En résumé :**

M. H présente des douleurs musculosquelettiques lombaires et de la hanche gauche évoluant dans un contexte d'épisodes multiples de chutes et de lombalgies aiguës.

Il existe un net décalage entre les nombreuses verbalisations de douleurs auprès de l'équipe médicale et le comportement du patient dans le service avec les soignants. M. H. participe toujours aux activités sportives sans limitation fonctionnelle observée. En parallèle, le travail de kinésithérapie est peu investi lorsqu'il est proposé.

L'évaluation de M. H. est difficile du fait de troubles cognitifs manifestes et du syndrome de désorganisation marqué à l'origine d'un discours pauvre, décousu et parfois peu cohérent. Les difficultés sont plus marquées encore sur un support écrit. Nous pouvons émettre l'hypothèse d'un biais potentiel lié à des difficultés attentionnelles. En revanche, la localisation douloureuse, la détermination de l'origine présumée de la douleur et sa quantification restent

tout à fait identifiables et suffisantes dans l'objectif d'une prise en charge tant symptomatique que curative.

##### **5. M. S. : patient présentant des gonalgies bilatérales d'origine dégénérative**

M. S. est un patient de 44 ans hospitalisé en UMD depuis le mois de novembre 2020 pour prise en charge d'une catatonie compliquant une schizophrénie pharmaco-résistante, à l'origine de comportements hétéro-agressifs. L'évaluation clinique est réalisée le 1<sup>er</sup> juillet 2021.

M. S. est célibataire, sans enfant. Il vit seul en appartement mais bénéficie d'un étayage familial régulier. Il est issu d'une fratrie de quatre. Sur le plan professionnel, il a travaillé dans les espaces verts jusqu'en 1995, après avoir interrompu son brevet de technicien supérieur en action commerciale. Il perçoit l'Allocation Adulte Handicapé et dispose d'une mesure de curatelle renforcée.

Il est suivi en psychiatrie depuis ses 19 ans, âge auquel survient le premier épisode délirant. Ses antécédents psychiatriques incluent plus de quarante hospitalisations au CH du Rouvray aux motifs de recrudescences délirantes, d'une tentative de suicide par précipitation sous un train et d'une autre tentative de suicide par ingestion médicamenteuse volontaire. Il présente des comorbidités addictives par méthadone, cannabis et alcool toutes sevrées.

Les antécédents médicaux comprennent une infection au virus de l'hépatite C en 1980 avec une charge virale négative, une infection tuberculeuse latente, une béance cardiaque. Il est suivi en rhumatologie depuis le mois de juin 2021 pour la prise en charge d'une chondropathie tricompartmentale évoluée des deux genoux.

Son traitement au moment de l'évaluation se compose de : clozapine 125 mg/j, fluvoxamine 175 mg/j, amisulpride 1200 mg/j, gabapentine 1600 mg/j, mirtazapine 15mg/j, lithium LP 800mg /j, lamotrigine 200mg/j, amantadine 200 mg/j (à visée potentialisatrice de la clozapine), et d'un traitement par stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) selon un protocole à visée anti-hallucinatoire.

##### **À l'interrogatoire :**

L'histoire des gonalgies débute progressivement il y a plusieurs années et se manifeste initialement par une douleur d'horaire mécanique se manifestant lors d'un effort physique soutenu. L'aggravation est brutale il y a trois ans, et fait suite à un entraînement sportif (arts-martiaux) avec une douleur aiguë cotée à 9/10, toutefois sans traumatisme identifié. Les gonalgies bilatérales deviennent permanentes et majorées par l'activité physique, même peu soutenue.

La première IRM de genou droit est réalisée en 2018 après l'aggravation brutale des douleurs. L'IRM montre une entorse proximale associée à un épanchement intra-articulaire abondant

sans rupture ligamentaire. Elle retrouve aussi une chondropathie focalisée évoluée avec fracture sous-chondrale du condyle fémoral médial.

La prise en charge est rééducative et symptomatique avec une bonne évolution locale mais sans soulagement durable de la douleur. Le contrôle IRM du mois d'avril 2021 met en évidence une chondropathie tri compartimentale avec mise à nu de l'os sous-chondral du condyle fémoral interne droit en zone portante.

En juin 2021, M. S. est reçu en consultation de rhumatologie et bénéficie d'une infiltration de corticoïdes du genou gauche, dans lequel la douleur est alors prédominante. Une kinésithérapie est également proposée ainsi qu'un avis chirurgical.

La plainte douloureuse actuelle intéresse toujours les deux genoux. Les douleurs sont décrites comme profondes à type de broiement et d'étau, d'horaire mécanique. Elles sont actuellement absentes au repos et apparaissent après une heure de marche ou cinq à dix minutes de course à pied ou le maintien en flexion prolongé. Le paroxysme douloureux actuel est de 7/10 soulagées par un repos de quelques minutes. La douleur est significativement diminuée par l'infiltration de corticoïdes puisque les paroxysmes douloureux pouvaient auparavant atteindre 9/10 et être responsables de réveils nocturnes positionnels. Ses inquiétudes quant à l'évolution potentielle de la symptomatologie sont amoindries depuis la prise en charge spécialisée.

Malgré la présence de facteurs aggravants clairement identifiés par M. S., ce dernier ne déclare pas de plainte immédiate lors des activités sportives. Il dit ainsi « ne pas oser » demander un moment de repos lors de paroxysmes douloureux et « ne pas penser » à demander un traitement antalgique. Seuls sont observés lors des entretiens cliniques prolongés des mouvements d'extension des genoux répétés. En revanche, ces paroxysmes sont dits à l'origine d'une majoration de l'irritabilité.

#### Les échelles d'auto-évaluation :

Les échelles d'auto-évaluation sont complétées sans difficultés par M. S. L'auto-évaluation est en accord avec les informations données lors de l'entretien tant en termes de localisation, de quantification et de qualification des douleurs par l'échelle visuelle analogique. Le DN4 est coté à 3/10 Le traitement par gabapentine constitue toutefois un biais dans cette évaluation.

#### L'examen clinique :

L'examen clinique retrouve une douleur provoquée à la palpation des deux interlignes fémoro-tibiales internes. Il est sans particularités par ailleurs : il n'y a pas d'œdème ni de déformation locale observée. Les mobilités articulaires sont bien conservées sans hyperlaxité. L'examen de la marche est normal.

#### L'entretien psychiatrique :

En début d'hospitalisation, la levée des symptômes catatoniques laisse place à une symptomatologie délirante riche comprenant des idées délirantes de persécution de mécanismes intuitif et hallucinatoire. Existe aussi une comorbidité dépressive et anxieuse avec la présence de symptômes obsessionnels compulsifs.

Actuellement, la symptomatologie globale est fortement diminuée sous traitement, notamment la symptomatologie délirante qui est également critiquée. La thymie est stabilisée et les symptômes anxieux sont mieux contrôlés. Le patient présente une bonne adhésion aux soins. La PANSS est cotée à 48/210 avec une symptomatologie négative de 12/49. La SNS est négative.

#### **En résumé :**

M. S. présente des gonalgies mécaniques chroniques d'origine dégénérative évoluant depuis trois ans. La caractérisation des douleurs en entretien semi-structuré est aisément réalisée, de même que l'auto-évaluation sur support écrit qui est en accord avec les données de l'interrogatoire.

Nous observons, bien que les facteurs d'aggravation et de soulagement soient spontanément identifiés, une absence de verbalisation spontanée auprès des soignants et des comportements à visée antalgique (mouvements d'extension) qui restent discrets. Cette faible expression de la douleur est à l'origine d'un retard de prise en charge symptomatique et spécifique.

## **D. DISCUSSION**

L'objectif de ces évaluations clinique était celui de l'analyse des différentes composantes douloureuses des patients atteints de schizophrénie, et tenter de dégager les altérations possibles de l'une ou de plusieurs d'entre-elles.

En premier lieu, nous avons pu constater, au travers de ces cinq présentations cliniques de patients, que chacun d'entre eux est parvenu à définir oralement la localisation, la quantification et une qualification de sa douleur au cours d'un entretien semi-structuré composé de questions fermées et semi-ouvertes. Quatre d'entre eux les ont aussi facilement identifiées sur le support écrit. Ce résultat, en faveur d'une absence d'altération de la composante sensorielle de la douleur, est comparable aux résultats retrouvés dans la littérature.

De la même manière, tous témoignent d'un caractère pénible de ces perceptions. La plupart des patients exposent un retentissement de la douleur sur des gestes du quotidien, et parfois sur leur humeur. Nous observons pour l'un deux une intensité variable de la douleur en fonction de l'état thymique. Ces aspects laissent penser à une préservation au moins partielle de la composante émotionnelle de la douleur, malgré la diminution des affects présumée par les études de neuroimagerie.

Concernant la composante cognitive de la douleur, chaque patient a perçu la cause initiale de sa douleur, et des facteurs aggravants ou améliorants. Trois d'entre eux disent s'être inquiétés d'une évolution péjorative de la cause initiale et rassurés par les bilans étiologiques et/ou les prises en charge réalisés. Cependant, ces observations contrastent avec le constant

défaut d'anticipation de la récurrence douloureuse. En conséquence, les patients ne semblent pas mettre en place de stratégies d'adaptation ni d'évitement face à leur douleur, ce qui se traduit par une expression comportementale modifiée. Pour trois des cinq patients, l'expression verbale et corporelle de la douleur sont diminuées : les comportements habituels sont maintenus malgré la douleur. Pour deux d'entre eux, l'expression verbale est présente alors que l'expression comportementale est diminuée, créant une ambivalence. Nous pouvons néanmoins souligner que l'expression verbale témoigne pour plusieurs patients de l'existence d'une douleur de forte intensité.

Il existe donc une modification clinique des composantes cognitive et comportementale de la douleur chez les patients évalués. Ces modifications peuvent marquer un lien direct avec la sémiologie de la schizophrénie. En effet, les symptômes négatifs comme l'alogie, l'absence d'anticipation émotionnelle et l'appauvrissement des affects, peuvent être à l'origine d'une absence de verbalisation spontanée de la douleur ou de la verbalisation d'une douleur de forte intensité uniquement, et de défauts de coping. Plus encore, les modifications cognitives et comportementales semblent concorder avec les manifestations cliniques du syndrome de désorganisation dont l'absence de relation logique entre pensées, gestuelle, et comportements, l'expression d'affects inadaptés ou encore l'ambivalence.

La limite de cette évaluation de cas cliniques résulte dans l'absence de confrontation statistique des présentations cliniques aux scores d'évaluations psychiatriques du fait du faible échantillon de patients présentés. Des études cliniques de plus large échelle sont essentielles afin de définir l'imputabilité de chaque symptôme de la schizophrénie sur les composantes de la douleur.

Il est également important de souligner que la diminution de l'expression comportementale de la douleur ne relève pas d'une spécificité aux patients atteints de schizophrénie, puisqu'il est aussi régulièrement présent chez les patients souffrant d'une pathologie douloureuse chronique non atteints de cette pathologie (195). Néanmoins, cette caractéristique résulte généralement pour ces derniers d'un processus d'apprentissage ou d'« acceptation » obtenu par la prise en charge multidisciplinaire (196). Une seconde limite de cette évaluation repose donc sur la symptomatologie douloureuse d'évolution chronique, dont les manifestations comportementales sont habituellement minorées comparativement aux situations de douleur aiguë.

## CONCLUSION

Depuis les années 1950, et même antérieurement, de nombreuses publications attestent de l'hypoalgésie apparente des patients atteints de schizophrénie, et de la constatation de fréquentes lésions auto infligées sans douleur exprimée. Néanmoins, la prévalence de la pathologie douloureuse chronique chez les patients schizophrènes est similaire à celle de la population générale. Ainsi, elle concerne environ 30% des personnes. Le fort contraste entre ces deux observations s'explique par les particularités de perception et d'expression de la douleur des personnes schizophrènes.

Ce travail de revue de la littérature met en évidence une modification de l'intégration corticale et une diminution de la sommation temporelle de la douleur. En conséquence, l'exposition à des stimuli provoquant des lésions tissulaires peut être plus prolongée. Est associée à ce phénomène une diminution des affects liés à la douleur comparativement aux sujets sains en neuroimagerie. Ce phénomène semble induit par une moindre activation du cortex cingulaire antérieur et de l'insula malgré la présence d'un stimulus nociceptif, et serait plus marqué encore dans un contexte de symptomatologie positive importante.

Sur le plan clinique, ces particularités se traduisent par une gêne apparente diminuée et par une diminution de la verbalisation douloureuse comparativement avec un sujet sain malgré une tonalité péjorative de la douleur perçue et rapportée par les patients. Nous pouvons émettre l'hypothèse que les anomalies de l'intégration douloureuse peuvent être à l'origine de comportements inadaptés en présence de stimuli nociceptifs. Cliniquement, les patients présentent une absence d'anticipation et d'adaptation à ces stimulations nociceptives. L'ensemble de ces manifestations laissent alors penser à une absence de douleur, même en présence d'une perception intacte.

Nous concluons que les personnes atteintes de schizophrénie perçoivent les stimulations nociceptives, mais que celles-ci paraissent associées à une pénibilité amoindrie. La présentation douloureuse atypique des personnes schizophrènes est à l'origine de conséquences délétères sur la santé physique et la qualité de vie de ces personnes, dont des lésions physiques plus graves et une prise en charge spécifique retardée. Il est donc essentiel, malgré une absence de verbalisation douloureuse spontanée de ces patients, de rechercher régulièrement et systématiquement une douleur par une évaluation orale guidée et/ou à l'aide des échelles usuelles d'évaluation de la douleur. La présence d'une douleur doit mener à la proposition d'une prise en charge antalgique, quelle que soit la présentation clinique et la symptomatologie psychiatrique du patient.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. 12 nov 2015;1(1):1-23.
2. Krebs M-O, INSERM. Schizophrénie: Intervenir au plus tôt pour limiter la sévérité des troubles [Internet]. Inserm, La science pour la santé. 2017. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrenie>
3. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 10 nov 2018;392(10159):1789-858.
4. Chong HY, Teoh SL, Wu DB-C, Kotirum S, Chiou C-F, Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:357-73.
5. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:425-48.
6. Allebeck P. Schizophrenia: A Life-shortening Disease. *Schizophrenia Bulletin*. 1 janv 1989;15(1):81-9.
7. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RIG, Möller H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. sept 2009;24(6):412-24.
8. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. déc 2015;72(12):1172-81.
9. Tran E, Rouillon F, Loze J-Y, Casadebaig F, Philippe A, Vitry F, et al. Cancer mortality in patients with schizophrenia. *Cancer*. 2009;115(15):3555-62.
10. Solmi M, Firth J, Miola A, Fornaro M, Frison E, Fusar-Poli P, et al. Disparities in cancer screening in people with mental illness across the world versus the general population: prevalence and comparative meta-analysis including 4 717 839 people. *The Lancet Psychiatry*. 1 janv 2020;7(1):52-63.
11. Irwin KE, Henderson DC, Knight HP, Pirl WF. Cancer care for individuals with schizophrenia. *Cancer*. 1 févr 2014;120(3):323-34.
12. Gervais J, Haour G, Michel M, Chevreul K. Troubles mentaux et comorbidités somatiques : retard à la prise en charge, sévérité et coûts associés. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 mai 2017;65:S79.
13. Marchand WE. Occurrence of painless myocardial infarction in psychotic patients. *N Engl J Med*. 14 juill 1955;253(2):51-5.

14. Retamero C, Paglia C. When patients do not hurt: silent acute abdomen in a patient with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry*. avr 2012;34(2):210.e9-11.
15. Marchand WE, Sarota B, Marble HC, Leary TM, Burbank CB, Bellinger MJ. Occurrence of painless acute surgical disorders in psychotic patients. *N Engl J Med*. 19 mars 1959;260(12):580-5.
16. Andereggen L, Biétry D, Kottke R, Andres RH. Intracranial Foreign Body in a Patient With Paranoid Schizophrenia. *J Craniofac Surg*. oct 2017;28(7):e685-7.
17. Agorastos A, Huber CG, Dunker S, Wiedemann K. Reduced pain perception in schizophrenia: a case of an undetected intrathoracic pencil. *Am J Psychiatry*. août 2011;168(8):854-5.
18. Chechko N, Stormanns E, Podoll K, Stickel S, Neuner I. Self-enucleation of the right eye by a 38-year-old woman diagnosed with schizoaffective disorder: a case report. *BMC Psychiatry*. 25 nov 2020;20(1):563.
19. Bleuler E, Guttman D former owner, King's College London. Dementia praecox, oder, Gruppe der Schizophrenien [electronic resource] [Internet]. Leipzig : Franz Deuticke; 1911 [cité 8 oct 2021]. 442 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/b21296157>
20. Arieti S. Primitive Habits and Perceptual Alterations in the Terminal Stage of Schizophrenia. *Archives of Neurology & Psychiatry*. 1 mai 1945;53(5):378-84.
21. Morel B-A. *Traité des Maladies Mentales par le Docteur B. A. Morel* [Internet]. 1860. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k76604w>
22. Pinell P. Genèse et réception de la théorie de la dégénérescence. *Revue européenne des sciences sociales European Journal of Social Sciences*. 15 mai 2016;(54-1):183-200.
23. Haustgen T, Sinzelle J. Emil Kraepelin (1856–1926) – 2. Le *Traité de Psychiatrie*. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 nov 2010;168(9):716-9.
24. Minkowski E. *La Schizophrénie : psychopathologie des schizoïdes et des schizophrènes*. Payot. Paris; 1927.
25. Ey H, Guiraud P. Remarques critiques sur la schizophrénie de Bleuler. *Ann Méd- Psychol Rev Psychiatr*. 1926;356-65.
26. Schneider K. *Psychopathologie clinique*. Louvain, Paris: Nauwelaerts; 1957. 188 p.
27. van Praag HM. About the impossible concept of schizophrenia. *Compr Psychiatry*. août 1976;17(4):481-97.
28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Third Edition. 1980.
29. Collège national des universitaires en psychiatrie. Trouble schizophrénique de l'adolescent et de l'adulte. In: *Référentiel de Psychiatrie et d'Addictologie*. 2ème édition. Tours: Presse Universitaire François Rabelais; 2016. p. 160-78. (L'Officiel ECN).



30. Maliki L, Tazi I. Retard diagnostique dans la schizophrénie. 2010.
31. David AS. Insight and psychosis. *Br J Psychiatry*. juin 1990;156:798-808.
32. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. Fifth Edition*. American Psychiatric Association; 2013.
33. Ellul P, Choucha W. Neurobiological Approach of Catatonia and Treatment Perspectives. *Frontiers in Psychiatry*. 2015;6:182.
34. Taylor MA, Abrams R. Cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. févr 1984;141(2):196-201.
35. Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. oct 2015;16(10):620-31.
36. Organisation mondiale de la santé. *Classification Internationale des Maladies, 10e révision* [Internet]. 2008. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse10/2008/fr#/F20-F29>
37. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 22 août 2009;374(9690):635-45.
38. Van L, Boot E, Bassett AS. Update on the 22q11.2 deletion syndrome and its relevance to schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. mai 2017;30(3):191-6.
39. Hall J, Trent S, Thomas KL, O'Donovan MC, Owen MJ. Genetic risk for schizophrenia: convergence on synaptic pathways involved in plasticity. *Biol Psychiatry*. 1 janv 2015;77(1):52-8.
40. Dennison CA, Legge SE, Pardiñas AF, Walters JTR. Genome-wide association studies in schizophrenia: Recent advances, challenges and future perspective. *Schizophr Res*. mars 2020;217:4-12.
41. Zamanpoor M, Ghaedi H, Omrani MD. The genetic basis for the inverse relationship between rheumatoid arthritis and schizophrenia. *Mol Genet Genomic Med*. nov 2020;8(11):e1483.
42. Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J, Ventriglio A, Vitrani G, Aguilar L, et al. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry*. nov 2018;64(7):690-704.
43. van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature*. 11 nov 2010;468(7321):203-12.
44. Gourion D, Gourevitch R, Le Provost J-B, Olié J-P, Léo H, Krebs M-O. L'hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie. *L'Encéphale*. 1 avr 2004;30(2):109-18.
45. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*. 1983 1982;17(4):319-34.
46. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl*. nov 1989;(7):49-58.

47. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1 janv 1987;13(2):261-76.
48. Rhoades HM, Overall JE. The semistructured BPRS interview and rating guide. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(1):101-4.
49. Hervochon C, Bourgeois V, Rotharmel M, Duboc J-B, Le Goff B, Quesada P, et al. Validation of the French version of the self-evaluation of negative symptoms (SNS). *Encephale*. déc 2018;44(6):512-6.
50. Bernard D, Lançon C, Auquier P, Reine G, Addington D. Calgary Depression Scale for Schizophrenia: a study of the validity of a French-language version in a population of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*. janv 1998;97(1):36-41.
51. Lako IM, Bruggeman R, Knegtering H, Wiersma D, Schoevers RA, Slooff CJ, et al. A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia. *J Affect Disord*. sept 2012;140(1):38-47.
52. Collet M, Gouyon M, France. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Direction de la recherche et des études. Genèse des recours urgents ou non programmés à la médecine générale. 2007; Disponible sur: <https://www.bnsp.insee.fr/ark:/12148/bc6p070036x>
53. Article L1110-5-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000031971181](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031971181)
54. International Association for the Study of Pain. Definition of Pain [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). 2017. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#pain>
55. Melzack R, Casey K. Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: *The Skin Senses*. Kenshalo D. Springfield: Charles Thomas Publisher; 1968. p. 423-43.
56. Boureau F, Doubrère JF. Le concept de douleur. Du symptôme au syndrome. *Doul et Analg*. 1 mars 1988;1(1):11-7.
57. Loeser J. Concepts of Pain. In: *Chronic Low-back Pain*. Stanton-Hicks, M. & Boas, R. New-York: Raven Press; 1982. p. 145-145.
58. Bouhassira, D, INSERM. Douleur: Un symptôme fréquent, parfois vécue comme une fatalité [Internet]. Inserm, La science pour la santé. 2021. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/douleur/>
59. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_732257/fr/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient](https://www.has-sante.fr/jcms/c_732257/fr/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient)
60. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry*. mai 1980;137(5):535-44.

61. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. mai 2006;10(4):287-333.
62. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. juin 2008;136(3):380-7.
63. Plans douleur [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/plans-douleur/>
64. Organisation mondiale de la santé. Traitement de la douleur cancéreuse et soins palliatifs : rapport d'un Comité d'experts de l'OMS [réuni à Genève du 3 au 10 juillet 1989]. Organisation mondiale de la santé 1990; (Série de rapports techniques).
65. Beloeil H, Albaladejo P, Sion A, Durand M, Martinez V, Lasocki S, et al. Multicentre, prospective, double-blind, randomised controlled clinical trial comparing different non-opioid analgesic combinations with morphine for postoperative analgesia: the OCTOPUS study. *Br J Anaesth*. juin 2019;122(6):e98-106.
66. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 16 févr 2017;3:17002.
67. Fitzcharles M-A, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet*. 29 mai 2021;397(10289):2098-110.
68. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*. 29 mai 2021;397(10289):2082-97.
69. Beaulieu P, Lussier D. Pharmacology of Pain [Internet]. IASP Press. 2010. Disponible sur: [https://ebooks.iasp-pain.org/pharmacology\\_of\\_pain](https://ebooks.iasp-pain.org/pharmacology_of_pain)
70. Boureau F, Luu M. Les méthodes d'évaluation de la douleur clinique. *Doul et Analg*. 1 juin 1988;1(2):65-73.
71. Échelles douleur [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/echelles-douleur/>
72. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med*. déc 2001;8(12):1153-7.
73. Melzack R. Re: Discriminative capacity of the McGill Pain Questionnaire. *Pain*. oct 1985;23(2):201-3.
74. Boureau F, Luu M, Doubrère JF. Comparative study of the validity of four French McGill Pain Questionnaire (MPQ) versions. *Pain*. 1 juill 1992;50(1):59-65.
75. Dudgeon BJ, Ehde DM, Cardenas DD, Engel JM, Hoffman AJ, Jensen MP. Describing pain with physical disability: narrative interviews and the McGill Pain Questionnaire. *Arch Phys Med Rehabil*. janv 2005;86(1):109-15.

76. Tan G, Jensen MP, Thornby JI, Shanti BF. Validation of the Brief Pain Inventory for chronic nonmalignant pain. *J Pain*. mars 2004;5(2):133-7.
77. Questionnaire Concis de la Douleur [Internet]. Disponible sur: <http://www.ciiss-at.gouv.qc.ca/partage/OPIACES/Questionnaire-concis-douleur>
78. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, et al. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract*. avr 2012;12(4):276-85.
79. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. avr 2004;108(3):248-57.
80. Torvic K, Kaasa S, Kirkevold Ø, Saltvedt I, Hølen JC, Fayers P, et al. Validation of Doloplus-2 among nonverbal nursing home patients - an evaluation of Doloplus-2 in a clinical setting. *BMC geriatrics*. 20 févr 2010;10.
81. Wandner LD, Scipio CD, Hirsh AT, Torres CA, Robinson ME. The perception of pain in others: how gender, race, and age influence pain expectations. *J Pain*. mars 2012;13(3):220-7.
82. Boureau F, Luu M, Doubrère JF. Problems posed by the evaluation of pain and its psychological aspects. *Neurophysiol Clin*. nov 1990;20(5):357-68.
83. Mouraux A, Iannetti GD. The search for pain biomarkers in the human brain. *Brain*. 1 déc 2018;141(12):3290-307.
84. Cowen R, Stasiowska MK, Laycock H, Bantel C. Assessing pain objectively: the use of physiological markers. *Anaesthesia*. juill 2015;70(7):828-47.
85. Stowell H. Event related brain potentials and human pain: a first objective overview. *Int J Psychophysiol*. févr 1984;1(2):137-51.
86. Robinson ME, Staud R, Price DD. Pain measurement and brain activity: will neuroimages replace pain ratings? *J Pain*. avr 2013;14(4):323-7.
87. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth*. sept 2013;111(3):453-9.
88. Chalaye P, Devoize L, Lafrenaye S, Dallel R, Marchand S. Cardiovascular influences on conditioned pain modulation. *Pain*. août 2013;154(8):1377-82.
89. Wildemeersch D, Peeters N, Saldien V, Vercauteren M, Hans G. Pain assessment by pupil dilation reflex in response to noxious stimulation in anaesthetized adults. *Acta Anaesthesiol Scand*. 19 avr 2018;
90. Tousignant-Laflamme Y, Pagé S, Goffaux P, Marchand S. An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Res*. 16 sept 2008;1230:73-9.

91. Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci.* mars 1990;13(3):88-92.
92. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ.* déc 2001;65(12):1378-82.
93. Hoffman HG, Richards TL, Coda B, Bills AR, Blough D, Richards AL, et al. Modulation of thermal pain-related brain activity with virtual reality: evidence from fMRI. *Neuroreport.* 7 juin 2004;15(8):1245-8.
94. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science.* 9 juin 2000;288(5472):1769-72.
95. Marchand S. The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin North Am.* mai 2008;34(2):285-309.
96. Dafny N, Department of Neurobiology and Anatomy - The University of Texas Medical School at Houston. Pain Principles [Internet]. *Neuroscience Online: An Electronic Textbook for the Neurosciences.* 2020. Disponible sur: <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/s2/chapter06.html>
97. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol.* janv 1997;14(1):2-31.
98. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* nov 2010;120(11):3760-72.
99. Vassort G, Fauconnier J. Les canaux TRP (transient receptor potential) - Une nouvelle famille de canaux à expression variée. *Med Sci (Paris).* 1 févr 2008;24(2):163-8.
100. Sharma SK, Vij AS, Sharma M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *Eur J Pharmacol.* 15 nov 2013;720(1-3):55-62.
101. Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans -- review article. *Pain.* mars 2002;96(1-2):3-8.
102. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci.* 1984;7:309-38.
103. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 19 nov 1965;150(3699):971-9.
104. Le Bars D, Villanueva L, Bouhassira D. [Peripheral and spinal pathways involved in diffuse inhibitory controls induced by noxious stimulation. Neurosurgical approach in rats]. *Neurochirurgie.* 1990;36(5):265-72.
105. Willer JC, Bouhassira D, Le Bars D. Bases neurophysiologiques du phénomène de contre-irritation: les contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulations nociceptives. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology.* 1 oct 1999;29(5):379-400.
106. Calvino B, Grilo RM. Le contrôle central de la douleur. *Revue du Rhumatisme.* 1 janv 2006;73(1):10-8.

107. Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, Six J, Danneels L, Meeus M. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin Arthritis Rheum.* août 2014;44(1):68-75.
108. Li X-H, Miao H-H, Zhuo M. NMDA Receptor Dependent Long-term Potentiation in Chronic Pain. *Neurochem Res.* mars 2019;44(3):531-8.
109. Calvino B. L'hyperalgésie induite par les opioïdes. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement.* 1 oct 2013;14(5):226-33.
110. Holden JE, Jeong Y, Forrest JM. The endogenous opioid system and clinical pain management. *AACN Clin Issues.* sept 2005;16(3):291-301.
111. Abdallah K, Gendron L. The Delta Opioid Receptor in Pain Control. *Handb Exp Pharmacol.* 2018;247:147-77.
112. Chu Sin Chung P, Kieffer BL. Delta opioid receptors in brain function and diseases. *Pharmacol Ther.* oct 2013;140(1):112-20.
113. Saitoh A, Kimura Y, Suzuki T, Kawai K, Nagase H, Kamei J. Potential Anxiolytic and Antidepressant-Like Activities of SNC80, a Selective  $\delta$ -Opioid Agonist, in Behavioral Models in Rodents. *Journal of Pharmacological Sciences.* 1 janv 2004;95(3):374-80.
114. Knoll AT, Carlezon WA. Dynorphin, stress, and depression. *Brain Research.* 16 févr 2010;1314:56-73.
115. Tejada HA, Shippenberg TS, Henriksson R. The dynorphin/ $\kappa$ -opioid receptor system and its role in psychiatric disorders. *Cell Mol Life Sci.* mars 2012;69(6):857-96.
116. Kerckhove N, Mallet C, François A, Boudes M, Chemin J, Voets T, et al. Cav3.2 calcium channels: The key protagonist in the supraspinal effect of paracetamol. *PAIN®.* 1 avr 2014;155(4):764-72.
117. Barrière DA, Boumezbeur F, Dalmann R, Cadeddu R, Richard D, Pinguet J, et al. Paracetamol is a centrally acting analgesic using mechanisms located in the periaqueductal grey. *Br J Pharmacol.* avr 2020;177(8):1773-92.
118. Girard P, Chauvin M, Verleye M. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* janv 2016;43(1):3-12.
119. Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience.* 3 déc 2016;338:183-206.
120. Nagy I, Woolf CJ. Lignocaine selectively reduces C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin receptor-mediated post-synaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. *Pain.* janv 1996;64(1):59-70.
121. Nowacka A, Borczyk M. Ketamine applications beyond anesthesia - A literature review. *Eur J Pharmacol.* 5 oct 2019;860:172547.

122. Aviram J, Samuelly-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. sept 2017;20(6):E755-96.
123. Giacoppo S, Bramanti P, Mazzon E. Sativex in the management of multiple sclerosis-related spasticity: An overview of the last decade of clinical evaluation. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 1 oct 2017;17:22-31.
124. Larousse É. Définitions: empathie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/empathie/28880>
125. Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*. 20 févr 2004;303(5661):1157-62.
126. Bruneau EG, Pluta A, Saxe R. Distinct roles of the « shared pain » and « theory of mind » networks in processing others' emotional suffering. *Neuropsychologia*. janv 2012;50(2):219-31.
127. Preis MA, Kroener-Herwig B. Empathy for pain: the effects of prior experience and sex. *Eur J Pain*. oct 2012;16(9):1311-9.
128. Beecher HK. Relationship of Significance of Wound to Pain experienced. *Journal of the American Medical Association*. 25 août 1956;161(17):1609-13.
129. Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol*. juill 1988;24(1):41-9.
130. Danziger N. Bases neurologiques de l'affect douloureux. *Revue Neurologique*. 1 mars 2006;162(3):395-9.
131. Michaelides A, Zis P. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgrad Med*. sept 2019;131(7):438-44.
132. Doan L, Manders T, Wang J. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. *Neural Plast*. 2015;2015:504691.
133. Bonnet-Brilhault F, Thibaut F, Petit M. Données biologiques de la schizophrénie. *EMC - Psychiatrie*. janv 2004;1(1):1-11.
134. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. juill 1987;44(7):660-9.
135. Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle: Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. 4e Edition. Paris: Lavoisier Médecine sciences; 2015. 608 p.
136. Lotstra F. Les modèles biologiques de la schizophrénie : mise à jour. *L'Encéphale*. 1 août 2006;32(4, Part 1):446-51.
137. Sokoloff P, Martres MP, Schwartz JC. La famille des récepteurs de la dopamine. *Médecine sciences*. 1993;9(1):12-20.

138. Yang YK, Yu L, Yeh TL, Chiu NT, Chen PS, Lee IH. Associated Alterations of Striatal Dopamine D2/D3 Receptor and Transporter Binding in Drug-Naive Patients With Schizophrenia: A Dual-Isotope SPECT Study. *AJP*. 1 août 2004;161(8):1496-8.
139. Buchsbaum MS, Christian BT, Lehrer DS, Narayanan TK, Shi B, Mantil J, et al. D2/D3 dopamine receptor binding with [F-18]fallypride in thalamus and cortex of patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. juill 2006;85(1-3):232-44.
140. Karlsson P, Farde L, Halldin C, Sedvall G. PET study of D(1) dopamine receptor binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. mai 2002;159(5):761-7.
141. Elkis H, Buckley PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. juin 2016;39(2):239-65.
142. Carlsson A, Hansson LO, Waters N, Carlsson ML. A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*. 1999;(37):2-6.
143. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*. août 2006;26(4-6):365-84.
144. Neill JC, Barnes S, Cook S, Grayson B, Idris NF, McLean SL, et al. Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: focus on NMDA receptor antagonism. *Pharmacol Ther*. déc 2010;128(3):419-32.
145. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. janv 2007;61(1):25-36.
146. Lakhan SE, Caro M, Hadzimichalis N. NMDA Receptor Activity in Neuropsychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2013;4:52.
147. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. févr 2020;19(1):15-33.
148. Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA. Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. juill 2000;157(7):1141-9.
149. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. avr 2005;6(4):312-24.
150. Poels EMP, Kegeles LS, Kantrowitz JT, Javitt DC, Lieberman JA, Abi-Dargham A, et al. Glutamatergic abnormalities in schizophrenia: a review of proton MRS findings. *Schizophr Res*. févr 2014;152(2-3):325-32.
151. Adams RA, Pinotsis D, Tsirlis K, Unruh L, Mahajan A, Horas AM, et al. Computational Modeling of Electroencephalography and Functional Magnetic Resonance Imaging Paradigms Indicates a Consistent Loss of Pyramidal Cell Synaptic Gain in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 9 août 2021;0(0).



152. Kalivas PW, Richardson-Carlson R. Endogenous enkephalin modulation of dopamine neurons in ventral tegmental area. *Am J Physiol.* août 1986;251(2 Pt 2):R243-249.
153. Martikainen IK, Nuechterlein EB, Peciña M, Love TM, Cummiford CM, Green CR, et al. Chronic Back Pain Is Associated with Alterations in Dopamine Neurotransmission in the Ventral Striatum. *J Neurosci.* 8 juill 2015;35(27):9957-65.
154. Clark SD, Abi-Dargham A. The Role of Dynorphin and the Kappa Opioid Receptor in the Symptomatology of Schizophrenia: A Review of the Evidence. *Biological Psychiatry.* 1 oct 2019;86(7):502-11.
155. Abi-Dargham A. Relevance of the Kappa Dynorphin System to Schizophrenia and Its Therapeutics. *J Psychiatr Brain Sci.* 2021;6:e210015.
156. Carlson ET, Simpson MM. Opium as a tranquilizer. *AJP.* 1 août 1963;120(2):112-7.
157. Verhoeven WM, van Praag HM, de Jong JT. Use of naloxone in schizophrenic psychoses and manic syndromes. *Neuropsychobiology.* 1981;7(3):159-68.
158. Clark SD, Van Snellenberg JX, Lawson JM, Abi-Dargham A. Opioid antagonists are associated with a reduction in the symptoms of schizophrenia: a meta-analysis of controlled trials. *Neuropsychopharmacology.* oct 2020;45(11):1860-9.
159. Fayed N, Andres E, Rojas G, Moreno S, Serrano-Blanco A, Roca M, et al. Brain dysfunction in fibromyalgia and somatization disorder using proton magnetic resonance spectroscopy: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand.* août 2012;126(2):115-25.
160. Bender L, Schilder P. Unconditioned and Conditioned Reactions to Pain in Schizophrenia. *Amer Journ Psychiat.* nov 1930;77(317):431-431.
161. Earle A, Earle BV. The blood pressure response to pain and emotion in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 1955;121:132-9.
162. Kudoh A, Ishihara H, Matsuki A. Current perception thresholds and postoperative pain in schizophrenic patients. *Reg Anesth Pain Med.* oct 2000;25(5):475-9.
163. Boettger MK, Grossmann D, Bär K-J. Increased cold and heat pain thresholds influence the thermal grill illusion in schizophrenia. *European Journal of Pain.* 2013;17(2):200-9.
164. Potvin S, Marchand S. Hypoalgesia in schizophrenia is independent of antipsychotic drugs: a systematic quantitative review of experimental studies. *Pain.* 15 août 2008;138(1):70-8.
165. Dowrkin RH, Crawford Clark W, Lipsitz JD, Amador XF, Kaufmann CA, Opler LA, et al. Affective deficits and pain insensitivity in schizophrenia. *Motiv Emot.* 1 sept 1993;17(3):245-76.
166. Song JY, Yi JH. Pain Insensitivity and Pressure Pain Thresholds in Patients with Schizophrenia. *Journal of Korean Neuropsychiatric Association.* 21 juill 2016;39(1):14-22.

167. Duval CZ, Goumon Y, Kemmel V, Kornmeier J, Dufour A, Andlauer O, et al. Neurophysiological responses to unpleasant stimuli (acute electrical stimulations and emotional pictures) are increased in patients with schizophrenia. *Sci Rep.* 3 mars 2016;6(1):22542.
168. Lévesque M, Potvin S, Marchand S, Stip E, Grignon S, Pierre L, et al. Pain perception in schizophrenia: evidence of a specific pain response profile. *Pain Med.* déc 2012;13(12):1571-9.
169. Autié A, Montreuil M, Moulier V, Braha S, Wojakiewicz A, Januel D. Douleur et schizophrénie : mythe et réalité. *L'Encéphale.* 1 sept 2009;35(4):297-303.
170. Guieu R, Samuélian JC, Coulouvrat H. Objective evaluation of pain perception in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* févr 1994;164(2):253-5.
171. Zhou L, Bi Y, Liang M, Kong Y, Tu Y, Zhang X, et al. A modality-specific dysfunction of pain processing in schizophrenia. *Hum Brain Mapp.* mai 2020;41(7):1738-53.
172. Potvin S, Stip E, Tempier A, Pampoulova T, Bentaleb LA, Lalonde P, et al. Pain perception in schizophrenia: No changes in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) but a lack of pain sensitization. *Journal of Psychiatric Research.* 1 oct 2008;42(12):1010-6.
173. Levesque M, Lalonde P, Lipp O, Stip E, Potvin S, Marchand S, et al. Lack of pain sensitization in schizophrenia is related to differences in supra-spinal but not spinal pain processing. *The Journal of Pain.* 1 avr 2011;12(4):P26.
174. Potvin S. L'indifférence à la douleur dans la schizophrénie. *Douleur analg.* 27 juill 2011;24(3):152.
175. Chiappelli J, Shi Q, Wijtenburg SA, Quiton R, Wisner K, Gaston F, et al. Glutamatergic Response to Heat Pain Stress in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 6 juin 2018;44(4):886-95.
176. Davis GC, Buchsbaum MS, Naber D, Pickar D, Post R, van Kammen D, et al. Altered pain perception and cerebrospinal endorphins in psychiatric illness. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;398:366-73.
177. Urban M, Pigońska J, Śmigielski J, Rabe-Jabłońska J. P-1322 - Objective evaluation of pain and  $\beta$ -endorphin, substance P, CGRP blood concentration in patients with schizophrenia. *European Psychiatry.* 1 janv 2012;27:1.
178. Davis GC, Buchsbaum MS, Bunney WE. Research in endorphins and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1979;5(2):244-50.
179. Jochum T, Letsch A, Greiner W, Wagner G, Sauer H, Bär K-J. Influence of antipsychotic medication on pain perception in schizophrenia. *Psychiatry Research.* 15 juin 2006;142(2):151-6.
180. Urban-Kowalczyk M, Pigońska J, Śmigielski J. Pain perception in schizophrenia: influence of neuropeptides, cognitive disorders, and negative symptoms. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2023-31.

181. Bouaziz N, Moulrier V, Lettelier-Galle T, Osmond I, Faivre-Wojakiewicz A, Benadhira R, et al. Impact of reward on pain threshold and tolerance to experimental pain (Cold Pressor Task) in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* août 2017;254:275-8.
182. de la Fuente-Sandoval C, Favila R, Gómez-Martin D, Pellicer F, Graff-Guerrero A. Functional magnetic resonance imaging response to experimental pain in drug-free patients with schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging.* 30 août 2010;183(2):99-104.
183. de la Fuente-Sandoval C, Favila R, Gómez-Martín D, León-Ortiz P, Graff-Guerrero A. Neural response to experimental heat pain in stable patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* janv 2012;46(1):128-34.
184. Linnman C, Coombs G, Goff DC, Holt DJ. Lack of insula reactivity to aversive stimuli in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 1 janv 2013;143(1):150-7.
185. Martins MJ, Moura BL, Martins IP, Figueira ML, Prkachin KM. Sensitivity to expressions of pain in schizophrenia patients. *Psychiatry Research.* 30 sept 2011;189(2):180-4.
186. Wojakiewicz A, Januel D, Braha S, Prkachin K, Danziger N, Bouhassira D. Alteration of pain recognition in schizophrenia. *Eur J Pain.* oct 2013;17(9):1385-92.
187. Horan WP, Jimenez AM, Lee J, Wynn JK, Eisenberger NI, Green MF. Pain empathy in schizophrenia: an fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci.* mai 2016;11(5):783-92.
188. Almeida JG de, Kurita GP, Braga PE, Pimenta CA de M. [Chronic pain in schizophrenic patients: prevalence and characteristics]. *Cad Saude Publica.* mars 2010;26(3):591-602.
189. Almeida JG de, Braga PE, Lotufo Neto F, Pimenta CA de M. Chronic Pain and Quality of Life in Schizophrenic Patients. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 1 févr 2013;35(1):13-20.
190. Kuritzky A, Mazeh D, Levi A. Headache in schizophrenic patients: a controlled study. *Cephalalgia.* oct 1999;19(8):725-7.
191. Dworkin RH. Pain insensitivity in schizophrenia: a neglected phenomenon and some implications. *Schizophr Bull.* 1994;20(2):235-48.
192. Watson GD, Chandarana PC, Merskey H. Relationships between pain and schizophrenia. *Br J Psychiatry.* janv 1981;138:33-6.
193. Bonnot O, Anderson GM, Cohen D, Willer JC, Tordjman S. Are patients with schizophrenia insensitive to pain? A reconsideration of the question. *Clin J Pain.* avr 2009;25(3):244-52.
194. Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2007. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_540915/fr/evaluation-et-suivi-de-la-douleur-chronique-chez-l-adulte-en-medecine-ambulatoire](https://www.has-sante.fr/jcms/c_540915/fr/evaluation-et-suivi-de-la-douleur-chronique-chez-l-adulte-en-medecine-ambulatoire)

195. Fordyce WE, Lansky D, Calsyn DA, Shelton JL, Stolov WC, Rock DL. Pain measurement and pain behavior. *Pain*. janv 1984;18(1):53-69.
196. Craner JR, Sperry JA, Koball AM, Morrison EJ, Gilliam WP. Unique Contributions of Acceptance and Catastrophizing on Chronic Pain Adaptation. *Int J Behav Med*. août 2017;24(4):542-51.

## ANNEXES

### Annexe 1 : questionnaire d'évaluation de la douleur (selon HAS 1999)

#### OUTILS D'AUTO EVALUATION DE LA DOULEUR CHEZ L'ADULTE

Afin de préciser l'intensité de la douleur que vous ressentez actuellement (depuis les 8 derniers jours), nous vous demandons de répondre aux questionnaires suivants.

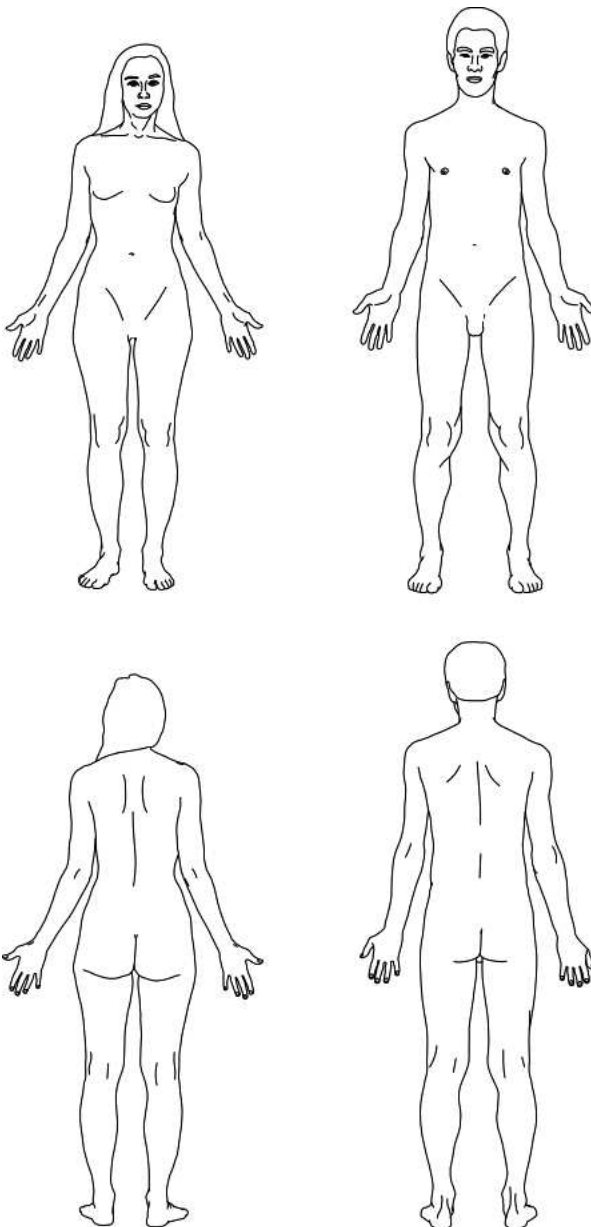
Date : ... / ... / ...

Nom :

Prénom :

#### SCHÉMA DES ZONES DOULOUREUSES

Indiquez sur le schéma où se trouve votre douleur habituelle (depuis les 8 derniers jours) en hachurant la zone.



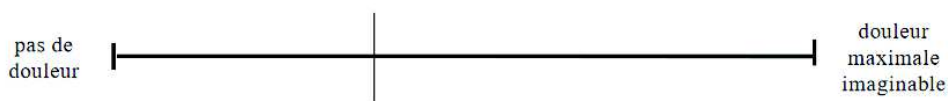
## MESURE DE L'INTENSITÉ DE LA DOULEUR (UTILISER L'ÉCHELLE 1, 2 OU 3)

Trois échelles de mesure de l'intensité de la douleur vous sont proposées. Les réponses à une seule échelle sont suffisantes. Essayez de remplir l'échelle 1, en cas de difficultés, essayez de remplir l'échelle 2, et en cas de difficultés remplissez l'échelle 3.

### ÉCHELLE 1 : ÉCHELLE VISUELLE ANALOGIQUE

Nous vous proposons d'utiliser une sorte de thermomètre de la douleur qui permet de mesurer l'intensité de la douleur.

L'intensité de votre douleur peut être définie par un trait tracé sur l'échelle comme dans l'exemple ci-dessous.



Une extrémité correspond à la douleur maximale imaginable

*Plus le trait est proche de cette extrémité, plus la douleur est importante*

L'autre extrémité correspond à pas de douleur

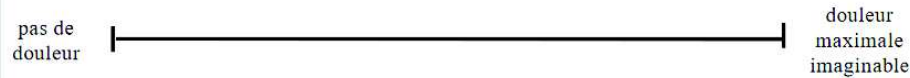
*Plus le trait est proche de cette extrémité, moins la douleur est importante*

Indiquez par une croix ou un trait sur la ligne le niveau de votre douleur pour chacun des 3 types de douleur :

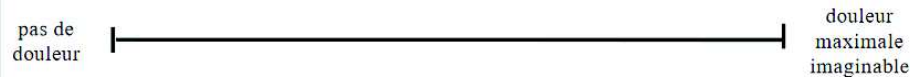
Douleur au moment présent :



Douleur habituelle depuis les 8



Douleur la plus intense depuis les 8



## ÉCHELLE 2 : ÉCHELLE NUMÉRIQUE

Entourez ci-dessous la note de 0 à 10 qui décrit le mieux l'importance de votre douleur pour chacun des 3 types de douleur.

La note 0 correspond à « pas de douleur ».

La note 10 correspond à la « douleur maximale imaginable ».

Douleur au moment présent :

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

Douleur habituelle depuis les 8 derniers jours :

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

Douleur la plus intense depuis les 8 derniers jours :

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

## ÉCHELLE 3 : ÉCHELLE VERBALE SIMPLE

Pour préciser l'importance de votre douleur, répondez en entourant la réponse correcte pour chacun des 3 types de douleur :

Douleur au moment présent :	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur habituelle depuis les 8 derniers jours :	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur la plus intense depuis les 8 derniers jours :	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense

## RETENTISSEMENT DE LA DOULEUR SUR LE COMPORTEMENT QUOTIDIEN

Adapté du *Brief Pain Inventory* © 1991 Charles S. Cleland / Pain Research Group

Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre :

### Humeur

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

### Capacité à marcher

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

### Travail ou activités habituelles

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

### Relation avec les autres

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

### Sommeil

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

### Goût de vivre

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

## QUALIFICATIFS DE LA DOULEUR :

cf. Questionnaire douleur Saint-Antoine (QDSA) ([Annexe 2](#))

cf. questionnaire DN4 ([Annexe 3](#))



## Annexe 2 : Questionnaire douleur Saint-Antoine (QDSA)

### Questionnaire douleur Saint-Antoine (QDSA)

Évaluation : Initiale  Intermédiaire  Finale  DATE : \_\_\_\_\_

Renseignements socio-administratifs :

Nom \_\_\_\_\_ Prénom \_\_\_\_\_

Vous trouvez ci-dessous une liste de mots utilisés par certaines personnes pour décrire une douleur. Afin de préciser la douleur que vous ressentez en général, entourez les mots le plus exacts pour décrire votre douleur (un mot maximum par paragraphe) et donner-lui une note de 0 à 4 à l'aide du tableau ci-dessous :

- 0 = Absent ou pas du tout
- 1 = Faible ou un peu
- 2 = Modéré ou moyennement
- 3 = Fort ou beaucoup
- 4 = Extrêmement fort ou extrêmement

A	Battements	_____	E	Tiraillement	_____	K	Nauséuse	_____	
	Pulsations	_____		Etirement	_____		Suffocante	_____	
	Elancements	_____		Distension	_____		Syncopale	_____	
	En éclaires	_____		Déchirure	_____	L	Inquiétante	_____	
	Décharges électriques	_____		Torsion	_____		Opressante	_____	
	Coup de marteau	_____					Angoissante	_____	
B	Rayonnante	_____	F	Chaleur	_____	M	Harcelante	_____	
	Irradiante	_____		Brûlure	_____		Obsédante	_____	
C	Piqûre	_____	G	Froid	_____		Cruelle	_____	
	Coupure	_____		Glace	_____		Torturante	_____	
	Pénétrante	_____	H	Picotements	_____	Gênante	_____		
	Transperçant	_____		Fourmillements	_____	Désagréable	_____		
	Coup de poignard	_____		Démangeaisons	_____	Pénible	_____		
D	Pincement	_____	I	Engourdissement	_____	N	Insupportable	_____	
	Serrement	_____		Lourdeur	_____		O	Enervante	_____
	Compression	_____		Sourde	_____			Exaspérante	_____
	Ecrasement	_____	J	Fatigante	_____	P		Horripilante	_____
	En étai	_____		Épuisante	_____		Déprimante	_____	
	Broiement	_____				suicidaire	_____		

### Annexe 3 : La Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4)

## QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par « oui » ou « non ».

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

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piquûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

**Score du Patient : / 10**

#### MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non »
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10

Si le Score du Patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif  
(sensibilité à 82,9% ; spécificité à 89,9%)

D'après Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005 ; 114 :29-36

Annexe 4 : Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

**POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE**

**PANSS**

**KAY S.R., OPLER L.A. et FISZBEIN A.**

Traduction française : J.P. Lépine



NOM: \_\_\_\_\_

PRENOM: \_\_\_\_\_

SEXE:  AGE: \_\_\_\_ DATE: \_\_\_\_\_

EXAMINATEUR: \_\_\_\_\_

**CONSIGNES**

Entourer la cotation appropriée à chaque dimension, à la suite de l'entretien clinique spécifique. Se reporter au Manuel de Cotation pour la définition des items, la description des différents degrés et la procédure de cotation

Absence  
Minime  
Légère  
Moyenne  
Mod. Sévère  
Sévère  
Extrême

---

**Echelle positive**

P 1	Idées délirantes.	1 2 3 4 5 6 7
P 2	Désorganisation conceptuelle.	1 2 3 4 5 6 7
P 3	Activité hallucinatoire.	1 2 3 4 5 6 7
P 4	Excitation.	1 2 3 4 5 6 7
P 5	Idées de grandeur.	1 2 3 4 5 6 7
P 6	Méfiance/Persécution.	1 2 3 4 5 6 7
P 7	Hostilité.	1 2 3 4 5 6 7

---

**Echelle négative**

N 1	Emoussement de l'expression des émotions	1 2 3 4 5 6 7
N 2	Retrait affectif.	1 2 3 4 5 6 7
N 3	Mauvais contact.	1 2 3 4 5 6 7
N 4	Repli social passif/apathique.	1 2 3 4 5 6 7
N 5	Difficultés d'abstraction.	1 2 3 4 5 6 7

N 6	Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation.	1 2 3 4 5 6 7
N 7	Pensée stéréotypée.	1 2 3 4 5 6 7

---

**Echelle psychopathologique générale**

G 1	Préoccupations somatiques.	1 2 3 4 5 6 7
G 2	Anxiété	1 2 3 4 5 6 7
G 3	Sentiments de culpabilité.	1 2 3 4 5 6 7
G 4	Tension	1 2 3 4 5 6 7
G 5	Maniérisme et troubles de la posture.	1 2 3 4 5 6 7
G 6	Dépression.	1 2 3 4 5 6 7
G 7	Ralentissement psychomoteur.	1 2 3 4 5 6 7
G 8	Manque de coopération.	1 2 3 4 5 6 7
G 9	Contenu inhabituel de la pensée.	1 2 3 4 5 6 7
G 10	Désorientation.	1 2 3 4 5 6 7
G 11	Manque d'attention.	1 2 3 4 5 6 7
G 12	Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie.	1 2 3 4 5 6 7
G 13	Trouble de la volition.	1 2 3 4 5 6 7
G 14	Mauvais contrôle pulsionnel.	1 2 3 4 5 6 7
G 15	Préoccupation excessive de soi (tendances autistiques).	1 2 3 4 5 6 7
G 16	Evitement social actif.	1 2 3 4 5 6 7

## Annexe 5 : Self Evaluation of Negative Symptoms (SNS)

### Auto-évaluation des Symptômes Négatifs (SNS, S. Dollfus et C. Mach, V1\_2014)

Pour chaque affirmation, indiquer ce qui correspond le mieux à votre état actuel (en vous basant sur la semaine écoulée) en plaçant une croix dans la case correspondante.

	Complètement D'accord	Un peu d'accord	Pas du tout d'accord
1. Je préfère être seul(e) dans mon coin			
2. Je suis mieux quand je suis seul(e) car je me sens mal à l'aise avec une personne proche			
3. Sortir avec les copains ou la famille, cela ne me dit rien			
4. Je ne cherche pas particulièrement à contacter et rencontrer des ami(e)s (courriels, téléphone, ou SMS etc...)			
5. On me dit que je parais ni triste ni gai(e) et que je ne me mets pas souvent en colère			
6. Il y a plein de choses gaies ou tristes dans la vie, mais je ne me sens pas concerné(e)			
7. Regarder un film triste ou gai, lire ou écouter une histoire triste ou gaie ne me donne pas spécialement envie de pleurer ou de rire			
8. Il est difficile pour une personne de connaître mes émotions			
9. Je n'ai pas autant à raconter que la plupart des gens			
10. Parler me demande 10 fois plus d'efforts que la majorité des gens			
11. On me fait souvent remarquer que je parle peu			
12. Avec les amis et les proches, j'ai envie de dire des choses mais ça ne sort pas			
13. Il m'est difficile d'accomplir les objectifs que je me suis fixés			
14. C'est dur de rester très régulier(e) dans les activités de tous les jours			
15. Il y a beaucoup de choses que je ne fais pas par manque de motivation ou d'envie			
16. Je sais qu'il faut que je fasse des choses (me lever ou me laver par exemple), mais je n'ai pas l'énergie			
17. Je ne ressens pas spécialement de plaisir à discuter avec les autres			
18. J'ai du mal à éprouver un certain plaisir même au cours des activités que je choisis			
19. Lorsque je m'imagine faire telle ou telle activité, cela ne me donne pas spécialement de plaisir			
20. Le sexe, je n'en vois pas l'intérêt			

**Auto-évaluation des Symptômes Négatifs**  
**Self-report of Negative Symptoms**  
**(SNS, S. Dollfus et C. Mach, V1\_2014)**

**Cotation destinée à l'évaluateur : reporter la cotation du patient pour calculer le score total**

Score 2 : pour complètement d'accord  
Score 1 : pour un peu d'accord  
Score 0 : pour pas du tout d'accord

Sous-score Retrait social :	/ ___ / (somme items 1 à 4)
Sous-score Diminution du ressenti émotionnel :	/ ___ / (somme items 5 à 8)
Sous-score Alogie :	/ ___ / (somme items 9 à 12)
Sous-score Avolition :	/ ___ / (somme items 13 à 16)
Sous-score Anhédonie :	/ ___ / (somme items 17 à 20)
 Score total :	 / ___ / (somme items 1 à 20)

## Annexe 6 : Echelle de Calgary

À l'intention de l'interviewer : Poser la première question telle qu'elle est écrite. Par la suite, vous pouvez encourager le sujet à fournir des réponses plus détaillées ou utiliser d'autres descriptions à votre discrétion. La période de rappel concerne les 15 derniers jours, à moins qu'il ne soit stipulé autrement. **NB.** Le dernier item, la question n° 9, se base sur des observations fondées sur l'ensemble de l'entretien.

**1. DEPRESSION :** Comment décririez-vous votre humeur au cours des deux dernières semaines ? Avez-vous pu demeurer assez joyeux(-se) ou est-ce que vous avez été très déprimé(e) ou démoralisé(e) ces derniers temps ? Durant les deux dernières semaines, combien de fois par jour vous êtes-vous senti(e) (ici, utilisez vos propres mots) ? Toute la journée ?

- 0. Aucune
- 1. Limitée Exprime une certaine tristesse ou un certain découragement lorsqu'on le/la questionne.
- 2. Modérée Humeur dépressive distincte présente tous les jours et persistante pendant au moins 50 % du temps au cours des deux dernières semaines.
- 3. Sévère Humeur dépressive marquée persistant tous les jours plus de la moitié du temps et interférant avec le fonctionnement moteur et social normal.

**2. DESEPOIR :** Comment imaginez-vous votre futur ? Est-ce que vous pouvez envisager un avenir pour vous ? Ou est-ce que la vie vous paraît plutôt sans espoir ? Est-ce que vous avez perdu espoir ou est-ce qu'il vous paraît y avoir encore des raisons d'essayer ?

- 0. Absent
- 1. Léger À certains moments, il/elle s'est senti(e) désespéré(e) au cours des deux dernières semaines mais il/elle maintient toujours un certain degré d'espoir pour l'avenir.
- 2. Modéré Sentiment persistant mais modéré de désespoir au cours de la dernière semaine. On peut cependant le/la persuader d'admettre la possibilité que les choses peuvent s'améliorer.
- 3. Sévère Sentiment persistant et éprouvant de désespoir.

**3. AUTO-DEPRECIATION :** Quelle est votre opinion de vous-même en comparaison avec d'autres personnes ? Est-ce que vous vous sentez meilleur(e), pas aussi bon(ne), ou à peu près comparable aux autres personnes en général ? Vous sentez-vous inférieur(e) ou même sans aucune valeur ?

- 0. Aucune
- 1. Légère Une légère infériorité ; pas au point de se sentir sans valeur.
- 2. Modérée Le sujet se sent sans valeur, mais moins de 50 % du temps.
- 3. Sévère Le sujet se sent sans valeur plus de 50 % du temps. Il est possible de persuader le sujet que son estime de lui-même n'est pas si basse.

**4. IDEES DE REFERENCE ASSOCIEES A LA CULPABILITE :** Avez-vous l'impression que l'on vous blâme pour certaines choses ou même que l'on vous accuse sans raison ? À propos de quoi ? (Ne pas inclure ici des blâmes ou des accusations justifiés. Exclure les délires de culpabilité.)

- 0. Aucune
- 1. Légères Le sujet se sent blâmé mais non accusé moins de 50 % du temps.
- 2. Modérées Sentiment persistant d'être blâmé(e), et/ou un sentiment occasionnel d'être accusé(e).
- 3. Sévères Sentiment persistant d'être accusé(e). Lorsqu'on le contredit, il/elle reconnaît que ce n'est pas vrai.

**5. CULPABILITE PATHOLOGIQUE :** Avez-vous tendance à vous blâmer pour des petites choses que vous pourriez avoir faites dans le passé ? Pensez-vous que vous méritez d'être aussi préoccupé(e) à propos de cela ?

- 0. Aucune
- 1. Légère Le sujet se sent coupable de certaines peccadilles, mais moins de 50 % du temps.
- 2. Modérée Le sujet se sent habituellement coupable (plus de 50 % du temps) d'actes dont il exagère la signification.
- 3. Sévère Le sujet sent habituellement qu'il est à blâmer pour tout ce qui va mal, même lorsque ce n'est pas de sa faute.

**6. DEPRESSION MATINALE :** Lorsque vous vous êtes senti(e) déprimé(e) au cours des 2 dernières semaines, avez-vous remarqué que la dépression était pire à certains moments de la journée ?

- 0. Aucune Pas de dépression.
- 1. Limitée Dépression présente mais sans variation diurne.
- 2. Modérée Le sujet mentionne spontanément que la dépression est pire le matin.
- 3. Sévère La dépression est nettement pire le matin, avec un fonctionnement perturbé qui s'améliore l'après-midi.

**7. REVEIL PRECOCE :** Vous réveillez-vous plus tôt le matin que vous le faites d'habitude ? Combien de fois par semaine cela vous arrive-t-il ?

- 0. Aucun Pas de réveil précoce.
- 1. Occasionnel Se réveille occasionnellement (jusqu'à 2 fois par semaine) une heure ou plus avant son heure de réveil habituelle ou l'heure de son réveil-matin.
- 2. Fréquent Se réveille fréquemment plus tôt (jusqu'à 5 fois par semaine) une heure ou plus avant son heure de réveil habituelle ou l'heure de son réveil-matin.
- 3. Quotidien Se réveille tous les jours une heure ou plus avant son heure de réveil habituelle.

**8. SUICIDE :** Avez-vous déjà eu l'impression que la vie ne valait pas la peine d'être vécue ? Avez-vous déjà pensé mettre fin à tout cela ? Qu'est-ce que vous pensez que vous auriez pu faire ? Avez-vous, effectivement, essayé ?

- 0. Aucune intention
- 1. Intention limitée Pense fréquemment qu'il/elle serait mieux mort(e) ou a des idées occasionnelles de suicide.
- 2. Intention modérée Il/elle a délibérément envisagé le suicide avec un plan, mais sans faire de tentative.
- 3. Intention ferme Tentative de suicide apparemment conçue pour se terminer par la mort (c'est-à-dire accidentellement interrompu(e), ou moyens qui se sont avérés inefficaces).

**9. DEPRESSION OBSERVEE :** D'après les observations de l'interviewer durant l'entretien complet. La question : « Est-ce que vous ressentez une envie de pleurer ? » posée à des moments appropriés durant l'entretien, peut permettre d'obtenir des informations utiles à cette observation.

- 0. Aucune
- 1. Limitée Le sujet apparaît triste et sombre même durant des portions de l'entretien touchant des sujets neutres sur le plan affectif.
- 2. Modérée Le sujet apparaît triste et sombre durant tout l'entretien avec une voix monotone et morne, est en larmes ou au bord des larmes à certains moments.
- 3. Sévère Le sujet a la gorge serrée lorsqu'il parle de sujets pénibles, soupire profondément fréquemment et pleure ouvertement, ou est de façon persistante dans un état de souffrance figée constatée par l'examinateur.

© Dr Donald Addington et Dr Jean Addington.

## RESUME

# LES PARTICULARITES DE PERCEPTION ET D'EXPRESSION DE LA DOULEUR CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES DE SCHIZOPHRENIE : REVUE DE LA LITTERATURE ET CAS CLINIQUES

Depuis les années 1950, et même antérieurement, est observé un phénomène d'hypoalgésie apparente des patients atteints de schizophrénie. Les mécanismes sous-jacents de ce phénomène ont été étudiés par de nombreuses études expérimentales.

Ce travail de thèse étudie les particularités de perception et d'expression de la douleur chez les personnes atteintes de schizophrénie, au travers d'une revue de la littérature scientifique et de l'évaluation de cas cliniques. La revue de la littérature porte sur 66 articles scientifiques. 5 cas cliniques de patients schizophrènes pris en charge en hospitalisation et présentant une symptomatologie douloureuse chronique sont présentés.

Les données de la littérature scientifique retrouvent une modification de l'intégration corticale et une diminution de la sommation temporelle de la douleur. Est associée à ce phénomène une diminution des affects liés à la douleur comparativement aux contrôles en neuroimagerie. Ce phénomène semble induit par une moindre activation du cortex cingulaire antérieur et de l'insula malgré la présence d'un stimulus nociceptif. Sur le plan clinique, ces particularités se traduisent par une gêne apparente diminuée et par une diminution de la verbalisation douloureuse comparativement avec un sujet sain. Les patients présentent une absence d'anticipation de la douleur et d'adaptation comportementale. L'ensemble de ces manifestations laissent alors penser à une absence de douleur, malgré une perception intacte de celle-ci.

Il est essentiel, malgré une absence de verbalisation douloureuse spontanée des patients schizophrènes, de rechercher régulièrement et systématiquement une douleur par une évaluation orale guidée et/ou à l'aide des échelles usuelles d'évaluation de la douleur.

Mots-clés : psychiatrie – schizophrénie – douleur – perception de la douleur – expression de la douleur – évaluation de la douleur