

Santé mentale et douleur

Composantes somatiques et psychiatriques
de la douleur en santé mentale

Springer

Paris

Berlin

Heidelberg

New York

Hong Kong

Londres

Milan

Tokyo

Santé mentale et douleur

Composantes somatiques
et psychiatriques
de la douleur en santé mentale



Springer

Sous la direction de :

Serge Marchand

Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel du CHUS

Université de Sherbrooke, Faculté de médecine

Département de chirurgie – Service de neurochirurgie

3001, 12^e Avenue Nord

Sherbrooke (Québec) Canada J1H 5N4

Djea Saravane

Hôpital de Ville-Evrard

Service des spécialités et de médecine polyvalente

202, avenue Jean-Jaurès

93330 Neuilly-sur-Marne

Isabelle Gaumont

Centre de recherche clinique Étienne-Le-Bel du CHUS

3001, 12^e Avenue Nord

Sherbrooke (Québec) Canada J1H 5N4

ISBN : 978-2-8178-0306-7 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, Paris, 2013

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le *copyright* du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

Maquette de couverture : Nadia Ouddane

Mise en page : Desk

Illustration de couverture : © Eky Chan – Fotolia.com



Sommaire

Préface	1
A. Damasio	
Introduction	3
1. La douleur en santé mentale : les mythes	5
D. Saravane	
2. Bases neurophysiologiques de la douleur	19
S. Marchand	
3. Perception de la douleur en santé mentale	37
Ph. Goffaux, G. Léonard, M. Lévesque	
4. Mosaïque épidémiologique de la douleur chronique en santé mentale : l'exemple de la dépression	53
A. Vanasse, M. Courteau, J. Courteau, N. Carrier	
5. La douleur dans la dépression majeure : de l'évidence clinique au paradoxe expérimental	73
S. Potvin	
6. Dépression et douleur : approche clinique	89
E. Corruble	
7. Trouble bipolaire et douleur : au-delà de la souffrance	99
É. Olié, P. Courtet	
8. Douleur et schizophrénie : quand l'esprit ignore les appels grandissants de la moelle	111
S. Potvin	

9. Schizophrénie et douleur : une perspective psychiatrique	129
S. Grignon	
10. Troubles somatoformes et douleur	141
P. Cailliez, P. Hardy	
11. Douleur et état de stress post-traumatique.....	157
A. Yroni, J.-F. Corbin, L. Schmitt	
12. Douleur chez l'enfant autiste.....	173
T.F. Oberlander, L. Zeltzer	
13. Opioides, douleur et toxicomanie : plus de peur que de mal ?.....	199
K. Stavro, S. Potvin	
14. Moyens d'évaluation de la douleur en santé mentale..	219
D. Saravane, A. Serrie	
15. Prise en charge et perspectives thérapeutiques.....	229
D. Saravane	

Préface

Longtemps après la douleur

Il est difficile d'exagérer l'importance de la douleur. Chaque lecteur de ce livre aura déjà subi la douleur, à un moment ou un autre, légère ou grave, importune et incommode, voire même perturbatrice. Tout lecteur de ce livre aura également entendu parler de personnes en douleur et aura été témoin des effets de la douleur sur leur comportement. Quiconque présentant une intelligence raisonnable et des émotions sensées n'aura pas cherché à connaître la douleur et aura certainement essayé de l'éviter. Toutefois, ironie du sort, ce phénomène omniprésent fait partie de la vie *normale*, et ce, malgré l'expérience négative associée à la douleur et sa signification souvent inquiétante.

Alors, comment peut-on donner un sens à cet invité conventionnel mais non désiré ? Quel rôle lui est attribué dans la vie des individus et dans la vie collective des espèces animales ?

La réponse à la première question est plutôt évidente. La douleur est protectrice. La douleur signale le moment où l'intégrité des cellules et des tissus devient nettement menacée ou qu'elle est déjà perdue, dans un secteur du corps. Une perturbation est détectée quelque part dans un corps vivant, est signalée au système nerveux central et est localisée en fonction de ses coordonnées spatiales dans une carte neuronale associée. Mais la douleur n'est pas seulement une sentinelle indifférente, un avertisseur de fumée neutre. Elle est également un message, transmettant l'information sur l'emplacement et la gravité du problème à un maître contrôleur. La réponse adaptative, visant à faire ce qui peut être fait pour atténuer le problème, peut commencer dès que la cartographie est réalisée, en fait, avant même que la douleur, prise au sens propre, ne commence. C'est parce que la douleur est un *sentiment*, une expérience subjective, et, par définition, les sentiments sont des événements mentaux qui se produisent dans la conscience. En bref, la cartographie simple d'un équilibre perturbé, la carte dite nociceptive, peut donner lieu à une réponse adaptative, même avant qu'elle ne soit ressentie comme une douleur. Si et quand elle se transforme en un sentiment, la douleur survient, et la douleur au sens propre, comme tout autre sentiment, devient une nouvelle couche de contrôle au-delà de la cartographie simple. Ce niveau expérientiel ajouté permet de nouvelles formes de réponse.

Ainsi, le point crucial de la douleur est une sensation désagréable produite à partir d'une carte nociceptive dans certaines circonstances physiologiques. Elle produit un nouveau type d'effet à l'intérieur de l'être vivant dans lequel elle se produit, elle joue avec sa mémoire, imprègne son imagination, affecte son raisonnement, et permet d'engendrer une réponse délibérée. C'est là que réside la signification de la douleur pour toutes les espèces qui peuvent en faire l'expérience : au-delà des répertoires de réponses de routine programmées dans les systèmes nerveux, ces espèces gagnent une nouvelle raison d'exercer un contrôle sur leur vie, souvent, comme dans le cas des humains, un contrôle imaginatif et créatif. La douleur, dans toutes ses nuances, et le plaisir dans toutes ses variétés, sont les principaux arbitres de régulation de la vie et des moteurs essentiels dans l'évolution.

Cette toile de fond explique le rôle primordial que joue la douleur en médecine, ainsi que la nécessité de bien la diagnostiquer, l'interpréter et la gérer et donc l'importance de ce volume didactique, assemblé par Serge Marchand, un expert de la douleur reconnu internationalement, ainsi que ses collègues, Djéa Saravane, chef de service, praticien hospitalier et chargé d'enseignement, et Isabelle Gaumond, une biologiste médicale spécialisée en douleur. Leur livre réunit des spécialistes ayant une vision similaire du problème, en donnant une place de choix à la relation importante entre la douleur et la santé mentale. En effet, les aspects psychiatriques de conditions douloureuses représentent l'un des plus grands défis pour les scientifiques et les cliniciens. Ils sont parmi les plus difficiles à traiter. La dépression, la schizophrénie, le stress post-traumatique et l'addiction sont traités dans des chapitres distincts, et même les problèmes particuliers posés par les enfants ne sont pas négligés. Un chapitre sur la neurophysiologie de la douleur et un autre sur les aspects historiques complètent la liste.

Il s'agit d'un volume plus que nécessaire qui trouvera sa place dans la bibliothèque de tous ceux qui en ont besoin pour diagnostiquer et traiter des conditions de douleur dans le cadre de la santé mentale. Il est rempli de renseignements utiles et de conseils pratiques et mérite notre attention.

Antonio Damasio
University Professor
David Dornsife Professor of Neuroscience
Director, Brain and Creativity Institute
University of Southern California

Introduction

Le lien existant entre santé mentale et douleur est très souvent négligé et n'attire l'attention que depuis peu. Pourtant, ce sont toutes deux des problématiques auxquelles les cliniciens doivent faire face dans leur pratique. La douleur est un phénomène complexe qui représente à elle seule un défi important pour toute équipe soignante. Mais quand elle est présente chez un patient qui souffre déjà de problèmes de santé mentale, on fait face à un défi encore plus important.

La douleur est une expérience globale, individuelle, teintée par de multiples facteurs. Elle aura d'ailleurs des répercussions sur l'individu sous forme d'émotions désagréables, de réponses cognitives et de réactions comportementales. Une autre spécificité de la douleur est qu'elle est subjective. Comme il est difficile d'évaluer de façon aussi objective que possible la douleur chez le patient communicant, on peut donc facilement imaginer la complexité de la mesure de la douleur chez les patients qui souffrent de troubles mentaux qui perturbent la communication.

De plus, douleur et santé mentale sont deux phénomènes complexes qui interagissent. La douleur associe les versants somatiques et psychiques d'un individu. Ainsi, cette interaction entre santé mentale et douleur est très importante à comprendre puisque l'évolution de l'une ou de l'autre influencera la seconde. Il en va de même pour le traitement. Il est donc rarement souhaitable de faire une dichotomie entre les problèmes somatiques et psychiques puisque les mécanismes neurophysiologiques qui les sous-tendent sont intimement liés. Cette interaction permettra d'observer que le traitement d'un problème de santé mentale aura un effet direct sur la douleur, mais aussi que le traitement de la douleur aura des répercussions directes sur la santé mentale du patient.

S. Marchand (✉), Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel du CHUS, Université de Sherbrooke, Faculté de médecine, Département de chirurgie – Service de neurochirurgie, 3001, 12^e Avenue Nord, Sherbrooke (Québec) Canada J1H 5N4
E-mail : Serge.Marchand@USherbrooke.ca

D. Saravane (✉), Hôpital de Ville-Evrard, Service des spécialités et de médecine polyvalente, 202, avenue Jean-Jaurès, 93330 Neuilly-sur-Marne

I. Gaumont (✉), Centre de recherche clinique Étienne-Le-Bel du CHUS, 3001, 12^e Avenue Nord, Sherbrooke (Québec) Canada J1H 5N4

Il est à noter que cette dualité entre les composantes somatique et psychique peut malheureusement devenir un piège pour le spécialiste de la santé mentale. Il peut être difficile de départager l'évolution d'une pathologie douloureuse de celle de la maladie mentale dont souffre le patient. Par exemple, la plainte d'une douleur associée à une neuropathie diabétique chez un patient schizophrène pourrait être décrite en de tels termes qu'elle sera confondue avec une augmentation des symptômes psychotiques (impression d'insectes qui rampent sous la peau des mains et des pieds). Faire la différence entre des troubles somatoformes associés à la dépression et l'exacerbation d'un problème somatique par les troubles de l'humeur est un autre exemple. Il peut d'ailleurs être tentant de caractériser de psychique toute douleur dont on n'arrive pas à trouver la cause somatique. Pourtant, même chez le patient qui ne présente pas de problème de santé mentale, nous savons qu'il n'est pas toujours possible d'identifier la source lésionnelle et qu'il sera souvent nécessaire de traiter la douleur en soi sans en avoir trouvé la cause exacte. Qui plus est, la douleur chronique est souvent dépendante de mécanismes centraux qui ne sont pas faciles à évaluer dans le bureau du médecin. Ainsi, une fois les problèmes de santé plausibles éliminés, nous devons traiter la douleur comme une maladie en soi. Néanmoins, on peut facilement imaginer que cela devient encore plus complexe quand un problème de santé mentale est présent.

Il existe souvent, de la part du soignant, une confusion entre les signes cliniques de la pathologie psychiatrique et ceux d'une douleur. La douleur est fréquemment sous-estimée, ce qui résulte en un traitement inadéquat. Cette situation a donc des répercussions directes sur la santé mentale et la santé somatique des patients.

Le but de ce livre est d'apporter une approche didactique, en utilisant les connaissances actuelles sur la santé mentale relevées par des spécialistes dans leur domaine. Il couvre des problématiques spécifiques telles que la dépression, la schizophrénie, le stress post-traumatique, la toxicomanie, l'autisme mais aussi les pistes pour l'évaluation de la douleur et les modalités thérapeutiques dans ces populations vulnérables. Nous espérons ainsi offrir aux différents spécialistes qui œuvrent en santé mentale un ouvrage qui leur permettra de prendre conscience de l'ampleur des problèmes de douleur en santé mentale, mais aussi leur offrir des voies pour la mesure et le traitement de ces douleurs.

D. Saravane

La douleur est un concept qui a évolué avec le temps. De l'Antiquité au ^{xxi}^e siècle, de l'Europe à l'Afrique et quelles que soient les religions ou doctrines, la douleur a inspiré les comportements et les opinions les plus variées. À des degrés divers, philosophes, théologiens et écrivains ont sublimé celle-ci en lui accordant une certaine valeur rédemptrice ou ont exalté sa grandeur et son acceptation.

La douleur est une expérience individuelle, subjective. C'est une donnée clinique bien connue. Ainsi, de nombreuses connaissances scientifiques permettent d'en comprendre les mécanismes principaux, et la nécessaire prise en charge de la symptomatologie douloureuse, lorsqu'elle se présente, est maintenant un élément essentiel de toute pratique de santé.

Avec le champ de la santé mentale, nous sommes cependant au début d'un parcours complexe, qui a suscité de nombreuses croyances, comme la supposée insensibilité à la douleur des patients atteints de pathologie mentale. Parcours complexe car également, les voies de la douleur et son expression sont sensiblement modifiées lorsqu'interviennent des données de physiopathologie spécifiques, telle la schizophrénie. Trop souvent, la plainte douloureuse est comprise chez le patient atteint de pathologie mentale comme un signe clinique de sa pathologie psychique.

Conceptions de la douleur

Toutes les observations cliniques ont rapporté un comportement atypique des patients schizophrènes face à la douleur, à savoir une forme d'hypoalgésie [1, 2]. La littérature concernant l'insensibilité à la douleur chez le schizophrène est riche, du fait de la précocité des constatations et des observations cliniques en psychiatrie, mais elle est

le plus souvent mal structurée, du fait probablement de la mauvaise organisation des concepts gouvernant ce phénomène. C'est ainsi qu'un certain nombre d'auteurs ont régulièrement fait état de la difficulté pour le schizophrène à exprimer ou à percevoir la stimulation douloureuse sans que pour autant une attitude ou des solutions permettant d'éviter les conséquences d'un tel phénomène ne soient proposées.

Les premiers auteurs

Foucault, s'appuyant sur les écrits des auteurs de l'âge classique, décrit dans *L'histoire de la folie* l'animalité du fou [3] : « *L'animalité, en effet, protège le fou contre tout ce qu'il peut y avoir de fragile, de précaire, de maladif en l'homme. La solidité animale de la folie, et cette épaisseur qu'elle emprunte au monde aveugle de la bête, endure le fou contre la faim, la chaleur, le froid, la douleur.* »

Il était notoire jusqu'à la fin du XVIII^e siècle que les fous pouvaient supporter les misères de l'existence. Il est inutile de les protéger ; on n'a ni à les couvrir, ni à les chauffer.

L'aptitude des aliénés à supporter, comme les animaux, les intempéries sera pour Pinel [4] un dogme médical. Il décrira « *La constance et la facilité avec laquelle certains aliénés, de l'un et l'autre sexe, supportent le froid le plus rigoureux et le plus prolongé. Au mois de Nivôse, de l'an 3, durant certains jours où le thermomètre indiquait 10, 11 et jusqu'à 16 ° au-dessous de la glace, un aliéné de l'hôpital de Bicêtre ne pouvait garder sa couverture de laine, et il restait assis sur le parquet glacé de la loge. Le matin, on ouvrait à peine sa porte qu'on le voyait courir en chemise dans l'intérieur des cours, prendre la neige et la glace à poignée, l'appliquer sur la poitrine et la laisser fondre avec une sorte de délectation. 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 sa prévoyance, a ménagé aux animaux.* »

En 1874, Kahlbaum [5] publie un ouvrage dans lequel il pose la question de l'insensibilité à la douleur dans différents types de pathologie mentale, et en particulier la catatonie. Il étudie de très nombreux cas et organise le concept d'insensibilité à la douleur comme syndrome bien délimité. En revanche, il n'arrive pas à proposer d'hypothèses satisfaisantes permettant d'expliquer ce phénomène. Dans les cas de mélancolie, il constate que des profondes piqûres pouvaient être réalisées sans que les patients n'expriment la moindre sensation de douleur. Il note cependant que cette absence de réaction à la douleur n'est pas présente dans tous les cas. Il exprime l'idée selon laquelle dans de très nombreux cas, il s'agit plus d'une incapacité motrice à réagir que d'une réelle analgésie.

En 1896, Pellizzi rapporte dans son article [6] plusieurs observations de patients présentant une grande diminution de la sensibilité à la douleur. Cette insensibilité se retrouve aussi bien chez le schizophrène que chez les patients mélancoliques. Parmi ces observations, on retrouve également plusieurs cas d'automutilation. Il arrive à conclure que les automutilations sont souvent une façon, pour le patient, de « *détourner son attention de délires ou d'hallucinations* ». Dans le cas des mélancolies, il fait l'hypothèse que les malades ressentent sans doute la douleur, « *mais ils réagissent rarement parce qu'ils sont dans l'incapacité de sortir de leur état de repli complet sur eux-mêmes* ». Cet auteur considérait que le manque de réaction ou d'expression face à la douleur était lié aux productions hallucinatoires et à l'incapacité à réagir de ces patients.

En 1919, Kraepelin [7] observe que les patients atteints de démence précoce sont souvent « *moins sensibles aux inconforts corporels ; ils endurent des positions inconfortables, se font des blessures... se brûlent eux-mêmes avec leurs cigarettes et se provoquent même des blessures* ». Bleuler [8] note également une analgésie fréquente sans anesthésie... « *Ils vivent dans un monde imaginaire à partir de leurs troubles sensoriels* ».

Études cliniques

De très nombreux auteurs ont décrit des cas d'insensibilité à la douleur au cours du temps, en fonction de leur localisation anatomique ou de leur spécificité [1, 9, 10].

Ainsi Marchand *et al.* [11] ont recensé la survenue de trois pathologies chez les patients psychotiques : la perforation de l'ulcère gastroduodénal, l'appendicite aiguë et la fracture du fémur. Ils n'ont observé aucune douleur pour 19 patients schizophrènes sur 46 concernant la fracture du fémur, 3 cas sur 14 pour l'ulcère perforé et 7 cas sur 19 concernant l'appendicite aiguë. Au total, 37 % des patients n'ont présenté aucune plainte douloureuse lors de la survenue de leur pathologie.

Rosenthal *et al.* [12], après avoir passé en revue différents articles, imputent l'absence de douleurs alléguée par le patient à une intrication multifactorielle, psychologique et biologique.

Des observations d'insensibilité à la douleur ont également été rapportées chez le schizophrène au cours de pathologies médicales douloureuses. L'absence de douleur en cas d'infarctus du myocarde est un phénomène plusieurs fois décrit dans la littérature et la majorité des auteurs s'entendent pour situer la moyenne à 10 % des cas. Concernant les infarctus, le travail de Marchand [13] est intéressant. Il a recensé 83 patients se répartissant en 32 cas d'infarctus anciens, et 51 cas survenus pendant la période d'observation. Dans aucun des 32 cas d'infarctus anciens n'ont

été rapportés de signes cliniques ou de douleurs ayant favorisé une prise en charge. Sur les 51 patients, on dénombrait 26 patients schizophrènes. Dans 82,5 % des cas, l'infarctus ne fut pas rapporté comme douloureux à la phase initiale et dans 67,5 % des cas à 24 heures. Pour l'auteur, l'interprétation des résultats est à associer à la perte de compréhension du sens de la douleur chez ces patients.

De même, Hussar [14] a effectué l'analyse par autopsie de patients schizophrènes. Il a retrouvé qu'un tiers des patients âgés de plus de quarante ans étaient décédés de mort subite. Ce résultat est en faveur, entre autres causes, de l'absence de douleur dans l'infarctus du myocarde, absence de douleurs angineuses et absence de plaintes douloureuses dans les pathologies abdominales.

L'absence de plaintes douloureuses a largement été décrite lors de cancers et lors d'arthrite. Marchand [15, 16] avait constaté que les patients psychotiques n'avaient pratiquement aucune douleur postopératoire. Cette diminution de la sensibilité douloureuse a également été observée dans un certain nombre de situations douloureuses non en lien avec des processus pathologiques : citons les brûlures souvent graves causées par les cigarettes ou les radiateurs bouillants.

Plainte douloureuse chez le schizophrène

La littérature est moins abondante dans ce domaine. Les douleurs spontanées peuvent s'observer sous forme d'hallucinations. L'hallucination dans ce cas pourrait être secondaire à un délire d'être atteint d'un mal provoquant une douleur. La plainte la plus fréquemment exprimée concerne les céphalées. Watson *et al.* [17], en analysant différentes études, conclurent « *que les céphalées et parfois d'autres douleurs sont présentes à des phases initiales de la schizophrénie alors que l'anal-gésie, ou la diminution de la sensibilité à la douleur, sont l'apanage de la schizophrénie chronique.* » De toutes les études, on retiendra que la prévalence de plaintes douloureuses chez les schizophrènes était bien inférieure à celle des patients atteints d'autres pathologies psychiatriques.

Études comparatives

Le désir d'objectiver le phénomène de l'insensibilité à la douleur a encouragé des équipes à mettre au point un certain nombre d'études expérimentales. Il existe une grande différence tant au niveau de la variabilité que des interprétations des résultats. Différents types de stimulations douloureuses ont été étudiés. Les réponses obtenues lors de ces douleurs provoquées ont été analysées différemment selon le

type de stimulus et les auteurs. Les différents stimuli ont été la chaleur, le froid, l'électricité, la piqûre et la pression douloureuse. Dworkin [18] a émis des critiques vis-à-vis de ces études concernant la douleur provoquée :

- sur la méthodologie ;
- sur la fiabilité diagnostique ;
- sur des échantillons de petite taille ;
- sur la prise des médicaments associés et leurs effets ;
- pas de prise en considération de la distinction entre la perception et l'expression de la douleur ;
- pas de preuve formelle de la réalité de l'insensibilité à la douleur dans ces études expérimentales ;
- absence dans ces études de la variation de la sensibilité à la douleur en fonction du stimulus douloureux ou bien la variation de cette insensibilité en fonction des formes cliniques ou encore l'origine sensorielle, émotionnelle, voire motrice en cause dans cette insensibilité.

De très nombreuses études ont ainsi été réalisées sur les expressions et les réactions du patient schizophrène à la douleur provoquée. Certains travaux étaient issus de la théorie de la détection du signal (*Signal Detection Theory*) [10, 19]. Cette approche de la mesure de la douleur distingue, d'une part, la capacité de discrimination sensorielle du sujet et, d'autre part, l'évaluation subjective et quantitative par le sujet de son expérience douloureuse au moyen d'une échelle catégorielle. La capacité de discrimination sensorielle serait en rapport avec le fonctionnement neurophysiologique, alors que l'expérience douloureuse quantitative dépend des facteurs psychologiques.

Une des premières études réalisées fut celle de Bender et Schilder [9] sur 60 patients catatoniques recevant un stimulus électrique. Ces auteurs ont étudié la possibilité ou non d'édifier un réflexe nociceptif chez ces patients. Le protocole expérimental consistait en une électrode placée sur la paume de la main, l'autre était en contact avec l'extrémité des doigts. Avant la délivrance du choc électrique, le patient était prévenu par un flash lumineux, ou pour les patients non attentifs, par un attouchement de la peau du front. Notons cependant que le choc électrique n'était pas quantifié dans ce protocole.

De cette étude, les auteurs conclurent que :

- la réaction à la stimulation douloureuse est souvent retardée et incomplète ;
- la réaction est fonction de la qualité et de la force du stimulus ;
- la réaction est locale sous forme d'une raideur ;
- la réaction corporelle globale n'existe pas chez ces patients ;
- des réactions émotives ou une augmentation de la fréquence respiratoire peuvent s'observer ;

- la réaction d'évitement n'est pas prévisible ;
- le repositionnement spontané de la main, et ce malgré les réactions engendrées par les stimulations, est un phénomène fréquent.

Les auteurs constatent que la réaction de défense observée n'est le plus souvent qu'une réponse partielle ne touchant qu'une partie du corps. La douleur n'est plus ressentie comme un phénomène global mais seulement comme une sensation désagréable se limitant à la partie concernée et de plus ces patients adoptent une attitude passive. Ils pensent à une modification organique primaire et que les dysfonctionnements ont pour résultat une diminution des capacités d'intégration. Ils soulignent qu'une telle modification dans la réponse à la douleur provoquée ne peut être que le reflet d'une altération importante du fonctionnement psychique.

Une autre étude intéressante est celle de Collins et Stone [20]. Ces auteurs constatèrent que les réactions à la douleur des schizophrènes étaient liées à certains paramètres. Parmi ces paramètres, l'un était l'activité générale du patient mesurée par une échelle d'activité. Ils soulignaient que les réactions à la douleur étaient d'autant plus grandes que les patients étaient animés d'une activité supérieure ou au contraire inférieure à la moyenne. Un autre paramètre influençant la réaction à la douleur, selon ces auteurs, était l'âge des patients. Les plus jeunes et les plus âgés des patients étaient les plus réactifs. Cette variabilité observée en fonction de l'âge était attribuée aux dosages inégaux des neuroleptiques chez ces populations.

Le but de l'étude était de réévaluer la relation entre la sensibilité à la douleur et l'activité générale chez les schizophrènes chroniques : dix-huit schizophrènes chroniques masculins furent inclus dans cette étude, âgés de 20 à 54 ans. Ces patients ne recevaient aucun traitement. Le protocole expérimental consistait à délivrer des stimuli électriques d'intensité croissante. Après chaque stimulation, l'investigateur demandait au patient de classer sa perception parmi les trois réponses suivantes :

- vous n'avez rien perçu du tout ;
- vous avez perçu la stimulation comme douloureuse ;
- vous avez perçu la stimulation comme une douleur très intense, presque intolérable.

Cette expérience fut renouvelée pour chaque patient toutes les semaines pendant cinq semaines. Durant ces cinq semaines, l'activité de ces patients fut observée et quantifiée par l'équipe soignante à l'aide d'une échelle d'activité. Cette échelle comportait vingt items mesurant les déplacements d'un endroit à l'autre, les mouvements effectués sans déplacement, la façon de s'exprimer et l'intensité de ces réponses. Les auteurs définirent le seuil de perception, le seuil de la douleur et celui de la douleur extrême. Les résultats furent identiques pour chaque

patient vis-à-vis de lui-même en fonction du temps. Il ne fut trouvé aucun lien entre les différents seuils et le niveau d'activité mesuré par l'échelle d'activité, de même qu'aucune relation entre l'âge et les différents seuils ne fut mise en évidence.

Cette même étude fut entreprise chez cinquante hommes de l'armée américaine âgés de 18 à 53 ans, naïfs de tout traitement [20]. La sensibilité n'est pas corrélée à l'âge, en revanche le seuil de la douleur est en relation avec l'âge, de façon linéaire et curvilinéaire. Plus l'âge était avancé, plus les seuils de la douleur et de la douleur extrême étaient faibles. Dans cet article, les populations testées (schizophrènes/soldats) étaient statistiquement comparables en fonction de l'âge. Les tests de comparaison entre les deux échantillons concernant les seuils de la douleur et de la douleur extrême indiquaient une différence non significative. En revanche, il fut noté une différence significative lorsque les tests de comparaison étaient appliqués entre uniquement les seuils de la douleur des deux échantillons. Ainsi, le seuil de douleur moyen des schizophrènes était de 0,600 milliampère contre un seuil de douleur des sujets sains de 0,300 milliampère. Les auteurs précisent que le groupe témoin constitué de soldats, s'il était appareillable à l'échantillon des schizophrènes quant à l'âge, comportait 50 % de sujets appartenant à des minorités raciales et que cet élément pouvait avoir eu un effet dans les résultats observés. Cependant, la constatation d'une différence significative entre les seuils de douleur seuls des deux échantillons semble indiquer une diminution globale de la sensibilité à la douleur chez les schizophrènes. Mais en raison du faible nombre de cas, d'autres études semblaient nécessaires afin d'affiner ces conclusions.

D'autres auteurs [21, 22] ont fait le choix d'un stimulus douloureux non électrique et le choix de la mesure de la douleur d'un autre type. Le protocole expérimental consistait à placer le patient en situation confortable de façon à ce que sa pression artérielle ne subisse pas de variations. Dans ces conditions, la main droite du patient est plongée dans de l'eau à 37 °C et sa pression artérielle est prise toutes les minutes pendant cinq minutes. La main est ensuite transférée dans de l'eau à 4 °C, de nouveau sa pression artérielle est prise toutes les minutes pendant cinq minutes. Cette manipulation engendre une augmentation de la pression artérielle systolique de 20 mm de mercure et de 15 mm de mercure pour la pression artérielle diastolique. Ce protocole a été étudié dans des populations traitées en psychiatrie. Les résultats sont toutefois disparates. Il ne semble pas exister d'unanimité chez les auteurs [22]. À travers ces études, la modification de la pression artérielle nécessite une intégrité des voies de la douleur pour être observée. Toute altération de ces voies, à quelque niveau que ce soit, produit une abolition de l'effet sur la pression artérielle, inhibant ainsi la réaction liée au *cold pressor test* (test d'immersion dans la froide).

Ce test a été utilisé chez les patients schizophrènes. On citera l'étude d'Earle et Earle [23] dans laquelle trente six schizophrènes et dix autres psychotiques avec quinze sujets contrôles ont été inclus. Ces auteurs ont mis en évidence que plus d'un tiers des schizophrènes (36 %) avaient une réponse nulle au *cold pressor test*. Les patients schizophrènes ne présentaient aucune anomalie neurologique. Leur système végétatif permettait une réponse positive aux tests de stimulation émotionnelle, ce qui prouve l'intégrité émotionnelle de ce système. Les auteurs déduisent que c'est au niveau supérieur de l'interprétation de la signification et de l'intégration de l'information sensorielle que le dysfonctionnement semblait se situer.

S'appuyant sur des travaux concernant le seuil de douleur, des auteurs se proposaient d'étudier le réflexe de retrait du membre inférieur RIII, lors de la stimulation électrique percutanée du nerf sural. Les travaux de Willer [24] ont montré la bonne corrélation du réflexe de retrait avec la perception subjective de la douleur. Selon cet auteur, il existerait une corrélation entre l'amplitude de la réaction musculaire et l'intensité de la douleur perçue.

Guieu *et al.* [25] décidèrent d'évaluer cette méthode expérimentale. Dix patients ont participé à cette étude, âgés de 20 à 54 ans. Parmi ces patients, trois étaient des cas de schizophrénie paranoïde, trois autres de schizophrénie hébéphrénique et quatre cas de schizophrénie indifférenciée. L'originalité de cette étude est que tous les patients avaient donné leur consentement éclairé et étaient « vierges » de tout traitement neuroleptique, d'anxiolytique et d'antalgique depuis trente jours. Aucun des patients ne présentait de signes de neuropathie périphérique. Chaque patient recevait trois séries de cinq stimulations chacune à des intensités croissantes et décroissantes. Chaque niveau d'intensité fut testé six fois en tout. Les résultats de cette étude ne retrouvent aucune différence significative entre les patients et les témoins. De plus, cette étude montre une bonne corrélation entre l'enregistrement musculaire du réflexe et la perception de la douleur chez les patients. Les auteurs attribuent cette absence de réaction de la douleur non pas à un dysfonctionnement cérébral mais à une attitude, une sorte d'indifférence à la douleur plus qu'une insensibilité. Malmö *et al.* [26] avaient montré qu'une diminution de réactivité comportementale à la douleur pouvait être observée chez les schizophrènes, mais qu'il apparaissait cependant, suite à des stimuli thermiques, une augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle, traduisant une réponse neurovégétative.

Les observations cliniques établissent l'absence de plainte douloureuse dans un certain nombre de cas habituellement douloureux. Les articles expérimentaux posaient la question d'une réelle analgésie, sans qu'une réponse précise ait pu se dégager. L'appréciation de la douleur par le schizophrène se modifie en fonction d'un certain nombre

de paramètres, non seulement d'un sujet à l'autre, mais également pour un même patient. Il serait intéressant de qualifier le phénomène observé d'apparente analgésie ou une hypoalgésie.

Hypothèses émises pour cette insensibilité

Hypothèse biochimique

Un modèle biologique a été proposé postulant qu'il existerait une augmentation de l'activité cérébrale des opioïdes, en particulier les endorphines, facteurs susceptibles d'intervenir dans cette apparente insensibilité à la douleur des schizophrènes.

Les taux d'endorphines des schizophrènes ont été mesurés dans le sang et le liquide céphalorachidien par différents auteurs et ont été confrontés à ceux observés dans une population témoin [27, 28]. Les résultats de ces études furent contradictoires. De plus, une étude a porté sur trois schizophrènes chez qui la naloxone, antagoniste des récepteurs aux opioïdes, a été donnée pour bloquer l'activité des endorphines alors qu'une stimulation électrique était appliquée [29]. La perception douloureuse n'était efficace que lorsque la naloxone était administrée.

L'ensemble des travaux sur le taux d'endorphines chez le schizophrène fut publié par Brambilla *et al.* [30]. Les résultats des travaux sont contradictoires ; le taux d'endorphines dans le liquide céphalorachidien fut retrouvé élevé, normal et bas. En fait, on était confronté à une pléthore d'interprétations reposant sur des mesures incertaines. L'équipe de Brambilla [30] a alors essayé de réaliser une étude avec des méthodes de mesure plus affinées. Les tests de stimulation et d'inhibition de sécrétion de β -endorphine, de β -lipotropine et d'ACTH montraient une différence significative entre les schizophrènes et les témoins. Le taux d'opioïdes était significativement plus élevé dans le liquide céphalorachidien des schizophrènes chroniques et le taux sanguin des β -endorphines était corrélé à la sécrétion hypophysaire de β -lipotropine mais pas à celui retrouvé dans le liquide céphalorachidien.

Hypothèse glutamatergique

Des études ont également évoqué la possibilité d'une dérégulation du système glutamatergique de type NMDA (récepteurs activés par le N-Méthyl-D-Aspartate) pouvant expliquer en partie la

1
symptomatologie déficitaire dans la schizophrénie [31]. Du fait des effets analgésiques des antagonistes du NMDA et de la capacité du NMDA lors de son administration à provoquer un état d'hyperalgésie, l'hypothèse d'une baisse du nombre des récepteurs NMDA ou d'une baisse de la capacité de transmission de ces récepteurs pourrait fournir une explication des cas d'évolution déficitaire du schizophrène. Par ailleurs, le système NMDA est impliqué dans la perception de la douleur. Cette conjonction rend des recherches futures de ce système intéressant.

Influence des neuroleptiques

L'influence des neuroleptiques dans la diminution de la sensibilité à la douleur a été étudiée par différents auteurs. Kocher [32] précise que les neuroleptiques pouvaient agir comme des antalgiques et que ces molécules ont la capacité de potentialiser les effets des antalgiques. L'auteur interprète l'efficacité de ces produits par la distanciation qu'ils sont capables de susciter sur les représentations mentales de la douleur. Il évoque une sorte d'asymbolie, une perte ou une diminution de l'amplification mentale du phénomène douloureux. L'un des leviers d'action de ces molécules serait sur les composantes affectives de la douleur. L'halopéridol est capable de se fixer sur les récepteurs opioïdiques et cela pourrait expliquer l'analgésie des schizophrènes. Cela suppose que cette molécule a une activité semblable à la morphine [33]. Une étude récente de Potvin *et al.* [34] précise que les neuroleptiques ne produisent pas de différence de perception de la douleur.

Hypothèses psychopathologiques

Les données de la littérature retrouvent une diminution de réactivité comportementale à la douleur chez les schizophrènes, mais n'apportent aucune preuve d'une réelle analgésie. L'hypothèse que l'on peut formuler par rapport à cette diminution de réactivité comportementale à la douleur semble relever d'un mode d'expression différent de la douleur lié avec la pathologie schizophrénique, à savoir des troubles de la communication et de l'adaptation sociale [35], des troubles de l'image du corps [36] et certains troubles cognitifs comme le trouble du cours de la pensée et les troubles liés à la gestion, l'expression et la reconnaissance des émotions [37]. Les stimuli douloureux entraîneraient un stress physiologique et psychologique qui ne pourrait se décharger par

les modes habituels de régulation et d'expression comportementale de la douleur.

Le stress peut également constituer un facteur de distorsion de la perception douloureuse, entraînant une altération de la réactivité comportementale à la douleur dans la schizophrénie. L'existence de cette diminution de la réactivité comportementale à la douleur dans la schizophrénie, même si elle n'est pas en rapport avec une réelle analgésie endogène, peut constituer un facteur de gravité lors de pathologies organiques dans la mesure où elle peut induire une augmentation du délai de prise en charge et parfois mettre en jeu le pronostic vital du patient. Les décès prématurés observés chez les patients schizophrènes pourraient être en lien avec l'absence de ce facteur de gravité que représente la douleur.

Recherche clinique actuelle

Les laboratoires de Marchand [38, 39], en partant des résultats contradictoires enregistrés par les différentes études, ont affiné les approches méthodologiques pour comprendre l'expérience douloureuse du patient schizophrène.

Afin de déterminer si l'hypoalgésie s'explique par une hypoactivité des mécanismes excitateurs ou une hyperactivation des mécanismes inhibiteurs, ces auteurs ont mesuré les mécanismes excitateurs par un protocole de sommation temporelle de la douleur et les mécanismes inhibiteurs par l'efficacité du contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) chez les patients schizophrènes et des sujets témoins appariés. Les résultats de leur étude montrent que l'hypoalgésie des patients schizophrènes ne s'explique pas par une hyperactivité des CIDN, mais par une absence de sensibilisation à la douleur lors de la stimulation thermique.

On peut en conclure que les patients schizophrènes ressentent bien la douleur mais ne présentent pas cette sensibilisation qui est un phénomène adaptatif pour éviter la blessure suite à une stimulation persistante.

Conclusion

La revue de la littérature a montré une probable diminution de la perception de la douleur chez les patients schizophrènes mais pas de réelle analgésie. Le lien entre douleur et santé mentale semble se dégager maintenant grâce aux travaux récents sur les mécanismes excitateurs et inhibiteurs qui interagissent pour moduler l'information

douloureuse et produire la perception de la douleur. La perception de la douleur chez les patients schizophrènes est loin d'être un phénomène particulier, tant par ses implications cliniques qu'en termes de risque vital ou physique.

Souvent, on ne laisse pas parler le patient de ses douleurs, dans son langage propre, de sa souffrance, de sa maladie, si son discours ne s'inscrit pas dans nos références anatomiques et organiques.

L'abord des patients en santé mentale rend stérile l'opposition trop catégorielle organique-psychique. Comment permettre à nos patients de parler de la douleur au moment où ils souffrent et avec quels mots ?

Références

1. Fishbain D (1982) Pain insensitivity in psychosis. *Ann Emerg Med* 11: 630-2
2. Geschwind N (1977) Insensitivity to pain in psychotic patients. *N Engl J Med* 296: 1480
3. Foucault M (1972) Histoire de la folie à l'âge classique. Gallimard, Paris
4. Pinel P (1801) *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale, Empêcheurs de Penser en Rond*, Paris, 60-1
5. Kahlbaum KL (1874) *Die Katatomie oder das Spannung- Irrebein, eine Klinische form Psychischer. Krankheit* Hirschwald, Berlin
6. Pellizzi GB (1896) Fenomeni di analgesia nelle malattie mentali. *Annali di frenatria* 4: 32-4
7. Kraepelin E (1919) *Dementia praecox et paraphrenia*. E and S Livingstone, Edinburgh
8. Bleuler E (1926) *Démence précoce ou le groupe des schizophrènes*. Centre d'études psychiatriques, Paris
9. Bender L, Schilder P (1930) Unconditioned and conditioned reactions to pain in schizophrenia. *Am J Psychiat* 3: 365-84
10. Dworkin RH, Clark WC, Lipsitz JD *et al.* (1993) Affective deficit and pain insensitivity in schizophrenia. *Motiv Emotion* 17: 247-76
11. Marchand WE, Sarota B, Marble H *et al.* (1959) Occurrence of painless acute surgical disorders in psychotic patient. *N Eng J Med*, 260(12): 580-5
12. Rosenthal SH, Porter KA, Coffey B (1990) Pain insensitivity in schizophrenia, case report and review of the literature. *Gen Hosp Psychiat* 12(5): 319-22
13. Marchand WE (1955) Occurrence of painless myocardial infarction in psychotic patients. *N Eng J Med* 253: 51-5
14. Hussar AE (1996) Leading causes of death in institutionalized chronic schizophrenic patients; A study of 1275 autopsy protocols. *J Nerv Ment Dis* 142: 45-57
15. Marchand WE (1958) The Practice of Medicine in a Neuropsychiatric Hospital. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 80(5): 599-611
16. Marchand WE (1959) Practice of Surgery in a Neuropsychiatric Hospital. *AMA Arch Gen Psychiatry* 1: 123-31
17. Watson GD, Chandarana PC, Merskey H (1981) Relationships between pain and schizophrenia. *Brit J Psychiat* 138: 33-6

18. Dworkin RH (1994) Pain insensitivity in schizophrenia: A neglected phenomenon and some implications. *Schiz Bull* 20(2): 235-48
19. Clark WC, Mehl L (1971) Thermal pain: a sensory decision theory analysis of the effect of age and sex on d', various response criteria, and 50 per cent pain threshold. *J Abnorm Psychol* 78(2): 202-12
20. Collins GC, Stone LA (1966) Pain sensitivity, age and activity level in chronic schizophrenics and in normals. *Br J Psychiatry* 112: 33-5
21. Himes EA, Brown GE (1936) Cold pressor test for measuring the reactivity of blood pressure. *American Heart J* 11: 1-9
22. Himes EA (1940) Significance of vascular hyperreaction as measured by cold pressor test. *American Heart J* 19: 408-16
23. Earle A, Earle BV (1955) The blood pressure response to pain and emotion in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 121: 132-9
24. Willer JC (1983) Nociceptive flexion reflexes as a tool for pain research in man. *Adv Neurol* 39: 809-27
25. Guieu R, Samuelian JC, Coulouvrat H (1982) Objective evaluation of pain perception in patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 8: 123-8
26. Malmo RB, Shagass C, Smith AA (1951) Responsiveness in chronic schizophrenia. *J Pers* 19: 359-75
27. Davis GC, Buchsbaum MS, Bunney WE Jr (1979) Research in endorphins and schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 5: 244-50
28. Davis GC, Buchsbaum MS, Naber D *et al.* (1982) Altered pain perception and cerebrospinal endorphins in Psychiatric illness. *Ann NY Acad Sci* 398: 266-373
29. Pickar D, Naber D, Post RM *et al.* (1982) Endorphins in the cerebrospinal fluid of psychiatric patients. *Ann NY Acad Sci* 398: 399-412
30. Brambilla F, Facchinetti F, Petraglia F *et al.* (1984) Secretion pattern of endogenous opioids in chronic schizophrenia. *Am J Psychiat* 141: 1183-8
31. Javitt JC, Balla A, Burch S *et al.* (2004) Reversal of phencyclidine-induced dopaminergic dysregulation by NMDA receptor/glycine-site agonists. *Neuropsychopharmacol* 29(2): 300-7
32. Kocher R (1981) Psychopharmaka bei chronischen Schmerzen. *Schweiz Med Wschr* 111: 1946-54
33. Clay GS, Brougham LR (1975) Haloperidol binding to an opiate receptor site. *Biochem Pharmacol* 24: 1363-7
34. Potvin S, Marchand S (2008) Hypoalgesia in schizophrenia is independent of antipsychotic drugs: a systematic quantitative review of experimental studies. *Pain* 138: 70-8
35. Corrigan PW (1997) The social perceptual deficits of schizophrenia. *Psychiatr* 60(4): 309-26
36. Koide R, Iizuka S, Fujihara K *et al.* (2002) Body image, symptoms and insight in chronic schizophrenia. *Psychiat Clin Neuros* 6(1): 9-15
37. Asamow RF, MacCrimmon DJ (1982) Attention/information processing, neuropsychological functioning, and thought disorder during the acute and partial recovery phases of schizophrenia: a longitudinal study. *Psychiatr Res* 7(3): 309-19
38. Marchand S, Potvin S *et al.* (2008) De l'hypoalgésie à l'hyperalgésie ! La lettre de l'IUD 28
39. Potvin S, Stip E, Tempier R *et al.* (2008) Pain perception in schizophrenia: no changes in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) but a lack of pain sensitization. *J Psychiatr Res* 42: 1010-6

S. Marchand

La psychiatrie aborde les problèmes de santé mentale en termes de fonctionnement du patient en relation avec son environnement et cette philosophie s'harmonise parfaitement avec l'approche fonctionnelle de la douleur qui sera présentée dans ce chapitre. Les informations que nous résumons dans ce chapitre sont présentées plus en détail dans un autre ouvrage [1].

Nous savons qu'il existe un lien très étroit entre douleur et santé mentale. Par exemple, un patient qui souffre de dépression présente un risque accru de développer des douleurs chroniques et de la même façon le patient qui souffre de douleurs chroniques augmente ses risques de souffrir de dépression [2]. De même, il existe toute une littérature sur l'hypoalgésie qui est présente dans la schizophrénie, un sujet qui fait l'objet de chapitres dans ce livre (chapitres 8 et 9).

Il est essentiel de connaître la neurophysiologie de la douleur pour mieux comprendre les bases mécanistiques et pratiques de la douleur et de son traitement. Nous aborderons donc les éléments neurophysiologiques sur un plan fonctionnel afin que l'intervenant en santé mentale puisse s'approprier le lien entre la douleur et la santé mentale.

La douleur, un phénomène complexe

La douleur est un phénomène complexe qui regroupe des composantes sensorielle, cognitive et affective. L'expérience douloureuse est donc la résultante de ces composantes. Il en va de même de la maladie mentale qui est aussi un phénomène complexe regroupant des multiples facteurs innés et acquis qui seront modulés par le contexte environnemental. Il n'est donc pas étonnant que le traitement de la douleur chez un patient qui souffre de maladie mentale en augmente la complexité.

L'évolution des connaissances sur les bases neurophysiologiques de la douleur permet de mieux saisir la complexité du phénomène douloureux. Il est maintenant bien connu que de la stimulation nociceptive jusqu'à la perception, il y a toute une série de mécanismes endogènes qui influencent notre expérience de la douleur. Ces mécanismes endogènes excitateurs et inhibiteurs augmentent ou réduisent le signal nociceptif, ce qui se traduit en plus ou moins de douleur. Une vision purement linéaire n'est donc pas adéquate pour comprendre la douleur ou pour expliquer comment une douleur peut apparaître ou même persister sans blessure apparente. Afin de bien comprendre la neurophysiologie de la douleur, il faut s'intéresser aux voies afférentes qui conduisent l'influx nociceptif de la périphérie vers les centres supérieurs, mais il faut aussi porter une attention particulière aux mécanismes endogènes de modulation de la douleur qui se retrouvent à tous les niveaux du système nerveux central.

Dans ce chapitre, nous aborderons les mécanismes des différentes étapes du transport de l'information nociceptive avec une emphase sur les mécanismes endogènes de modulation de la douleur afin d'illustrer comment le traitement de la douleur en santé mentale doit s'appuyer sur notre compréhension des bases neurophysiologiques de la douleur.

De la stimulation nociceptive à la perception de la douleur

Comme nous pouvons le voir sur la figure 1, une stimulation nociceptive activera des nocicepteurs qui conduiront l'information nociceptive, par le premier neurone ou neurone primaire, jusqu'aux cornes postérieures de la moelle. Une fois l'information arrivée, il y aura un premier contact synaptique avec le deuxième neurone ou neurone secondaire. Ce dernier traversera immédiatement la moelle en passant sous le canal de l'épendyme pour former les voies spinothalamique et spinoréticulaire, situées en position ventrolatérale par rapport à la moelle. Il conduira ensuite l'information jusqu'à différents noyaux du thalamus somatosensoriel, où il établira un contact synaptique avec le troisième neurone ou neurone tertiaire. Il est important de retenir que le neurone secondaire fera aussi des contacts synaptiques en envoyant des projections collatérales dans différentes régions du tronc cérébral telles que la substance grise périaqueducale (SGPA) et les noyaux du raphé (NRM – *nucleus raphe magnus*), qui jouent un rôle important dans la modulation de la douleur. Le neurone tertiaire conduira enfin l'information nociceptive des noyaux du thalamus vers différentes régions du cortex somatosensoriel et certaines structures limbiques.

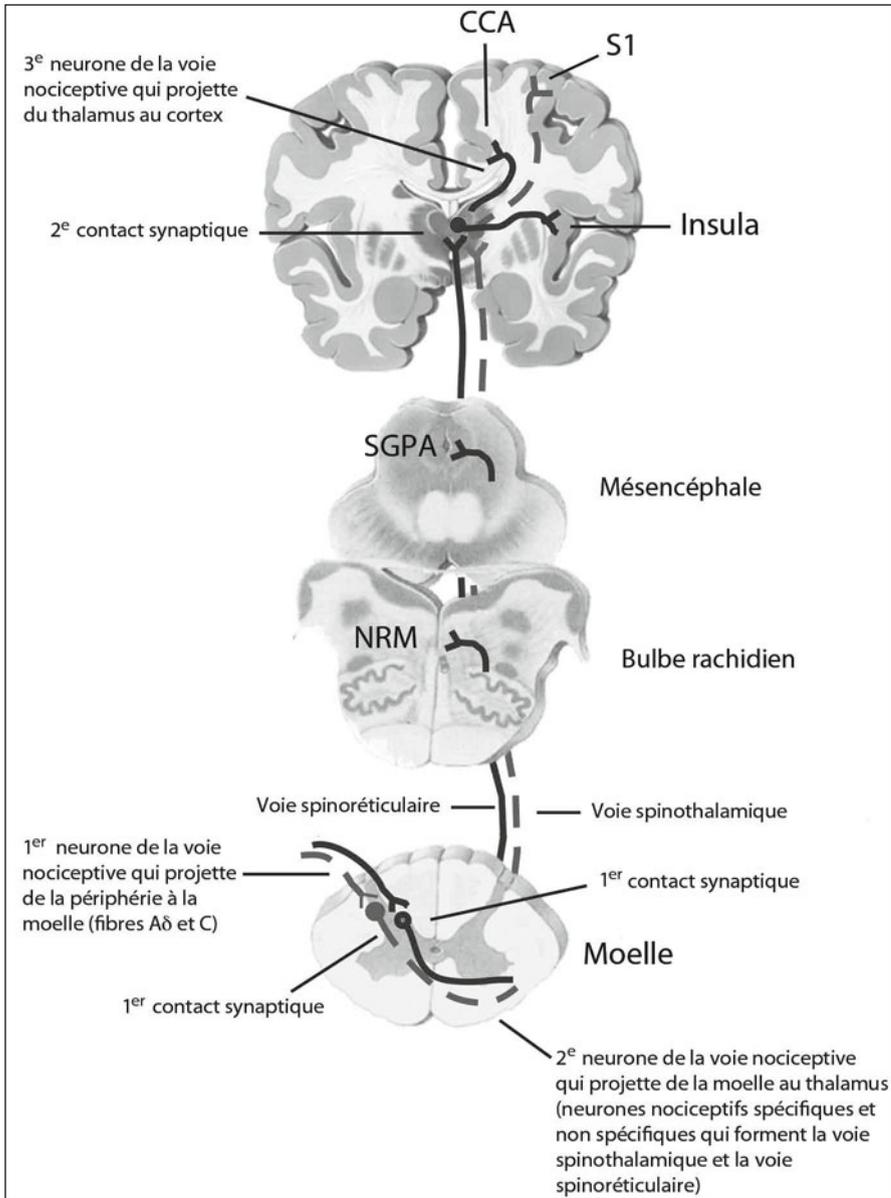


Fig. 1 – Voies de la douleur. CCA : cortex cingulé antérieur ; S1 : cortex somatosensoriel primaire ; SGPA : substance grise périaqueducale ; NRM : noyaux du raphé. Source : Serge Marchand (2009) *Le phénomène de la douleur*, 2^e édition, Chenelière Éducation.

Chaque fois que l'un des trois neurones conduisant l'information nociceptive fait un contact synaptique, il y a intégration de l'information, et celle-ci subit des influences inhibitrices et excitatrices. Ce sont ces régions d'intégration qui sont les cibles de la plupart des médicaments

antalgiques. Il est intéressant de noter que les cibles pharmacologiques du traitement de certains problèmes de santé mentale sont aussi utiles dans le traitement de certaines douleurs. Par exemple, les antidépresseurs utilisés dans le cadre des troubles de l'humeur sont aussi utiles pour soulager certaines douleurs. Cet effet combiné sur l'humeur et la douleur s'explique par l'implication de certains neurotransmetteurs à la fois dans l'humeur et dans la modulation des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur [3, 4].

Le stimulus nociceptif initial ne constitue donc pas l'unique facteur contribuant à la douleur ressentie. Entre ces deux événements se succèdent quatre étapes marquées par une série de réactions chimiques et électriques : la transduction, la transmission, la modulation et la perception. En premier lieu, la transduction sensorielle correspond à la transformation du stimulus mécanique, thermique ou chimique en énergie chimioélectrique dans les terminaisons nerveuses sensorielles spécialisées. Ensuite, la transmission de l'influx nerveux s'accomplit en trois séquences : de la périphérie à la moelle épinière, de la moelle au tronc cérébral et au thalamus, et enfin du thalamus au cortex. La modulation, troisième étape, fait référence aux différents ajustements effectués par les neurones responsables de la transmission de l'influx nerveux de la périphérie vers le cortex. Comme nous l'avons vu un peu plus tôt, l'information nociceptive qui arrive aux centres supérieurs aura subi de nombreuses influences excitatrices et inhibitrices à tous les niveaux du système nerveux central. La quatrième étape, la perception de la douleur, constitue l'aboutissement d'un stimulus nociceptif pour devenir la perception de la douleur. Son interprétation sera colorée par la situation émotionnelle et par la somme des expériences passées du sujet.

Pour expliquer les mécanismes physiologiques de la douleur, nous allons voir sommairement les étapes par lesquelles l'information nociceptive doit passer avant d'atteindre la conscience. Ces connaissances neurophysiologiques sont essentielles à la compréhension du phénomène de la douleur et de sa modulation.

Dans le but de circonscrire l'information à ce qui est le plus pertinent au thème du présent ouvrage, nous allons passer directement de la stimulation nociceptive à son entrée dans le système nerveux central sans aborder en détail les mécanismes périphériques (voir [1] pour plus de détails).

De la périphérie à la moelle épinière

Les cornes postérieures de la moelle épinière renferment un important réseau de convergences synaptiques mettant à contribution des fibres

collatérales et des interneurons. Le passage dans la moelle sensorielle est donc une étape importante au cours de laquelle l'information nociceptive sera modulée. Son réseau neuronal complexe, qui comprend les terminaisons des neurones nociceptifs primaires, les neurones secondaires, des interneurons et les neurones des voies descendantes, renferme une multitude de neurotransmetteurs et une importante mosaïque de récepteurs qui vont moduler les afférences nociceptives avant qu'elles ne soient transmises vers les centres supérieurs.

L'hyperalgésie secondaire (augmentation de la perception de douleur lors d'une stimulation nociceptive) s'explique pour sa part par un phénomène central que l'on connaît sous le terme général de sensibilisation centrale [5]. Le recrutement répété des fibres C (afférences nociceptives de petit calibre) à la suite d'une blessure pourra provoquer une cascade d'événements au niveau spinal, qui aura pour effet de sensibiliser les neurones de projection dans les cornes postérieures de la moelle. Le recrutement à haute fréquence des fibres C produira une augmentation du potentiel d'action des fibres de la moelle qui est connue sous le nom de *windup* [6]. Le *windup* est un phénomène passager d'assez courte durée, mais le recrutement répété des fibres C peut aussi conduire à une sensibilisation spinale dont la durée pourra s'étendre sur plusieurs heures voire même plusieurs jours [7]. Ainsi, une stimulation intense qui perdure entraînera le recrutement des fibres nociceptives, dont les fibres C, qui libéreront des acides aminés excitateurs (AAE), par exemple, le glutamate, et des peptides, comme la substance P et la CGRP (*calcitonin gene-related peptide*). Ces neurotransmetteurs recruteront les récepteurs glutamatergiques postsynaptiques de type AMPA et NMDA pour les AAE, et les récepteurs NK1 pour la substance P. Une stimulation prolongée des récepteurs NMDA produira une sensibilisation cellulaire de longue durée par l'activation de facteurs de transcription génique (*c fos*, *c jun*). Ces facteurs de transcription induisent la lecture de certains gènes nucléaires à expression rapide, conduisant à une restructuration neuronale et à une sensibilisation des nocicepteurs. Cette plasticité structurale aura pour effet de réduire le seuil de recrutement des nocicepteurs et, ainsi, de produire une hyperalgésie ou une allodynie (perception de douleur suite à une stimulation non nociceptive) qui pourra persister même une fois la blessure disparue. Sur le plan clinique, le phénomène de sensibilisation centrale permet de mieux comprendre l'importance de soulager la douleur le plus tôt possible afin d'éviter la chronicisation. On peut mesurer ce phénomène de sensibilisation centrale en utilisant soit une stimulation nociceptive à haute fréquence ou encore une stimulation continue pendant quelques minutes [4, 8-11]. Dans une étude chez des patients schizophrènes, nous avons noté une réduction significative de la sommation temporelle, ce qui permettrait

d'expliquer au moins en partie l'apparente hypoalgésie chez ces patients [11]. Les niveaux anormalement bas de récepteurs NMDA chez les patients schizophrènes pourraient expliquer cette réduction de la sensibilisation centrale [12].

Transmission de l'influx nociceptif de la moelle vers les centres supérieurs

Avant d'être acheminés vers les centres supérieurs, les neurones secondaires des voies spinothalamique et spinoréticulaire se projettent à leur tour vers les noyaux du thalamus. Les noyaux thalamiques qui reçoivent les afférences des voies nociceptives peuvent être divisés en deux groupes : les noyaux du complexe ventro-basal (VPL, VPM) et ceux du complexe centro-médian (CM) ou intralaminaire. Les noyaux du complexe ventro-basal reçoivent principalement leurs afférences en provenance de la voie spinothalamique et se projettent à leur tour vers le cortex somatosensoriel primaire et secondaire (S1, S2). La composante sensoridiscriminative de la douleur, c'est-à-dire l'information concernant la localisation et l'identification du stimulus douloureux (nature et intensité), est attribuée à ces projections somatosensorielles. Les noyaux centro-médians (CM) reçoivent principalement leurs afférences de la voie spinoréticulaire et se projettent à leur tour vers différentes structures du système limbique. Dans la région du thalamus médian, plus de la moitié des neurones sont nociceptifs, et leur champ récepteur s'étend souvent à la presque totalité de l'organisme. Dans cette zone, les influx proviennent des lames plus profondes, par le faisceau spinothalamique et la voie paramédiane (faisceaux spinoréticulothalamiques et collatéraux des lames profondes du faisceau spinothalamique). Les fibres de cette région émettent des signaux dans de nombreuses sphères du cortex, notamment dans le lobe frontal et le système limbique [13, 14]. Ces deux dernières cibles sont d'ailleurs tenues responsables de la composante motivo-affective de la douleur, une composante associée à une sensation désagréable et au désir d'échapper à ces souffrances.

Cette division simplifiée permet de comprendre comment, relativement tôt dans le système nerveux central, les différentes voies de la douleur se projettent vers des régions qui se spécialisent soit dans la composante sensoridiscriminative (voie spinothalamique), soit dans la composante motivo-affective (voie spinoréticulaire) de la douleur. Ainsi, l'information nociceptive va à la fois rejoindre des centres qui renseignent sur les qualités sensorielles de la douleur (sa localisation, sa durée et son intensité) et d'autres centres qui sont responsables de

la composante affective de l'expérience douloureuse, soit l'aspect désagréable de la douleur ou le danger qu'elle représente pour l'organisme. Le thalamus est un centre d'intégration de l'information nociceptive qui joue un rôle déterminant dans la modulation de la douleur. L'utilisation des stimulations thalamiques comme méthode analgésique dans des cas de douleurs complexes pour lesquelles aucune autre approche traditionnelle ne semblait efficace en est une démonstration intéressante [15, 16]. D'autre part, certains patients peuvent revivre les composantes sensorielles et émotives de douleurs disparues depuis longtemps pendant la stimulation du thalamus lors d'une neurochirurgie [17]. Ces résultats permettent de croire que certains circuits thalamiques encodent l'information nociceptive de façon latente et que cette information peut s'éveiller à la suite d'une lésion centrale, comme c'est parfois le cas dans le syndrome thalamique consécutif à un accident vasculaire cérébral (AVC) lacunaire dans les noyaux thalamiques.

Le cortex et la douleur

Nous savons depuis longtemps que la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle complexe exigeant la participation des centres supérieurs du système nerveux central. Comprendre le rôle des centres supérieurs dans la douleur est d'autant plus pertinent quand nous voulons faire le lien entre santé mentale et douleur. Ce n'est qu'une fois l'information nociceptive rendue au cortex que nous pouvons vraiment parler de douleur, puisque la douleur est une perception. Les dernières décennies ont été primordiales pour cerner le rôle de différentes régions corticales dans la douleur. Comme pour les noyaux thalamiques, la présentation des structures cérébrales peut être simplifiée par une division selon les groupes qui reçoivent les afférences de la voie sensoridiscriminative et ceux qui les reçoivent de la voie motivo-affective.

Depuis les premières études d'imagerie cérébrale des régions jouant un rôle dans la douleur au moyen de la tomographie par émission de positrons (TEP) [18], plusieurs études subséquentes ont confirmé la participation des quatre principaux centres cérébraux (fig. 2) : le cortex somatosensoriel primaire (S1) dans la circonvolution postcentrale du lobe pariétal ; le cortex somatosensoriel secondaire (S2) dans l'operculum pariétal ; le cortex cingulé antérieur (CCA) au niveau de la circonvolution du corps calleux ; l'insula, dans le lobe du cortex insulaire (CI), qui se trouve sous les lobes temporal et frontal, au niveau de la scissure de Sylvius [19]. Quatre structures corticales (S1, S2, CCA et CI) jouent donc un rôle dominant dans la douleur. Bien

que cette division soit réductrice, les deux premières structures (S1 et S2) sont principalement liées à la composante sensoridiscriminative de la douleur, tandis que les deux suivantes (CCA et CI) interviennent davantage dans la composante motivo-affective de la douleur [18-20].

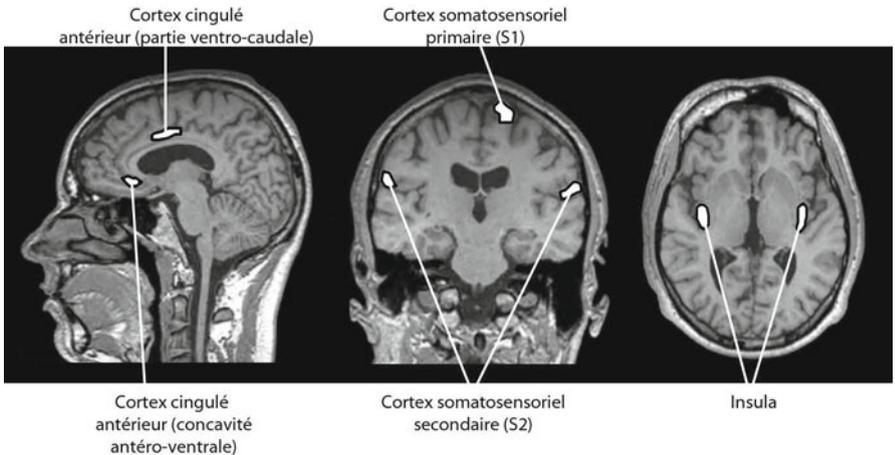


Fig. 2 – Structures corticales impliquées dans la douleur. Sur ces coupes du cerveau obtenues par imagerie par résonance magnétique (IRM), on trouve des représentations schématisques des quatre principales structures corticales impliquées dans la douleur. Ces régions sont : le cortex somatosensoriel primaire (S1), le cortex somatosensoriel secondaire (S2), l'insula et le cortex cingulé antérieur (CCA).

Source : Serge Marchand (2009) *Le phénomène de la douleur*, 2^e édition, Chenelière Éducation.

En résumé, notre compréhension grandissante du rôle des centres supérieurs dans la douleur permet de réaliser la complexité de l'équilibre entre les composantes sensorielles et affectives de la douleur. Il est maintenant plus facile que jamais d'accepter l'importance de l'influence réciproque entre les émotions et la sensation dans une expérience douloureuse. La composante affective n'est pas uniquement associée à l'intensité de la stimulation, mais elle fait aussi référence à d'autres émotions comme l'anticipation ou la peur [21]. Par exemple, il peut faire souffrir d'assister à la douleur d'une autre personne, particulièrement quand cette personne nous est chère. Une étude récente fait bien ressortir que l'empathie face à la douleur d'autrui active les mêmes centres cérébraux associés à la composante motivo-affective de la douleur que si cette dernière nous était propre, mais sans l'activité des centres associés à la composante sensoridiscriminative [22]. Notre perception de la douleur d'autrui est donc cérébralement bien réelle ! Une bonne compréhension des réseaux neuronaux des centres supérieurs permet de mieux saisir la nature de certaines douleurs chroniques à forte composante affective et la façon dont notre intervention devra tenir compte de cet aspect dans le traitement de la douleur.

Les mécanismes endogènes de modulation de la douleur

L'un des domaines où il y a eu les plus grandes percées dans notre compréhension de la douleur et de son traitement est celui du rôle des mécanismes endogènes de modulation de la douleur. Depuis la théorie du portillon [23], selon laquelle l'information douloureuse ne circule pas de façon linéaire, mais est plutôt modulée dès son arrivée dans la moelle épinière, plusieurs études confirment que l'information nociceptive est modulée à tous les niveaux du système nerveux central. Cette modulation peut être excitatrice et augmenter la réponse nociceptive ou inhibitrice, et produire une analgésie [24]. Ainsi, il est possible que le dérèglement de ces mécanismes endogènes de modulation de la douleur soit la source de certaines douleurs chroniques. Les douleurs persistantes n'ont donc pas uniquement comme origine une augmentation des afférences nociceptives, elles peuvent aussi résulter d'une baisse de l'inhibition ou d'une augmentation de l'excitation centrale. Comme Millan [24] l'a décrit dans sa revue, ces mécanismes endogènes sont très nombreux et font appel à une grande quantité de neurotransmetteurs dont certains, comme la sérotonine et la noradrénaline, qui sont normalement associées aux mécanismes endogènes inhibiteurs de la douleur, peuvent aussi jouer un rôle excitateur. Le rôle excitateur ou inhibiteur de certaines cellules du bulbe rachidien rostro-ventral est déjà connu depuis un certain temps [25-27].

Des études récentes font bien ressortir la complexité de certains mécanismes de transmission de l'influx nerveux en présence d'une affection chronique, comme c'est le cas pour la réponse GABAergique, qui est normalement inhibitrice des réponses nociceptives, mais qui, dans certaines conditions, peut devenir excitatrice [28]. De plus, les neurotransmetteurs impliqués dans les mécanismes excitateurs, dont le glutamate, et ceux impliqués dans les mécanismes inhibiteurs, dont la sérotonine ou la noradrénaline, sont aussi des cibles pour le traitement de certains problèmes de santé mentale. Il est donc essentiel de bien comprendre leur implication dans le traitement de la douleur en santé mentale.

Trois niveaux d'inhibition

Afin de mieux comprendre leur rôle dans la manifestation et le traitement de la douleur, ces mécanismes endogènes seront présentés selon trois niveaux d'inhibition des afférences nociceptives du système nerveux central (fig. 3). Il s'agit des mécanismes spinaux qui produisent des effets localisés (fig. 3a) ; des contrôles inhibiteurs descendants qui produisent

des effets diffus (fig. 3b) ; et des mécanismes des centres supérieurs qui, selon les conditions, seront de nature diffuse ou locale (fig. 3c).

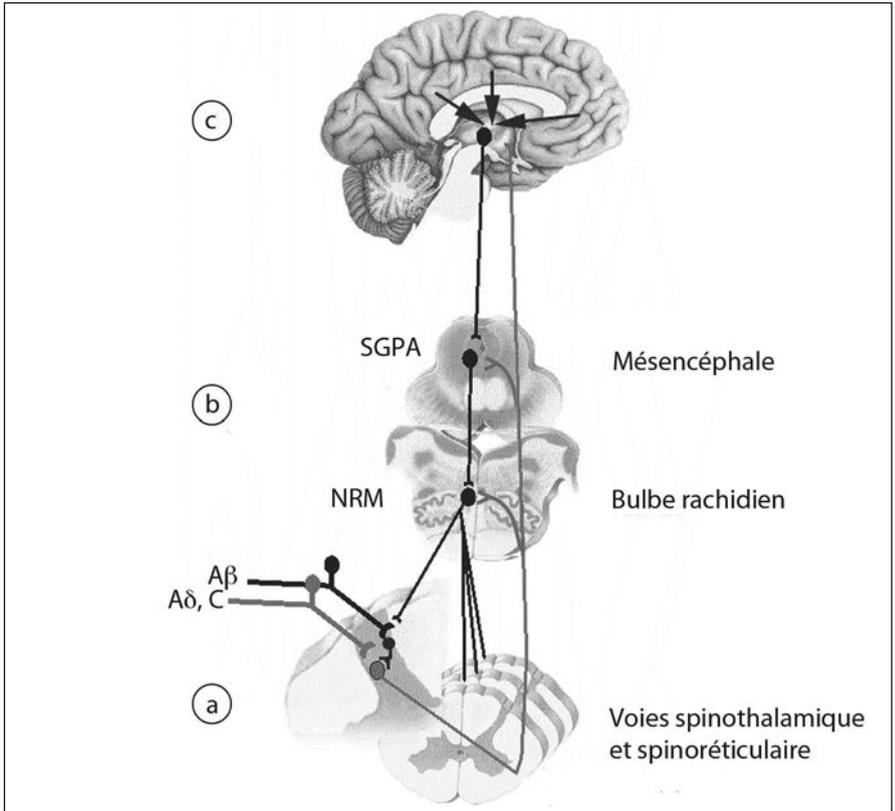


Fig. 3 – Mécanismes endogènes de modulation de la douleur. a) Mécanismes spinaux qui produisent des effets localisés (théorie du portillon). b) Contrôles inhibiteurs descendants qui produisent des effets diffus (exemple : CIDN). c) Mécanismes des centres supérieurs (diffus ou locaux, selon les conditions). CIDN : contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs ; SGPA : substance grise périaqueducale ; NRM : noyaux du raphé.

Source : Serge Marchand (2009) *Le phénomène de la douleur*, 2^e édition, Chenelière Éducation.

Mécanismes spinaux : la théorie du portillon

Depuis la célèbre théorie du portillon de Melzack et Wall [23], la modulation de l'information nociceptive dès son entrée dans la moelle est bien documentée. Dans cette théorie, Melzack et Wall avançaient que la stimulation sélective des afférences de gros calibre, les fibres Aβ, recrutait des interneurones inhibiteurs dans la substance gélatineuse des cornes postérieures de la moelle.

Selon cette théorie (fig. 3a), la stimulation sélective des grosses fibres afférentes Aβ bloque les petites fibres nociceptives Aδ et C dans la

substance gélatineuse (lames I et II) des cornes postérieures de la moelle. Selon la théorie du portillon, la stimulation sélective des fibres afférentes non nociceptives soulage la douleur en réduisant la transmission de l'information nociceptive directement à son entrée dans la moelle. Ce type d'inhibition est segmentaire, n'opérant que sur le territoire du dermatome stimulé.

En présence de certaines douleurs neuropathiques, les neurones non nociceptifs peuvent recruter les neurones nociceptifs secondaires de la moelle et produire de la douleur, ce qui explique le phénomène d'allodynie ou de sensation douloureuse à la suite d'une stimulation normalement non douloureuse. Il est intéressant de souligner que certaines douleurs impliquant des réponses allodymiques et hyperalgésiques peuvent résulter d'une perte des inhibiteurs toniques de la moelle [29, 30].

Mécanismes descendants : les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs

C'est à la fin des années 1970 que le concept du contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) est proposé [26, 31]. Ce modèle expose comment une stimulation nociceptive localisée peut arriver à produire une hypoalgésie généralisée des afférences nociceptives. Dans le modèle du CIDN, Le Bars et ses collègues soutiennent qu'une stimulation douloureuse, en plus de conduire l'information nociceptive vers les centres supérieurs par la voie spinothalamique, envoie des afférences vers différents centres du tronc cérébral, dont la SGPA et les noyaux du raphé (NRM), qui vont envoyer à leur tour des afférences inhibitrices vers les divers segments spinaux et ainsi produire une inhibition diffuse (fig. 3b). Néanmoins, des études portant sur des lésions pratiquées à différents niveaux du tronc cérébral chez le rongeur permettent de conclure que le CIDN fait appel à des structures du bulbe rachidien caudal, donc ne nécessite pas l'apport de la SGPA du mésencéphale [32]. Selon la théorie du CIDN, la stimulation nociceptive active le pool de neurones nociceptifs correspondant au segment spinal qu'ils innervent tout en inhibant les autres neurones nociceptifs de la moelle desservant le reste du corps. En réduisant l'activité des neurones nociceptifs non spécifiques, les CIDN atténueraient le bruit de fond et feraient ressortir l'activité des neurones spécifiques sollicités par la stimulation nociceptive [33]. Selon cette hypothèse, la douleur ne serait pas uniquement déclenchée par des processus excitateurs, mais par la perception d'un contraste entre les activités de neurones excitateurs et inhibiteurs. Ce modèle explique bien l'inhibition généralisée de la douleur produite par des stimulations intenses.

Plusieurs neurotransmetteurs participent à la modulation exercée par le système inhibiteur descendant, dont les transmetteurs biogéniques aminés et les opiacés (endorphines) [24]. Les transmetteurs biogéniques aminés, dont la sérotonine et l'adrénaline, se trouvent dans le

tronc cérébral, entre autres dans le noyau du raphé et la SGPA. Leur action médullaire est rendue possible grâce à des récepteurs adrénergiques concentrés dans les lames supérieures de la moelle. À l'évidence, la sérotonine, issue des neurones sérotoninergiques, agit directement sur les neurones de la corne dorsale pour les inhiber.

Chez l'animal, la lésion du funiculus dorsolatéral, principale voie efférente du système inhibiteur descendant, produit une hyperalgésie [34, 35] laissant croire en une inhibition tonique du message nociceptif. La faible concentration de sérotonine ou de noradrénaline dans le liquide céphalorachidien chez certains patients qui souffrent de douleurs chroniques, comme la fibromyalgie [36], soulève la possibilité d'un déficit de ces mécanismes inhibiteurs. Plusieurs études ont d'ailleurs confirmé un déficit des CIDN chez les patients qui souffrent de fibromyalgie [37-39].

De plus, nous savons que dans certaines douleurs chroniques, comme la fibromyalgie, les troubles de l'humeur sont plus fréquents que dans la population saine [40]. Comme les troubles de l'humeur et les mécanismes inhibiteurs impliquent tous deux l'action de neurotransmetteurs comme la sérotonine et la noradrénaline, il serait facile de conclure que le déficit des CIDN dans la fibromyalgie pourrait être relié à la présence de dépression. Si c'était le cas, nous devrions aussi retrouver un déficit des CIDN dans la dépression majeure. Pourtant, ce n'est pas le cas. Les patients avec dépression majeure ont des CIDN comparables aux sujets sains [8]. Néanmoins, le déficit des CIDN des patients fibromyalgiques est encore plus important si le patient souffre de dépression [4]. La dépression à elle seule ne semble pas réduire l'efficacité des CIDN mais, en présence d'une condition de douleur, elle augmentera encore davantage ce déficit.

Mieux comprendre les mécanismes inhibiteurs descendants permet de mieux cibler le rôle potentiel de certains médicaments sérotoninergiques et noradrénergiques dans la douleur, comme c'est le cas pour le rôle analgésique de certains antidépresseurs. Puisqu'un dérèglement des systèmes inhibiteurs descendants a de bonnes chances de produire des douleurs diffuses [41], ces connaissances permettent de cibler plus rapidement les populations qui répondront mieux à ce type de traitement analgésique.

La modulation des centres supérieurs du SNC

Finalement, les centres supérieurs du système nerveux central jouent un rôle prédominant dans la modulation de la douleur (fig. 3c). Ces dernières années ont été effervescentes pour l'évolution des connaissances dans la contribution des régions corticales responsables des composantes sensorielles et émotives de la douleur. Le perfectionnement des techniques d'imagerie cérébrale a permis de mettre en

lumière l'action des différents centres supérieurs dans la perception de la douleur [42].

Comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs régions des centres supérieurs du système nerveux central interviennent dans la perception de la douleur, dont des régions principalement responsables de la composante sensorielle de la douleur (S1, S2), ainsi que d'autres qui sont principalement responsables de la composante affective de la douleur (CCA, CI). Ces régions sont également importantes quant à la modulation de la douleur. Un bon exemple du rôle de ces structures supérieures est celui de la lobotomie qui a autrefois été utilisée pour soulager la douleur chez des patients atteints de cancer en phase terminale [43]. Cette dissociation entre le lobe frontal, responsable de la pensée rationnelle, et le système limbique, lié aux émotions, provoque chez certains patients une dissociation entre l'intensité et l'aspect désagréable de la douleur, le patient jugeant que sa douleur est aussi intense qu'avant, mais qu'elle n'est plus désagréable. Ces interruptions chirurgicales illustrent bien la contribution des centres supérieurs, mais nous éclairent peu sur les fonctions naturelles de ces centres de modulation de la douleur. Des études sur l'effet de l'analgésie induite par hypnose sur l'activité cérébrale observée par TEP nous montrent la maîtrise volontaire que nous pouvons avoir sur la perception de la douleur [44]. Dans ces études, les chercheurs ont mesuré l'effet de suggestions hypnotiques visant à augmenter ou à réduire la perception de l'aspect désagréable de la douleur induite par des stimulations thermiques. Les mesures portaient sur la perception de l'intensité et de l'aspect désagréable de la douleur, ainsi que sur le degré d'activité cérébrale (TEP). Pour ce qui est des mesures de perception, l'aspect désagréable de la douleur était augmenté ou réduit en relation avec les suggestions, démontrant ainsi l'efficacité de l'hypnose à moduler préférentiellement cet aspect de la douleur. Mais le plus intéressant est que l'activité cérébrale était aussi changée à la suite de ces suggestions. Dans les cas où on suggérait une augmentation de l'aspect désagréable de la douleur, toutes les structures étudiées, dont le cortex somatosensoriel (S1, S2), l'insula et le cortex cingulé antérieur, ont montré une plus grande activité, à l'exception du cortex somatosensoriel primaire (S1). Quand les chercheurs ont comparé l'effet de telles suggestions à celui de suggestions visant à diminuer l'aspect désagréable de la douleur, ils ont constaté que les cortex insulaire et cingulé antérieur, des régions corticales associées au système limbique responsable des émotions, présentaient une activité accrue pendant qu'on suggérait une augmentation de l'aspect désagréable de la douleur. Dans cette situation, nous sommes en présence d'une dissociation entre les centres supérieurs responsables des activités rationnelles et émotives semblable à une lobotomie fonctionnelle réversible.

Un autre exemple intéressant découle des résultats d'une étude sur le rôle des attentes sur l'efficacité des mécanismes inhibiteurs descendants [45]. Dans cette étude, nous avons vérifié l'effet de la modulation des attentes de sujets sains sur l'activité nociceptive spinale (réflexe nociceptif de retrait : RIII), l'activité corticale (potentiels évoqués) et la perception de la douleur. L'étude consistait en la mesure de l'effet du CIDN, suite à l'immersion du bras dans un bassin d'eau froide (12 °C) pendant 2 minutes, sur une douleur thermique sur le bras opposé. Les sujets de deux groupes recevaient des suggestions opposées pour renforcer leurs attentes d'analgésie ou d'hyperalgésie de la procédure. Dans le groupe avec attentes d'analgésie, la perception de la douleur a été diminuée de plus de 70 %. De même, l'activité spinale et corticale était elle aussi réduite de façon significative. Dans le groupe avec attentes d'hyperalgésie, l'effet a été complètement renversé. La douleur n'a aucunement été réduite et il en était de même pour l'activité spinale et corticale. Ces données font ressortir à quel point la composante cognitive joue un rôle déterminant dans la douleur, mais aussi dans les réponses analgésiques.

Finalement, il est de plus en plus évident que la plasticité cérébrale contribue à la perception de la douleur ; ce qui pourrait expliquer le rôle des centres supérieurs du système nerveux central en ce domaine. Il est notable de voir que la stimulation de certaines structures nerveuses des centres supérieurs peut reproduire des expériences passées de douleur avec une importante composante émotive. Le plus intéressant est que ces sensations ne sont reproduites que chez les sujets ayant déjà vécu ce type de douleur, une constatation qui plaide en faveur d'un système sensori-limbique de mémorisation de la douleur [46].

Finalement, les études récentes qui permettent de mieux comprendre les mécanismes neurophysiologiques de l'effet placebo et nocebo (placebo négatif) font bien ressortir l'importance des centres supérieurs dans la douleur.

Conclusion

Nous espérons que ce résumé des bases neurophysiologiques de la douleur permet au lecteur de comprendre le lien étroit qui existe entre santé mentale et douleur. Les réactions physiologiques au traitement contre la douleur sont fortement colorées par les conditions douloureuses antérieures, l'histoire thérapeutique et d'autres caractéristiques individuelles qui peuvent initier des mécanismes endogènes excitateurs ou inhibiteurs. Ainsi, l'état affectif du patient participe activement à la douleur ressentie. Il est important de souligner que ces effets des centres supérieurs ne sont pas uniquement de l'ordre de

l'interprétation et de la perception, mais auront des effets physiologiques bien réels. L'influence entre santé mentale et douleur est bidirectionnelle. Le patient qui souffre de maladie mentale pourra voir sa condition se détériorer à cause d'une nouvelle douleur. Cette détérioration pourrait être interprétée par le clinicien comme une évolution de la maladie mentale et masquer un trouble somatique important. Volontairement ou involontairement, le clinicien contribue à ces effets par son attitude et par la façon dont il transmet à ses patients l'information relative au traitement.

Références

1. Marchand S (2009) Le phénomène de la douleur. 2^e ed. Chenelière Éducation et Masson, Montréal et Paris
2. Garcia-Cebrian A, Gandhi P, Demyttenaere K, Peveler R (2006) The association of depression and painful physical symptoms – a review of the European literature. *Eur Psychiatry* 21(6): 379-88
3. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS (2005) Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 96(6): 399-409
4. de Souza JB, Potvin S, Goffaux P *et al.* (2009) The deficit of pain inhibition in fibromyalgia is more pronounced in patients with comorbid depressive symptoms. *Clin J Pain* 25(2): 123-7
5. Terman GW, Bonica JJ (2001) Spinal mechanisms and their modulation. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (eds) *Bonica's management of pain*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphie, 73-152
6. Eide PK (2000) Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *Eur J Pain* 4(1): 5-15
7. Woolf CJ (1996) Windup and central sensitization are not equivalent. *Pain* 66(2-3): 105-8
8. Normand E, Potvin S, Gaumond I *et al.* (2011) Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 72(2): 219-24
9. Goffaux P, de Souza JB, Potvin S, Marchand S (2009) Pain relief through expectation supersedes descending inhibitory deficits in fibromyalgia patients. *Pain* 145(1-2): 18-23
10. Tousignant-Laflamme Y, Page S, Goffaux P, Marchand S (2008) An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Res* 1230: 73-9
11. Potvin S, Stip E, Tempier A *et al.* (2008) Pain perception in schizophrenia: no changes in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) but a lack of pain sensitization. *J Psychiatr Res* 42(12): 1010-6
12. Konradi C, Heckers S (2003) Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Ther* 97(2): 153-79
13. Hodge CJ, Jr, Apkarian AV (1990) The spinothalamic tract. *Crit Rev Neurobiol* 5(4): 363-97
14. Willis WD (1985) Nociceptive pathways: anatomy and physiology of nociceptive ascending pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 308(1136): 253-70

15. Marchand S, Kupers RC, Bushnell MC, Duncan GH (2003) Analgesic and placebo effects of thalamic stimulation. *Pain* 105(3): 481-8
16. Duncan GH, Kupers RC, Marchand S *et al.* (1998) Stimulation of human thalamus for pain relief: possible modulatory circuits revealed by positron emission tomography. *J Neurophysiol* 80(6): 3326-30
17. Lenz FA, Gracely RH, Romanoski AJ *et al.* (1995) Stimulation in the human somatosensory thalamus can reproduce both the affective and sensory dimensions of previously experienced pain. *Nat Med* 1(9): 910-3
18. Talbot JD, Marrett S, Evans AC *et al.* (1991) Multiple Representations of Pain in Human Cerebral Cortex. *Science* 251(1999): 1355-8
19. Coghill RC, Talbot JD, Evans AC *et al.* (1994) Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 14(7): 4095-108
20. Kenshalo DR Jr, Douglass DK, Bromm B, Desmedt JE (1995) The role of the cerebral cortex in the experience of pain. In: Bromm B, Desmedt JE (eds) *Pain and the brain: From nociception to cognition. Advances in pain research and therapy.* Raven Press, New York, 21-34
21. Price DD (2000) Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288(5472): 1769-72
22. Singer T, Seymour B, O'Doherty J *et al.* (2004) Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303(5661): 1157-62
23. Melzack R, Wall PD (1965) Pain mechanisms: A new theory. *Science* 150: 971-9
24. Millan MJ (2002) Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 66(6): 355-474
25. Basbaum AI, Fields HL (1978) Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis. *Ann Neurol* 4(5): 451-62
26. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 6(3): 283-304
27. Fields HL, Heinricher M (1985) Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Phil Trans R Soc Lond* 308(1136): 361-74
28. Coull JA, Boudreau D, Bachand K *et al.* (2003) Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature* 424(6951): 938-42
29. Traub RJ (1997) Spinal modulation of the induction of central sensitization. *Brain Res* 778(1): 34-42
30. Millan MJ (1999) The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 57(1): 1-164
31. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 6(3): 305-27
32. Gall O, Bouhassira D, Chitour D, Le Bars D (1998) Involvement of the caudal medulla in negative feedback mechanisms triggered by spatial summation of nociceptive inputs. *J Neurophysiol* 79(1): 304-11
33. Le Bars D (2002) The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Res Rev* 40(1-3): 29-44
34. Davies JE, Marsden CA, Roberts MH (1983) Hyperalgesia and the reduction of monoamines resulting from lesions of the dorsolateral funiculus. *Brain Res* 261(1): 59-68
35. Abbott FV, Hong Y, Franklin KB (1996) The effect of lesions of the dorsolateral funiculus on formalin pain and morphine analgesia: a dose-response analysis. *Pain* 65(1): 17-23

36. Russell IJ (1998) Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia. *Z Rheumatol* 57(Suppl 2): 63-6
37. Kosek E, Hansson P (1997) Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 70(1): 41-51
38. Lautenbacher S, Rollman GB (1997) Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain* 13(3): 189-96
39. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S (2005) Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 114(1-2): 295-302
40. Goldenberg DL (2010) The interface of pain and mood disturbances in the rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 40(1): 15-31
41. Leonard G, Goffaux P, Mathieu D *et al.* (2009) Evidence of descending inhibition deficits in atypical but not classical trigeminal neuralgia. *Pain* 147(1-3): 217-23
42. Casey KL, Bushnell MC (2000) The imaging of pain: Background and rationale. In: Casey KL, Bushnell MC (eds) *Pain Imaging. Progress in Pain Research and Management*. IASP Press, Seattle, 1-29
43. Barber TX (1959) Toward a new theory of pain: Relief of chronic pain by prefrontal leucotomy, opiates, placebos and hypnosis. *Psychol Bull* 56: 430-60
44. Rainville P, Duncan GH, Price DD *et al.* (1997) Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277: 968-71
45. Goffaux P, Redmond WJ, Rainville P, Marchand S (2007) Descending analgesia-when the spine echoes what the brain expects. *Pain* 130(1-2): 137-43
46. Lenz FA, Gracely RH, Zirh AT *et al.* (1997) The sensory-limbic model of pain memory. *Pain Forum* 6(1): 22-31

Ph. Goffaux, G. Léonard, M. Lévesque

Introduction

La présence de douleur chronique et l'insensibilité apparente à la douleur aiguë constituent deux phénomènes opposés mais fréquemment observés en psychiatrie ; dépendant, bien sûr, du type de désordre concerné. L'existence d'une telle dualité nous interpelle quant à la pertinence d'étudier les phénomènes douloureux chez les patients souffrant de troubles psychiatriques. En fait, une meilleure compréhension de la perception de la douleur chez cette population devrait servir à bonifier la sémiologie des traumatismes psychiques et à promouvoir une meilleure appréciation de leurs étiologies neurobiologiques. Le chapitre qui suit est divisé en fonction des désordres cliniques qui sont le plus fréquemment associés aux désordres douloureux. Nos interprétations sont issues des recueils scientifiques déjà publiés et se basent sur les données probantes les plus récentes. Quant à notre classification des désordres cliniques, elle se base sur la taxonomie multiaxiale décrite dans le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (4^e édition révisée (DSM IV-TR) [1]). Nous commencerons notre survol de la thématique douleur et santé mentale en nous concentrant sur les psychopathologies sévères (désordres cliniques : Axe-I du DSM IV-TR). Ainsi, les psychopathologies que nous visiterons incluent la schizophrénie, l'autisme, la dépression majeure, les troubles anxieux, et enfin, les troubles somatoformes. Nous procéderons par la suite à une description des facteurs de personnalité qui favorisent l'apparition et/ou le maintien d'un syndrome douloureux. L'emphase sera mise sur les désordres de

Ph. Goffaux (✉), Université de Sherbrooke, Faculté de médecine, Département de chirurgie – Service de neurochirurgie, 3001, 12^e Avenue Nord, Sherbrooke (Québec) Canada J1H 5N4, Téléphone : 1-819-820-6868 poste 13821, Télécopieur : 1-819-564-5424
E-mail : Philippe.Goffaux@USherbrooke.ca

G. Léonard (✉), Université de Sherbrooke, Faculté de médecine, École de réadaptation, 3001, 12^e Avenue Nord, Sherbrooke (Québec) Canada J1H 5N4

M. Lévesque (✉), Université de Sherbrooke, Faculté de médecine, Département de chirurgie – Service de neurochirurgie, 3001, 12^e Avenue Nord, Sherbrooke (Québec) Canada J1H 5N4

personnalité (Axe-II du DSM IV-TR), mais nous discuterons aussi de l'influence des caractéristiques ou traits de personnalité (*NB* : ceux-ci ne distinguent pas le caractère psychopathologique de la personnalité, mais plutôt la variabilité normale entre individus). Finalement, il importe de noter que ce chapitre se veut un survol général du lien entre santé mentale et douleur. Il offre au lecteur une introduction au sujet et le prépare aux chapitres (plus détaillés) qui suivent.

Schizophrénie

Certaines anecdotes cliniques et des rapports de cas suggèrent un changement dans la perception de la douleur chez les patients atteints de schizophrénie. Dès la caractérisation initiale de la maladie, Bleuler et Kraepelin observent une différence apparente dans la sensibilité à la douleur chez les patients atteints de schizophrénie [2, 3]. Bleuler et Kraepelin exposent dans leurs ouvrages plusieurs observations du phénomène. Ces deux auteurs émettent comme hypothèse que l'insensibilité à la douleur observée pourrait refléter soit des anomalies sensorielles, soit des déficits non sensoriels affectifs.

Les changements dans la sensibilité à la douleur parmi les patients atteints de schizophrénie pourraient expliquer pourquoi certains patients présentent des blessures traumatiques graves, mais ne se plaignent que peu ou pas de douleur. De plus, une diminution de la perception de la douleur pourrait contribuer à expliquer la faible utilisation des soins de santé et la faible observance aux traitements curatifs chez les patients atteints de schizophrénie. Une telle diminution pourrait aussi contribuer à expliquer (du moins en partie) l'augmentation de la morbidité et de la mortalité dans la schizophrénie. Malgré une possible augmentation de la morbidité et de la mortalité due à un déficit de perception de la douleur dans la schizophrénie, peu d'études expérimentales ont investigué le lien entre schizophrénie et douleur et les résultats disponibles à ce jour demeurent encore équivoques. Ainsi, certains auteurs rapportent une diminution de la douleur perçue dans la schizophrénie, tandis que d'autres rapportent une augmentation ou aucun changement (pour une revue de la littérature sur ce sujet, voir Bonnot *et al.* [4]). De plus, les études expérimentales menées jusqu'à maintenant ne permettent pas l'élaboration de conclusions claires quant à l'origine des changements dans la perception de la douleur chez les patients schizophrènes. Ce manque de conclusions claires dépend de plusieurs facteurs, mais résulte principalement de la grande variabilité interétudes dans :

- la caractérisation du seuil de sensation, de perception et de tolérance à la douleur ;

- l'enregistrement des réponses physiologiques suite aux stimulations nociceptives ;
- la nature des outils employés pour mesurer les réponses subjectives à la douleur ;
- l'étendue des réponses motrices évoquées suite à la douleur ;
- le type de stimuli employé ;
- l'inclusion d'un groupe contrôle.

La schizophrénie est une affection caractérisée par un ensemble de signes particuliers, incluant au moins 30 jours de symptômes issus de la phase active (c'est-à-dire une phase caractérisée par des idées délirantes, des hallucinations, un discours désorganisé, un comportement grossièrement désorganisé ou catatonique, et/ou des symptômes négatifs) [1]. Chaque patient présente un arrangement particulier de symptômes et ces symptômes sont fortement associés à un changement neurochimique/neurobiologique au niveau du système nerveux central (SNC). Il est intéressant de noter que lorsqu'on les associe au phénomène de la douleur, les symptômes de la maladie nous informent sur les causes possibles pouvant mener à des changements dans la perception de la douleur chez le patient atteint de schizophrénie. Diverses hypothèses explicatives ont d'ailleurs été proposées dans la littérature. Celles-ci incluent une perception altérée de la douleur due aux symptômes négatifs de la schizophrénie qui affecteraient la composante émotionnelle de la douleur en raison de l'éroussement affectif [5]. Une autre hypothèse suggère plutôt que les changements dans la perception de la douleur chez le patient schizophrène sont dus à la présence de symptômes positifs (comme les hallucinations et les idées délirantes). La présence de symptômes positifs augmenterait la sensation de douleur due à une attribution erronée, voire amplifiée, du message nociceptif [6]. Les déficits cognitifs souvent observés dans la schizophrénie, quant à eux, pourraient influencer l'expression de la douleur mais aussi empêcher le lien entre la douleur vécue et les expériences précédentes. Ceci préviendrait l'adoption d'un comportement de référence approprié lors d'une expérience douloureuse [7]. Une autre hypothèse propose que les symptômes moteurs pourraient être responsables d'une fausse impression d'hypoalgésie puisqu'ils mèneraient plutôt à un délai dans le temps de réaction face au stimulus nociceptif [8] ou à un délai généralisé dans le traitement de l'information [9]. Finalement, une dernière hypothèse propose que des changements au niveau de l'humeur des patients (tels que la présence de dépression, d'anxiété et de stress) pourraient être responsables des changements dans la perception de la douleur des patients [5]. Précisons que toutes ces hypothèses sont valables et doivent encore être explorées formellement avant que la communauté scientifique puisse émettre des conclusions claires et définitives.

D'un point de vue neurochimique, l'hypothèse prédominante suggère que la schizophrénie est due à la présence d'un dérèglement dans l'organisation et l'efficacité des circuits dopaminergiques du SNC [10]. Puisque la dopamine joue aussi un rôle important dans l'efficacité des mécanismes endogènes de contrôle de la douleur, tels que les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) [11], une étude [12] a récemment tenté d'évaluer si un changement dans l'efficacité des CIDN pouvait expliquer un changement dans la perception de la douleur des schizophrènes. Cette étude n'a démontré aucune différence entre l'efficacité des CIDN des patients atteints de schizophrénie et l'efficacité des CIDN des sujets contrôles (sujets sains appariés pour l'âge et le sexe), indiquant que les CIDN ne sont pas responsables du changement dans la perception de la douleur des schizophrènes. Toutefois, cette étude a démontré une diminution de la sensibilisation à la douleur chez les patients schizophrènes. La sensibilisation à la douleur, aussi appelée sommation temporelle de la douleur, représente une augmentation de la douleur vécue dans le temps. En laboratoire, elle s'étudie en administrant une stimulation douloureuse d'intensité constante pendant une période plus ou moins longue. Les raisons sous-tendant un manque de sensibilisation à la douleur chez le patient schizophrène demeurent encore mal comprises, mais une récente étude menée dans notre laboratoire suggère une origine corticale, plutôt qu'une origine spinale [13]. Ce champ de recherche est actuellement en émergence et devrait mener à d'importantes découvertes d'ici quelques années. Indépendamment des raisons possibles (et probablement multiples) pouvant expliquer un changement dans la perception de la douleur chez le patient schizophrène, la plupart des auteurs s'entendent pour dire qu'une réponse altérée à la douleur peut entraîner des conséquences cliniques importantes. Il est donc indispensable d'adapter nos pratiques cliniques à une possible altération de la sensation douloureuse lorsque nous traitons nos patients atteints de schizophrénie.

Autisme

L'autisme est défini comme une maladie complexe du développement du SNC [14] et est associé à une étiologie multifactorielle. Le processus pathophysiologique de l'autisme repose sur des composantes environnementales et génétiques. Des études neurochimiques et de neuroimagerie rapportent plusieurs dysfonctions au niveau de certains neurotransmetteurs et certaines régions du SNC (pour une revue de littérature, voir [15, 16]). L'autisme est une maladie hétérogène plus justement nommée comme trouble du spectre autistique. Les patients atteints d'un trouble autistique présentent divers symptômes

déficitaires parmi les trois catégories suivantes : altération qualitative des interactions sociales ; altération qualitative de la communication ; et caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités [17]. De plus, l'autisme est souvent associé à divers troubles tels un retard mental, une hyperactivité, un déficit attentionnel, des atteintes motrices, un trouble du sommeil, etc. [17, 18]. L'autisme est une maladie sévère touchant de 0,04 à 1 % de la population [19]. Malgré sa prévalence relativement faible, l'autisme a un profond impact sur la famille, tant au point de vue émotionnel qu'économique. Son évolution chronique et les troubles associés en font une maladie des plus handicapantes.

En mettant en lien les déficits de communication et d'interaction sociale et les différents troubles associés à l'autisme, il n'est pas surprenant que la littérature rapporte une prévalence de blessures environ deux fois plus élevée chez les personnes qui souffrent d'autisme [19]. De plus, plusieurs études rapportent un taux élevé d'automutilation dans cette population [20]. Les comportements à risque mêlés à une diminution de la communication des plaintes douloureuses soulèvent des questions quant à l'origine des changements de perception de la douleur dans l'autisme. Est-ce que l'indifférence à la douleur démontrée par les patients découle d'un différent mode d'expression de la douleur ou est-ce qu'elle découle d'une réelle altération dans le traitement des signaux nociceptifs ? Cette question demeure encore aujourd'hui en suspens.

L'association entre douleur et autisme a fait l'objet de quelques études expérimentales et cliniques. Certaines observations cliniques suggèrent une réelle analgésie dans l'autisme : absence de réflexe nociceptif, absence de protection des zones cutanées douloureuses et/ou absence de l'adoption de positions antalgiques [21]. Malgré ces observations cliniques, les études expérimentales (qui sont peu nombreuses) ne pointent pas vers une hypoalgésie intrinsèque mais plutôt vers un mode différent d'expression de la douleur. Quelques études expérimentales rapportent toutefois une diminution de la réactivité de la douleur dans l'autisme [21-24]. En revanche, ces études se sont basées uniquement sur les impressions des parents d'enfants autistes, alors que la littérature démontre bien que les parents (en général) sous-estiment la douleur de leur enfant [25]. Ainsi, la mesure de la réactivité à la douleur dans l'autisme semble être très influencée par l'observateur, ce qui peut causer des biais dans l'évaluation de la douleur. Afin de mieux saisir la variabilité des scores de douleur lorsque ceux-ci sont hétéro-rapportés, une étude a récemment comparé la réactivité à la douleur chez les patients atteints d'autisme en se fiant sur l'évaluation de trois observateurs différents : parents, médecins et infirmières [24]. Ces observateurs ont noté des réactions normales, d'hypoalgésie

et d'hyperalgésie chez les patients atteints d'autisme, ce qui démontre bien la variabilité des scores de douleur obtenus entre observateurs externes. Notons toutefois que des réactions faciales douloureuses ont déjà été observées lors de ponction veineuse chez des enfants atteints d'autisme – réaction comparable à celles d'enfants du même âge [26]. Il est clair qu'il nous faut plus de recherche, méthodologiquement solide, avant de saisir l'étendue des altérations douloureuses chez les patients atteints d'autisme.

Tout comme plusieurs troubles du développement à étiologie multifactorielle, plusieurs molécules neurochimiques ont été associées à l'autisme. Sans dresser une liste exhaustive, l'hypothèse la plus étayée jusqu'à présent est celle d'un changement au niveau sérotoninergique [15]. Malheureusement, le rôle de la sérotonine dans le vécu douloureux des personnes atteintes d'autisme n'a pas encore été étudié. Les études expérimentales publiées jusqu'à ce jour se sont plutôt concentrées sur le rôle de la β -endorphine. Ainsi, les chercheurs ont démontré une augmentation de ce taux par rapport à la normale [24]. Malheureusement, un taux de β -endorphine élevé suite à une situation douloureuse n'est pas facile à interpréter. Pareille élévation peut dénoter une hypoalgésie franche, tout comme elle peut dénoter la présence d'un simple stress. De plus, il est sage de noter que les évidences confirmant la présence d'un dysfonctionnement opioïdérique dans l'autisme demeurent encore faibles [15]. D'autres recherches dans ce domaine sont nécessaires.

En guise de conclusion sommaire, précisons qu'il n'y a pas d'absolu dans nos connaissances actuelles concernant la douleur et l'autisme. Plusieurs composantes neurochimiques mises en cause dans l'autisme sont aussi impliquées dans les mécanismes de contrôle de la douleur. Comme le spectre autistique varie énormément d'un patient à un autre, il ne fait pas de doute que les dérèglements neurobiologiques propres à chacun peuvent mener à des situations d'hypoalgésie mais aussi à des situations d'hyperalgésie. Les déficits cognitifs et plus particulièrement les déficits communicationnels de l'autisme ajoutent une grande complexité à la mesure de la douleur dans cette population. Il est impératif d'en tenir compte lors de l'évaluation des patients atteints d'autisme et de possiblement remettre en cause les caractéristiques associées au diagnostic de l'autisme dans le DSM IV-TR [1] puisque cet ouvrage de référence cite bel et bien l'hypoalgésie comme étant un des symptômes sensoriels associés. À titre d'exemple, notons que les comportements d'automutilation observés chez certains patients atteints d'un trouble autistique peuvent avoir comme origine une douleur qui n'a pas été correctement détectée et donc qui n'est pas soulagée, plutôt qu'une véritable hypoalgésie endogène.

Troubles anxieux

Au cours des dernières années, l'influence de l'anxiété sur la perception de la douleur a été abondamment étudiée, et il est aujourd'hui admis que l'anxiété est un des facteurs psychologiques contribuant le plus à l'expérience douloureuse [27]. Cette association entre anxiété et douleur est corroborée par de nombreuses études psychophysiques qui montrent qu'un niveau élevé d'anxiété augmente la perception de douleur, diminue le seuil de perception de douleur et diminue le seuil de tolérance à la douleur [27]. Si un nombre appréciable d'études expérimentales ont été publiées concernant le lien entre douleur et trait anxieux, force est de constater que très peu d'études de ce type se sont penchées sur le lien entre la douleur et les troubles anxieux (TA), tels que le trouble d'anxiété généralisée (TAG) et le trouble panique (TP). De fait, la majorité des études réalisées chez les patients souffrant de TA (et non sur l'anxiété comme symptôme plus général) sont des études de nature épidémiologique. De telles études appuient l'existence d'un lien entre les TA et la douleur, en montrant, par exemple, que la prévalence des TA est plus élevée chez les gens souffrant de douleur chronique que chez la population générale [28]. Il apparaît même que cette relation soit plus forte pour les TAG que pour les autres types de TA [29].

Les études transversales corrélationnelles apportent certes des informations intéressantes sur le lien unissant différents facteurs de risques, mais ne permettent pas de déterminer quelle est la nature ou la direction de la relation unissant ceux-ci. Ainsi, il demeure difficile de déterminer si c'est le TA qui prédispose à la douleur ou si c'est la douleur qui prédispose au TA. Bien que l'influence soit probablement bidirectionnelle, il semble que ce soit ici davantage la première hypothèse qu'il faille retenir. Par exemple, une étude rétrospective de Knaster *et al.* [30] a permis de montrer que, chez plus de 75 % des individus, le diagnostic de TA précédait l'apparition de douleurs. De façon similaire, Shaw *et al.* [31] ont observé que les hommes consultant pour un premier épisode de lombalgie avaient 2,45 fois plus de risque de voir leur douleur se chroniquer si ces derniers avaient déjà reçu un diagnostic de TAG par le passé. Notons enfin que cette relation entre TA et douleur n'est pas sans conséquence. Selon un sondage réalisé auprès de psychiatres pratiquant dans différents coins du monde, la douleur serait un des symptômes les plus difficiles à traiter chez les personnes ayant reçu un diagnostic de TAG [32]. Cette problématique fait en sorte que les coûts médicaux liés au traitement des personnes souffrant d'un TAG avec douleur sont significativement plus élevés que les coûts liés au traitement de personnes souffrant d'un TAG sans douleur [33].

Nous venons de voir que l'association entre douleur et TA est bien documentée d'un point de vue épidémiologique. Mais qu'en est-il des

données provenant des études expérimentales ? Tel que mentionné précédemment, beaucoup moins d'études de ce type ont été réalisées et les résultats découlant de ces études restent beaucoup moins probants. Parmi les recherches expérimentales publiées, citons deux études réalisées au cours des années 1980 au terme desquelles les chercheurs ont noté qu'il n'existait pas de différence au niveau du seuil de douleur électrique entre les participants souffrant de TA (TP, agoraphobie, TAG) et les participants sains [34, 35]. L'absence de différence pour les seuils de douleur n'est pas seulement présente pour les stimulations électriques. Une étude de Lautenbacher *et al.* [36] confirme qu'il n'y a pas non plus de différence pour ce qui est des seuils de douleur mécanique et thermique (chaud et froid) entre un groupe de participants sains et un groupe de participants ayant reçu un diagnostic de trouble panique. Fait intéressant, les chercheurs ont noté la présence de très faibles associations entre les seuils de douleur et les mesures de douleur clinique (nombre de sites douloureux, intensité et aspect désagréable de la douleur au cours des six derniers mois), suggérant que les seuils de douleur constituent probablement des témoins imparfaits des changements pathologiques survenant chez les patients souffrant de douleur et d'anxiété.

Si l'étude des seuils de douleur ne réussit pas à apporter de réponses satisfaisantes, comment alors expliquer la plus grande prévalence de douleur chez les personnes souffrant de troubles anxieux ? La réponse se trouve peut-être dans le modèle de maintenance mutuelle avancé par Sharp *et al.* [37] qui propose que les troubles anxieux et la douleur chronique partagent des composantes pathologiques communes qui favoriseraient le maintien des symptômes. Ces composantes incluraient, par exemple, l'évitement, la diminution du niveau d'activité et la tendance à se remémorer les événements passés. Ainsi, les personnes souffrant d'un trouble anxieux rapporteraient plus souvent de la douleur, non pas parce qu'elles ont des seuils de douleur plus bas, mais parce qu'elles ont tendance à avoir un comportement plus centré sur la douleur. Cette attitude ferait en sorte que les personnes anxieuses soient davantage prédisposées à développer une douleur chronique ou même peut-être à rapporter de la douleur lorsqu'elles consultent leur médecin ou lorsqu'elles sont interrogées dans le cadre d'une étude épidémiologique. Autrement dit, la différence résiderait beaucoup plus au niveau des processus psychologiques qu'au niveau des seuils d'activation des nocicepteurs.

Dépression

Un nombre important de patients souffrant de douleur chronique souffrent aussi de dépression. Bien que les chiffres portant sur l'incidence de la dépression puissent varier sensiblement selon les études,

on estime généralement que la dépression est deux fois plus fréquente chez les patients souffrant de douleur chronique que dans la population générale [38].

Les études épidémiologiques montrent qu'il existe un lien très étroit entre la douleur et la dépression, cette dernière pouvant être à la fois une conséquence et une cause de la douleur. Contrairement à l'anxiété, il semble que la dépression survient généralement après l'apparition de la douleur, faisant dire à certains que la dépression serait davantage une conséquence de la douleur chronique qu'un facteur prédisposant à sa survenue. Il importe toutefois de faire preuve de prudence en se rappelant qu'une association entre deux facteurs ne permet pas d'établir une relation de causalité, et ce, même si un facteur survient avant un autre.

Aux yeux des neurophysiologistes, la relation entre douleur et dépression n'est pas surprenante. Plusieurs neurotransmetteurs (exemples : sérotonine, dopamine) et structures du système nerveux (exemples : cortex cingulé antérieur, amygdale, tronc cérébral) sont en effet connus pour jouer un rôle au niveau de l'humeur et de la douleur, donnant ainsi une plausibilité biologique à la comorbidité douleur et dépression. Il n'est pas étonnant non plus de constater que plusieurs approches thérapeutiques originellement destinées à soulager les symptômes dépressifs (exemples : antidépresseurs, psychothérapie) sont maintenant aussi connues pour avoir un impact positif sur la douleur. Selon certains chercheurs, l'impact de la dépression sur la douleur pourrait s'expliquer par l'intermédiaire des attentes qu'entretiennent les patients à l'égard de leur traitement ou de leur condition. Ainsi, pour la même condition, un patient déprimé pourrait entretenir des attentes de douleur plus élevées qu'un patient ne souffrant pas de dépression, ce qui permet de mieux comprendre pourquoi le premier ressent plus de douleur que le second. Une telle hypothèse a d'ailleurs été confirmée par Sullivan *et al.* [39] lorsqu'ils ont publié des résultats démontrant que les attentes expliquent le lien entre dépression et douleur. On le sait aujourd'hui, les attentes jouent un rôle important dans la perception de la douleur [40]. En influençant négativement les attentes des individus à l'égard de leur condition et des traitements qu'ils reçoivent, les pensées dépressives viendraient augmenter la perception de la douleur et diminuer l'efficacité des approches analgésiques.

De façon étonnante, la relation tant de fois observée entre douleur et dépression semble, encore une fois, ne pas passer le test des études expérimentales/psychophysiques. Au contraire, nombre d'études ont montré que les patients souffrant de dépression voient leur seuil de douleur augmenté [41], suggérant que les patients déprimés sont davantage hypoalgésiques qu'hyperalgésiques. Une explication possible à cette situation paradoxale nous provient des travaux de Hall et Stride

qui proposaient, dès les années 1950, que l'augmentation des seuils de douleur chez les personnes souffrant de dépression pourrait être attribuable au fait que la dépression est associée à un état général de non-réponse et/ou entraîne une indifférence affective aux stimulations artificielles qui ne sont pas liées à des menaces véritables [42]. Permettant de soutenir cette dernière hypothèse, Bär *et al.* [43] ont montré que les changements de seuil de douleur chez les personnes souffrant de dépression dépendent de la modalité de la stimulation. Plus spécifiquement, les auteurs rapportent une augmentation des seuils de douleur (hypoalgésie) lors des stimulations thermiques et électriques appliquées au niveau de la peau et une diminution des seuils de douleur (hyperalgésie) lorsque la douleur est induite par l'entremise d'un garrot (douleur ischémique). De tels résultats permettent de mieux comprendre comment la dépression (et possiblement les autres conditions psychiatriques) peuvent affecter la perception de la douleur, tout en faisant ressortir l'importance que jouent l'interprétation et le discours cognitif dans la problématique douloureuse.

Troubles somatoformes

La caractéristique commune aux troubles somatoformes est la présence de symptômes physiques faisant évoquer une affection médicale générale, mais qui ne peuvent s'expliquer par une telle affection. Ils se distinguent du cadre des facteurs psychologiques influençant la pathologie par le fait qu'aucune affection médicale générale ne peut être diagnostiquée pour rendre compte des symptômes physiques. La présence de douleur inexplicable d'un point de vue organique est centrale à la définition des troubles somatoformes (du moins pour ce qui est de la somatisation). Il n'est donc pas surprenant que les troubles somatoformes soient associés à la présence et au développement de la douleur chronique [44], puisque l'organicité de celle-ci est souvent difficile à prouver. La question que l'on doit se poser dans ce contexte n'est pas si les troubles somatoformes sont associés à la présence de douleur (puisque'il en va de soi) mais bien si le diagnostic d'un trouble somatoforme est valide. Cette formulation du problème découle du fait que, dans bien des cas, l'origine des affections douloureuses échappe à l'arsenal diagnostique disponible dans le cabinet du médecin généraliste. En fait, à défaut d'avoir accès aux outils de pointe disponibles presque uniquement en laboratoire de recherche, les signes pouvant indiquer une réelle étiologie biologique à la douleur demeurent souvent invisibles. Si tel est le cas, différencier une affection douloureuse d'un trouble somatoforme relève presque du miracle. Qui plus est, le lien entre lésion tissulaire (lorsque celle-ci est effectivement

observable) et douleur n'est pas toujours évident. Ainsi, apposer un diagnostic de désordre somatoforme demeure, encore aujourd'hui, un geste teinté de subjectivité, exigeant un grand degré de professionnalisme et nécessitant une bonne compréhension des syndromes douloureux. Précisons que si ces deux derniers attributs ne sont pas réunis chez le professionnel de la santé, le diagnostic différentiel en souffrira (sans parler du patient !). Il importe de noter qu'aujourd'hui, très peu de cliniciens demeurent prisonniers de la conception dualiste classique du corps et de l'esprit (voir Damasio [45] pour l'élaboration d'une exégèse sur la dualité cartésienne et ses conséquences pour la médecine moderne). Plutôt, les professionnels de la santé conçoivent la douleur chronique comme le résultat des interactions, souvent complexes, entre les aspects psychologiques et physiologiques. Cette conception, moins dogmatique, se reflète même dans l'évolution des critères diagnostiques du DSM IV-TR [1] pour le trouble douloureux, qui permettent maintenant au thérapeute de choisir entre le trouble douloureux associé aux facteurs psychologiques et le trouble douloureux associé à la fois aux facteurs psychologiques et aux affections médicales générales.

Désordres de personnalité

Selon le DSM IV-TR, les troubles de personnalité désignent des anomalies interrelationnelles, sentimentales et cognitives qui entraînent de la souffrance ou bien des perturbations significatives dans le fonctionnement social. La caractéristique essentielle d'un trouble de la personnalité est d'être une modalité durable de l'expérience vécue et des conduites qui dévient notablement de ce qui est attendu dans la culture de l'individu et qui se manifeste dans au moins deux des domaines suivants : la cognition, l'affectivité, le fonctionnement interpersonnel ou le contrôle des impulsions. Les désordres de personnalité se développent durant l'enfance et l'adolescence et se cristallisent au début de l'âge adulte (typiquement dans la jeune vingtaine). Dans bien des cas, ces désordres précèdent l'apparition des affections douloureuses (aiguës ou chroniques). Parmi les patients souffrant de douleur chronique, la prévalence des désordres de personnalité varie de 31 à 81 % selon les sources. Cette proportion est largement supérieure à ce que l'on retrouve auprès de la population normale (qui ne dépasse guère 8 %) [46]. Malheureusement, les études s'étant penchées sur le trouble de personnalité le plus susceptible de mener à une affection douloureuse n'offrent aucune conclusion claire. Les personnalités histrionique, dépendante, paranoïaque, et *borderline* (personnalité limite) ont toutes été décrites comme étant le trouble de la personnalité le plus fréquemment associé à une comorbidité douloureuse. Ce manque

de consensus découle, en partie, des variations méthodologiques entre les études, notamment dans la façon de diagnostiquer la personnalité (soit par l'entremise d'entrevues structurées, soit par l'entremise de questionnaires multidimensionnels). Toutefois, ce résultat reflète aussi une réelle hétérogénéité dans la distribution des troubles de la personnalité parmi les patients souffrant de douleur. Ainsi, bien que les troubles de la personnalité soient plus fréquents auprès des patients souffrant de douleur qu'auprès de la population générale, on sait aujourd'hui qu'il n'y a pas de personnalité spécifiquement liée au développement de la douleur chronique. En d'autres termes, la variabilité interindividuelle dans les profils de personnalités est équivalente entre les groupes de patients atteints de douleur et les sujets normaux. Il n'y a donc pas de personnalité « pro algésique ». Malgré tout, il faut préciser qu'il existe bel et bien des facteurs de risque au développement de la douleur chronique. Ainsi, il semblerait que les patients qui finissent par développer de la douleur chronique ont déjà des caractéristiques sous-cliniques s'apparentant à un désordre de personnalité et que ces caractéristiques deviennent pathologiques lors d'un stress aigu – tel la douleur. Les caractéristiques ou traits de personnalité les plus fréquemment associés à la douleur chronique sont ceux dénotant une propension à exprimer la peur/l'anxiété (exemples : traits névrotiques, paranoïdes, dépendants et passifs/agressifs) et ceux dénotant une propension à manifester un haut degré d'émotivité et de dramatisation (exemples : traits histrioniques, narcissiques et *borderlines*). L'idée selon laquelle un simple trait de personnalité (plus ou moins adapté) peut devenir franchement pathologique suite à une douleur persistante est une des abstractions clés du modèle stress-diathèse de la douleur chronique [46]. Selon ce modèle, la présence d'une prédisposition d'ordre biologique ou psychologique amplifie la vulnérabilité au stress environnemental. L'interaction entre cette vulnérabilité (exemple : un trait de personnalité mésadapté) et le facteur stressant (exemple : la douleur) détermine l'apparition d'un trouble de la personnalité tel que défini par l'Axe-II du DSM IV-TR. Bien qu'à l'origine le modèle stress-diathèse ait été conçu pour expliquer le développement de la schizophrénie, il a été modifié par Weisberg et Keefe à la fin des années 1990 afin d'expliquer comment un trouble de la personnalité peut émerger d'une douleur chronique réfractaire [47]. Notons toutefois que le modèle stress-diathèse n'est plus, aujourd'hui, perçu comme un modèle strictement linéaire, mais plutôt comme un modèle aux répercussions réciproques. Ainsi, un stress aigu peut faire décompenser une vulnérabilité sous-jacente (ou la forme fruste d'un désordre ou syndrome) en pathologie franche, mais la présence d'une vulnérabilité sous-jacente peut aussi encourager l'apparition d'un stress aigu. En conceptualisant les troubles de la personnalité de

cette façon, les cliniciens sont moins tentés d'attribuer la source d'un désordre de conduite au patient, mais plutôt à une interaction entre le patient et son milieu.

Conclusion

Comme nous venons de le voir, le lien entre santé mentale et douleur est bien apprécié en clinique (tant en psychiatrie qu'en clinique de douleur), mais demeure encore mal compris d'un point de vue neurobiologique. Il en résulte une mauvaise compréhension de la trajectoire développementale de la douleur parmi la population psychiatrique et une augmentation des coûts due à la mauvaise prise en charge de la problématique douloureuse. Or, la vulnérabilité des patients psychiatriques exige que nous demeurions particulièrement attentifs à la présence de douleur parmi cette population fragile. Dès l'instant où une affection douloureuse passera inaperçue, ou pire, inappréciée, elle interfèrera avec la réadaptation des patients, elle maintiendra les patients dans un cercle vicieux où psychopathologie et douleur s'entretiennent, et elle nuira à l'alliance thérapeutique. Une meilleure compréhension des mécanismes neurobiologiques unissant la psychologie et la douleur devrait nous permettre de mieux apprécier la souffrance bien réelle de nos patients et de mieux les aider. Bien que les dernières années aient été fructueuses pour ce qui est de la recherche dans ce domaine, certaines questions demeurent encore sans réponse. Ainsi, nous ignorons encore souvent la nature exacte des relations causales unissant psychopathologie et douleur. De plus, nous ignorons comment l'ensemble des facteurs de risque (facteurs génétiques, environnementaux, cognitifs, affectifs, etc.) prédisposent à la douleur et à la psychopathologie. Finalement, sans une meilleure compréhension du traitement de l'information douloureuse dans le SNC (moelle et cortex), il sera très difficile de comprendre pourquoi la perception de la douleur peut être si dramatiquement altérée dans cette population. Les avancées de recherche anticipées dans les années à venir devraient nous permettre de répondre à ces questions.

Références

1. Association AP (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, Washington DC
2. Bleuler E (1911) Textbook of psychiatry. Dover publications, New York
3. Kraepelin E (1919) Dementia Praecox and paraphrenia. Livingston, Edinburgh
4. Bonnot O, Anderson G, Cohen D *et al.* (2009) Are patients with schizophrenia insensitive to pain? A reconsideration of the question. Clin J Pain 25: 244-52

5. Dworkin RH, Crawford CW, Lipsitz JD *et al.* (1993) Affective deficits and pain insensitivity in schizophrenia. *Motiv Emotion* 17: 32
6. Kapur S (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 13-23
7. Martins MJ, Moura BL, Martins IP *et al.* (2011) Sensitivity to expressions of pain in schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 189: 180-4
8. Girard M, Plansont B, Bonnabau H, Malauzat D (2011) Experimental pain hypersensitivity in schizophrenic patients. *Clin J Pain* 27: 790-5
9. Lautenbacher S, Krieg J (1994) Pain perception in psychiatric disorders: a review of the literature. *J Psychiatr Res* 28: 109-22
10. Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M (2007) Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 78: 1-39
11. Potvin S, Grignon S, Marchand S (2009) Human evidence of a supra-spinal modulating role of dopamine on pain perception. *Synapse* 63: 390-402
12. Potvin S, Stip E, Tempier A *et al.* (2008) Pain perception in schizophrenia: no changes in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) but a lack of pain sensitization. *J Psychiatr Res* 42: 1010-6
13. Lévesque M, Lalonde P, Stip E *et al.* (2011) Lack of pain sensitization in schizophrenia is related to differences in supra-spinal but not spinal pain processing. *J Pain* 12: 1
14. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW (2008) Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci* 31: 137-45
15. Lam KS, Aman MG, Arnold LE (2006) Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. *Res Dev Disabil* 27: 254-89
16. Mana S, Paillere Martinot ML, Martinot JL (2010) Brain imaging findings in children and adolescents with mental disorders: a cross-sectional review. *Eur Psychiatry* 25: 345-54
17. Spitzer R, Gibbon M, Skodol A (2000) Trouble autistique. In: Association AP (ed) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Washington DC, 81-8
18. Volkmar FR, Lord C, Bailey A *et al.* (2004) Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 45: 135-70
19. Chakrabarti S, Fombonne E (2001) Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA* 285: 3093-9
20. Sandman CA, Datta PC, Barron J *et al.* (1983) Naloxone attenuates self-abusive behavior in developmentally disabled clients. *Appl Res Ment Retard* 4: 5-11
21. Tordjman S, Antoine C, Cohen DJ *et al.* (1999) Étude des conduites autoagressives, de la réactivité à la douleur et de leurs interactions chez les enfants autistes. *L'Encéphale* 25: 122-34
22. Klintwall L, Holm A, Eriksson M *et al.* (2011) Sensory abnormalities in autism. A brief report. *Res Dev Disabil* 32: 795-800
23. Militerni R, Bravaccio C, Falco C *et al.* (2000) Pain reactivity in children with autistic disorder. *J Headache Pain* 1: 4
24. Tordjman S, Anderson GM, Botbol M *et al.* (2009) Pain reactivity and plasma beta-endorphin in children and adolescents with autistic disorder. *PLoS One* 4: e5289
25. Chambers CT, Reid GJ, Craig KD *et al.* (1998) Agreement between child and parent reports of pain. *Clin J Pain* 14: 336-42

26. Messmer RL, Nader R, Craig KD (2008) Brief report: judging pain intensity in children with autism undergoing venepuncture: the influence of facial activity. *J Autism Dev Disord* 38: 1391-4
27. Tang J, Gibson SJ (2005) A psychophysical evaluation of the relationship between trait anxiety, pain perception, and induced state anxiety. *J Pain* 6: 612-9
28. Asmundson GJ, Jacobson SJ, Allardings MD, Norton GR (1996) Social phobia in disabled workers with chronic musculoskeletal pain. *Behav Res Ther* 34: 939-43
29. Beesdo K, Hoyer J, Jacobi F *et al.* (2009) Association between generalized anxiety levels and pain in a community sample: evidence for diagnostic specificity. *J Anxiety Disord* 23: 684-93
30. Knaster P, Karlsson H, Estlander AM, Kalso E (2012) Psychiatric disorders as assessed with SCID in chronic pain patients: the anxiety disorders precede the onset of pain. *Gen Hosp Psychiatry* 34: 46-52
31. Shaw WS, Means-Christensen AJ, Slater MA *et al.* (2010) Psychiatric disorders and risk of transition to chronicity in men with first onset low back pain. *Pain Med* 11: 1391-400
32. Baldwin DS, Allgulander C, Bandelow B *et al.* (2011) An international survey of reported prescribing practice in the treatment of patients with generalised anxiety disorder. *World J Biol Psychiatry*. Epub ahead of print
33. Zhu B, Zhao Z, Ye W *et al.* (2009) The cost of comorbid depression and pain for individuals diagnosed with generalized anxiety disorder. *J Nerv Ment Dis* 197: 136-9
34. Roy-Byrne P, Uhde TW, Post RM *et al.* (1985) Normal pain sensitivity in patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 14: 77-84
35. Kopp M, Gruzelier J (1989) Electrodermally differentiated subgroups of anxiety patients and controls. II: Relationships with auditory, somatosensory and pain thresholds, agoraphobic fear, depression and cerebral laterality. *Int J Psychophysiol* 7: 65-75
36. Lautenbacher S, Sernal J, Schreiber W, Krieg JC (1999) Relationship between clinical pain complaints and pain sensitivity in patients with depression and panic disorder. *Psychosom Med* 61: 822-7
37. Sharp TJ, Harvey AG (2001) Chronic pain and posttraumatic stress disorder: mutual maintenance? *Clin Psychol Rev* 21: 857-77
38. Large R, New F, Strong J, Unruh A (2002) Chronic pain and psychiatric problems. In: Strong J, Unruh A, Wright A, Baxter G (eds) *Pain: A Textbook for Therapist*. Churchill Livingstone, Toronto, 425-42
39. Sullivan MJ, Rodgers WM, Kirsch I (2001) Catastrophizing, depression and expectancies for pain and emotional distress. *Pain* 91: 147-54
40. Wager TD, Scott DJ, Zubieta JK (2007) Placebo effects on human mu-opioid activity during pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 11056-61
41. Schwier C, Kliem A, Boettger MK, Bar KJ (2010) Increased cold-pain thresholds in major depression. *J Pain* 11: 287-90
42. Hall KR, Stride E (1954) The varying response to pain in psychiatric disorders: a study in abnormal psychology. *Br J Med Psychol* 27: 48-60
43. Bär KJ, Brehm S, Boettger MK *et al.* (2005) Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain* 117: 97-103
44. Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ (2002) Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosom Med* 64: 773-86

45. Damasio AR (1995) *L'Erreur de Descartes: la raison des émotions*. Odile Jacob, Paris
46. Weisberg JN (2000) Personality and personality disorders in chronic pain. *Curr Rev Pain* 4: 60-70
47. Weisberg J, Keefe F (1997) Personality disorders in the chronic pain population: Basic concepts, empirical findings, and clinical implications. *J Pain* 6: 9

Mosaïque épidémiologique de la douleur chronique en santé mentale : l'exemple de la dépression

A. Vanasse, M. Courteau, J. Courteau, N. Carrier

Introduction

L'étude de la cooccurrence de deux maladies fréquentes comme la dépression et la douleur chronique, ainsi que des liens qui les caractérisent, représente un défi en soi. Plusieurs chapitres de ce livre mettent en évidence les connaissances existantes des liens entre ces deux problèmes de santé, aux niveaux fondamental et clinique, mais qu'en est-il du point de vue épidémiologique ? On doit d'emblée préciser qu'il n'existe pas d'indicateur valide permettant de mesurer avec précision cette cooccurrence dans des banques de données populationnelles. Il peut ainsi être difficile de répondre à des questions d'ordre épidémiologique telles que : peut-on identifier les individus les plus susceptibles de présenter une cooccurrence de ces deux problèmes de santé ? Dans quelles situations la douleur précède-t-elle la dépression et vice versa ? En effet, très peu d'études nous permettent de répondre directement à ces questions. Après une recension des écrits, nous présenterons les résultats d'une analyse secondaire d'une enquête de santé canadienne qui dressera le portrait de la situation au Canada et identifiera les facteurs de risque de la cooccurrence de la douleur chronique et de la dépression. Enfin, une analyse secondaire de données administratives longitudinales complètera ce tableau et explorera la dynamique temporelle existante entre ces deux entités cliniques.

Recension des écrits

La recension des écrits nous donne un bon aperçu des connaissances épidémiologiques existantes sur la cooccurrence de la douleur chronique et de la dépression. Le portrait épidémiologique s'avère cependant relativement imprécis en raison de l'hétérogénéité des syndromes cliniques menant au diagnostic d'une douleur chronique ou d'une dépression,

ce qui rend d'autant plus complexe l'interprétation des données épidémiologiques. Dans cette section, nous ferons un bref rappel de l'épidémiologie de la dépression et de la douleur chronique en tant qu'entités cliniques séparées. Par la suite, nous aborderons plus spécifiquement le concept de la cooccurrence de ces diagnostics, de même que des variantes temporelles qui y sont associées, soit la dépression comme antécédent ou comme conséquence de la douleur chronique. La recension des écrits a été effectuée entre 1996 et 2011 à l'aide de la base de données bibliographique PubMed, en utilisant les mots clés suivants : « *depression* » ou « *mood disorders* » ou « *mental disorders* » ET « *pain* » ou « *chronic pain* » ou « *back pain* » ou « *migraine* » ou « *arthritis* ». Ces mots clés ont également été utilisés avec le moteur de recherche Google Scholar. Les articles traitant d'épidémiologie, de santé publique ainsi que les études cliniques ont été retenus. Les articles de revues ont été consultés en premier lieu, et plusieurs références secondaires ont été incluses dans la recension. Les sites de Statistique Canada, de Santé Canada et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont également été consultés.

Dépression

Selon l'OMS, la dépression est un trouble mental commun qui se présente avec une humeur dépressive, une perte d'intérêt ou de plaisir, un sentiment de culpabilité et une mauvaise estime personnelle, des troubles du sommeil et de l'appétit, une perte d'énergie et de concentration. Ces problèmes peuvent devenir récurrents ou chroniques, et mener l'individu à une incapacité de fonctionnement dans la vie de tous les jours. La dépression peut ultimement mener au suicide, une fatalité tragique associée à la perte de près de 850 000 vies chaque année dans le monde. La dépression majeure avait été classée parmi les quatre maladies les plus invalidantes du *Global burden of disease* en 2001 [1]. D'après l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) (cycle 1.2) sur la santé mentale et le bien-être de 2002 de Statistique Canada, près de 5 % de la population canadienne âgée de 15 ans et plus ont déclaré présenter des symptômes correspondant aux critères d'une dépression majeure [2].

Douleur chronique

L'Association internationale pour l'étude de la douleur (*International Association for the Study of Pain : IASP*) définit la douleur chronique comme étant une douleur qui persiste au-delà de trois

mois en l'absence d'une lésion tissulaire [3], et n'est pas associée à la protection de l'organisme, contrairement à la douleur aiguë. La douleur chronique est reconnue comme une pathologie par l'OMS [4]. Les maladies associées à une douleur chronique comprennent notamment l'arthrose, l'arthrite ou le rhumatisme, la lombalgie chronique, la fibromyalgie, la migraine et le syndrome du côlon irritable. Selon les études populationnelles, la prévalence des maladies associées à une douleur chronique varie entre 20 % et 47 % [5, 6]. Au Canada, la prévalence de la douleur chronique, basée sur des données publiques de l'ESCC cycle 3.1 de 2006, est évaluée à 40 % avec une prédominance chez les femmes et les personnes âgées [7]. Aux États-Unis, le nombre de personnes souffrant de douleur chronique est évalué à 50 millions, et est en tête de liste des causes d'invalidité [8].

Cooccurrence de la douleur chronique et de la dépression

Une détresse psychologique s'ajoute couramment à la douleur chronique et le plus souvent il s'agit d'une dépression [9]. Dans la littérature, il est démontré que la prévalence de douleurs chroniques est plus élevée chez les patients dépressifs, et que la prévalence de la dépression est plus élevée chez ceux qui souffrent de douleurs chroniques, comparativement à la population générale. En fait, il est aujourd'hui bien établi qu'un lien épidémiologique important existe entre la dépression et la douleur chronique [10-15], et que la dépression est la comorbidité la plus fréquente chez les patients atteints de maladies associées à de la douleur chronique [16, 17]. Des études sur la prévalence ont montré que 18 à 56 % des patients souffrant de douleurs chroniques étaient également atteints de dépression, et que la dépression majeure atteindrait entre 9 et 20 % de cette population [9, 18]. Par exemple, une enquête menée en 2003 sur près de 20 000 sujets provenant de cinq pays européens a rapporté que 16,5 % de la population totale présentait au moins un symptôme dépressif, que 4 % des sujets remplissaient tous les critères d'un diagnostic de dépression majeure, et que dans la population totale, 17 % souffraient de douleur chronique. Parmi les sujets qui présentaient au moins un symptôme dépressif, l'occurrence de douleur chronique était de 28 %, tandis que parmi ceux qui avaient un diagnostic de dépression majeure, l'occurrence de douleur chronique s'élevait à 43 % [19]. Une forte association entre la douleur et la dépression a également été observée dans une étude canadienne basée sur l'ESCC cycle 1.1 de 2001 [20], de même que dans une autre étude européenne, où 50 % de la population ayant des épisodes de dépression majeure se plaignait également de symptômes de douleur [21].

De plus en plus d'études montrent un taux de cooccurrence de douleurs chroniques et de dépression plus élevée chez les femmes que chez les hommes [15, 22, 23]. La prévalence de la dépression chez les femmes est en fait presque deux fois plus élevée, principalement chez celles qui souffrent de fibromyalgie [15]. D'autres études montrent aussi que les patients atteints de dépression et de douleur chronique sont non seulement en majorité des femmes, mais sont aussi des patients plus âgés, employés à temps partiel ou à plus faibles revenus, et ayant un niveau d'éducation moins élevé par rapport aux patients dépressifs sans douleur chronique [18, 24]. Les maux de dos, la migraine et l'arthrite sont les conditions de douleur chronique les plus souvent associées à un mauvais état de santé générale, à de l'absentéisme au travail, à des conséquences économiques ainsi qu'à une comorbidité psychiatrique [13, 25].

On estime que les personnes souffrant de douleur chronique sont trois fois plus à risque de développer des symptômes psychiatriques (principalement l'anxiété et la dépression), et les personnes dépressives sont trois fois plus à risque de développer de la douleur chronique [26]. La nature complexe de cette relation est plutôt méconnue, mais la douleur et la dépression seraient reliées aux niveaux neurobiologiques, psychologiques et comportementaux ([27, 28] et chapitres 5 et 6 de ce livre), la douleur et la dépression partageant certaines voies biologiques et neurotransmetteurs [9]. Plusieurs concepts ont également été développés pour expliquer la relation douleur-dépression [29].

Dépression comme antécédent ou conséquence de la douleur chronique

La relation entre la douleur chronique et la dépression suscite beaucoup de questions parmi les chercheurs, notamment en ce qui concerne la direction de cette relation : la dépression est-elle un antécédent ou une conséquence de la douleur chronique ? Plusieurs hypothèses ont été avancées sur la chronologie et la relation douleur chronique-dépression, et une importante revue de littérature publiée en 1997 en avait fait ressortir trois hypothèses principales :

- l'antécédent : la dépression précéderait le développement de la douleur ;
- la conséquence : la dépression survient après la douleur ;
- l'hypothèse de la cicatrice (*scar hypothesis*) : lorsque des épisodes de dépression ont précédé l'apparition de la douleur chronique, cela prédisposerait le patient à d'autres épisodes dépressifs suite à la douleur [11].

Malgré les nombreuses études sur cette question, aucune conclusion claire n'a encore émergée quant à la chronologie de la relation douleur chronique-dépression.

Les hypothèses de la conséquence et de la cicatrice ont été souvent appuyées par la littérature [11, 30]. Parmi les études soutenant ces hypothèses, une étude finlandaise publiée en 2011 a montré que les patients souffrant de douleur chronique avaient une comorbidité psychiatrique très importante (plus de 50 %), dont la dépression et l'anxiété, qui figuraient parmi les plus élevées. Chez ces patients, la majorité des troubles anxieux se présentait avant le début de la douleur chronique (77 %) alors que seulement 37 % des cas de dépression survenaient avant la douleur [31].

En revanche, l'hypothèse de l'antécédent est également appuyée par plusieurs études, dont une étude épidémiologique longitudinale canadienne publiée en 2005, qui révélait que l'incidence de la douleur chronique lombaire chez les individus dépressifs était presque trois fois plus élevée que chez les individus non dépressifs, ce qui indiquerait que la dépression majeure augmente le risque de développer une douleur lombaire chronique [32]. Plusieurs autres analyses vont dans le même sens, notamment une analyse basée sur des données américaines publiée en 2004, qui conclut que les troubles dépressifs semblent être un facteur de risque pour l'incidence de douleur lombaire chronique [25].

Impact de la cooccurrence de la douleur chronique et de la dépression

Les conséquences reliées à la douleur chronique sont plus graves chez les personnes souffrant à la fois de douleur chronique et de dépression que chez les personnes souffrant de douleur chronique seulement, et la dépression contribuerait significativement à l'invalidité chez les populations souffrant de ces deux conditions simultanément [29, 33-35]. De même, la sévérité de la détresse psychiatrique chez les personnes dépressives avec douleur chronique est plus marquée que chez les personnes dépressives sans douleur [24]. Quand la douleur est modérée à sévère, qu'elle mène à une détérioration fonctionnelle ou est réfractaire aux traitements, les symptômes de la dépression et ses conséquences s'alourdissent davantage : on observe une diminution de la qualité de vie et de la productivité au travail, ainsi qu'une augmentation notable de l'utilisation des services de santé, même en l'absence de maladie sévère [26, 36]. Lorsque la douleur chronique s'ajoute à une dépression majeure, le fardeau économique pour les

patients, les employeurs, les services de santé et la société en général augmente considérablement. De plus, les patients dépressifs avec douleur chronique consultent moins les spécialistes en santé mentale que les patients dépressifs sans douleur chronique (environ 20 % de moins), mais sont associés à une utilisation plus intensive des services médicaux en général [24]. En outre, les patients souffrant à la fois de douleur chronique et de dépression ne reçoivent généralement pas les traitements spécifiques appropriés à leur condition [37].

Défis associés à la cooccurrence de la douleur chronique et de la dépression

Les traitements de la douleur aident seulement une partie des patients souffrant de douleur chronique [38]. Parmi les patients se présentant en première ligne, la dépression est particulièrement fréquente chez ceux qui souffrent de douleur chronique, ces derniers pouvant représenter jusqu'à 58 % de la clientèle [39, 40]. De plus, jusqu'à 69 % des patients diagnostiqués pour la dépression majeure avaient consulté un médecin d'abord pour leurs symptômes physiques [30, 41]. La somatisation, un phénomène souvent rencontré en première ligne, est un autre facteur contribuant à la non-détection ou même à la négation des facteurs psychologiques associés à la douleur, principalement dans les cultures non occidentales [41]. Pourtant, l'efficacité des traitements des symptômes de la douleur peut être altérée si l'on ne tient pas compte de la détresse psychologique qui accompagne souvent la douleur chronique [36, 41, 42]. Cependant, ces symptômes empêchent souvent de détecter la dépression, de sorte que les praticiens évaluent les symptômes de la douleur en ne disposant pas d'une vue d'ensemble du contexte psychosocial de leurs patients [9, 24].

Inversement, la dépression complique l'évaluation de la douleur, notamment en intensifiant sa perception et en contribuant à l'invalidité du patient [40, 43]. Des études ont montré par exemple que près de 30 % de l'invalidité des patients souffrant de lombalgie dépend de leur niveau de détresse psychologique [44, 45]. La douleur chronique et la dépression sont aussi clairement associées avec une augmentation du risque d'abus de substances et d'alcool [40, 46, 47].

La littérature révèle de surcroît une prévalence élevée de comportements suicidaires chez les patients souffrant de douleur chronique [11, 48-50]. Certaines études ont évalué que le risque de décès par suicide pouvait être le double chez les patients souffrant de douleur chronique, par rapport aux groupes contrôles [49, 51, 52]. Dans l'autre sens, une étude épidémiologique canadienne basée sur l'ESCC

cycle 1.2, publiée en 2008, a démontré que parmi les individus atteints de troubles mentaux, la présence de douleur chronique, plus spécifiquement la migraine et les maux de dos, augmentait significativement la fréquence des pensées suicidaires et des tentatives de suicide [48].

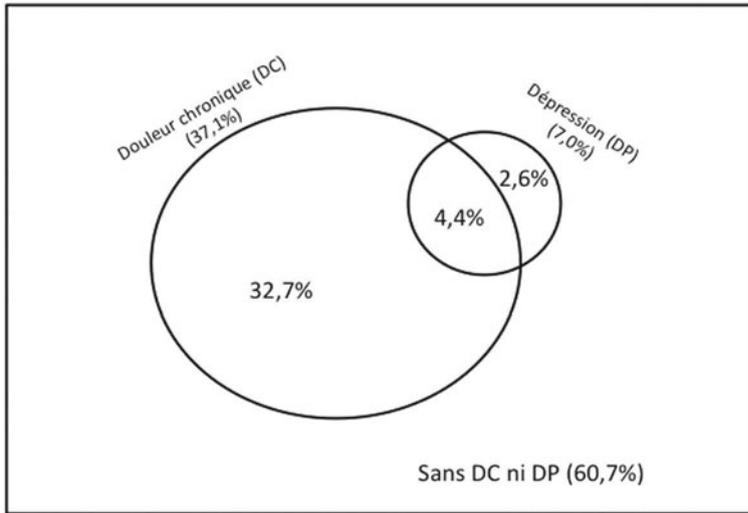
Pour toutes ces raisons, l'évaluation et le traitement des patients souffrant de douleur chronique et de dépression représentent un défi important pour le praticien, qui doit prendre en compte ces considérations dans son approche thérapeutique de la douleur, surtout en ce qui concerne l'abus de substance, l'interaction potentiellement néfaste avec l'alcool, de même que le risque d'autodestruction [53, 54].

Analyses secondaires de données tirées d'enquêtes sur la santé des collectivités canadiennes (ESCC)

Pour étudier l'épidémiologie de la cooccurrence de la dépression et de la douleur chronique, des analyses secondaires basées sur les données d'enquête de santé canadienne nous permettent de préciser le portrait de la situation au Canada et d'en identifier certains facteurs de risque.

Douleur chronique et dépression sont-elles deux conditions dépendantes ?

L'enquête sur la santé des collectivités canadiennes (ESCC) permet de dresser un portrait général sur l'état de santé, l'utilisation des services de santé et les déterminants de la santé de la population canadienne. L'ESCC cycle 4.1 de 2007 a échantillonné plus de 71 000 ménages canadiens, parmi lesquels 65 946 personnes ont accepté de répondre pour un taux de réponse de 91,7 % à l'échelle de la personne. Basé sur les résultats de l'enquête, nous pouvons estimer que 37 % de la population canadienne rapporte une douleur chronique et 7 % une dépression. Si ces deux conditions étaient indépendantes, nous devrions obtenir une proportion de cooccurrence de 2,6 % ($37 \% \times 7 \%$). Or, 4,4 % de la population canadienne déclare les deux problèmes de santé, ce qui suggère que ces deux conditions sont interdépendantes. La figure 1 permet également de constater plusieurs choses : près des deux tiers des personnes dépressives souffrent également de douleur chronique et près d'une personne avec douleur chronique sur huit souffre également de dépression.



$$P(\text{DC et DP}) = 0,044$$

$$\text{Dans le cas d'indépendance, } P(\text{DC et DP}) = P(\text{DC})P(\text{DP}) = (0,371)(0,070) = 0,026$$

Fig. 1 – Distribution de la prévalence de la douleur chronique et de dépression (ESCC 4.1).

Est-ce que la cooccurrence de la douleur chronique et de la dépression diffère selon l'âge, le sexe et le type de douleur ?

Basé sur l'ESCC, la prévalence de la cooccurrence de la dépression et de la douleur chronique selon les diagnostics est respectivement de 1,8 % pour la migraine, 2,1 % pour l'arthrose-arthrite et 2,8 % pour les maux de dos. C'est surtout dans la distribution démographique que ces différences sont les plus frappantes (fig. 2). Ainsi, les femmes rapportent être systématiquement plus affectées que les hommes. La distribution du problème à travers les groupes d'âge présente des patrons différents selon le diagnostic. On remarque une augmentation de la prévalence avec l'âge pour la cooccurrence de la dépression et de l'arthrose-arthrite jusque dans la soixantaine pour les deux sexes suivi d'un plateau chez l'homme et une diminution substantielle chez la femme. Il en va de même pour les maux de dos, sauf que la diminution observée après 60 ans survient autant chez l'homme que chez la femme. En ce qui concerne la migraine, la différence de la prévalence entre les hommes et les femmes est nettement plus importante qu'avec l'arthrite ou les maux de dos. De plus, on observe chez l'homme une courbe de prévalence à deux pics : un dans la vingtaine et un

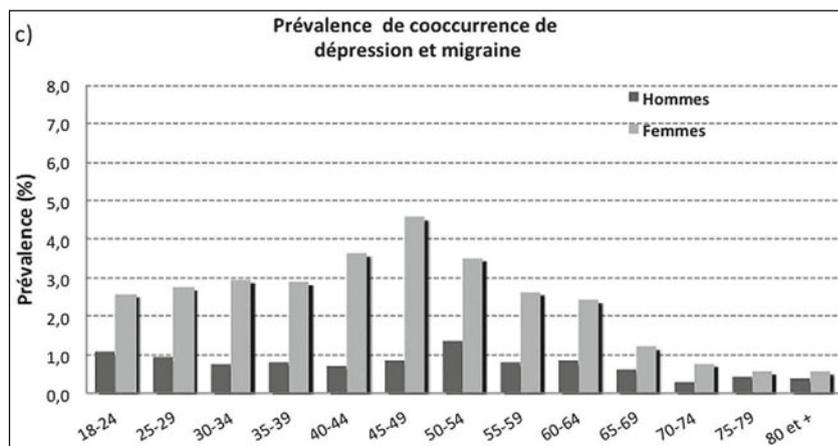
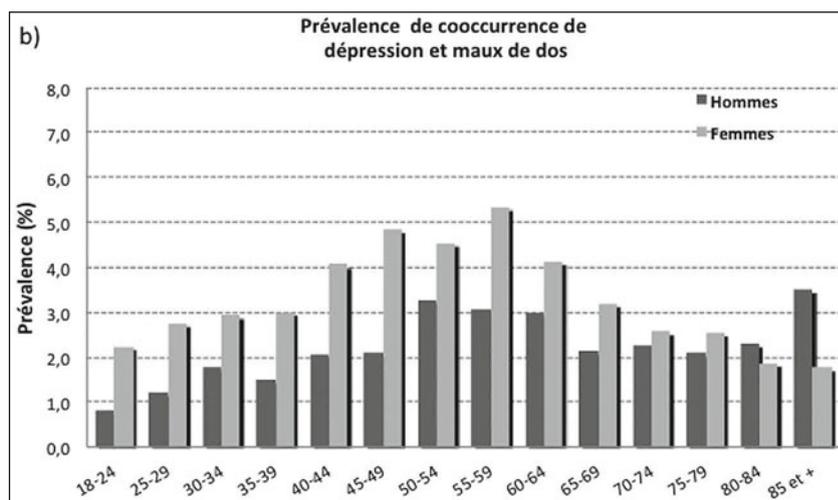
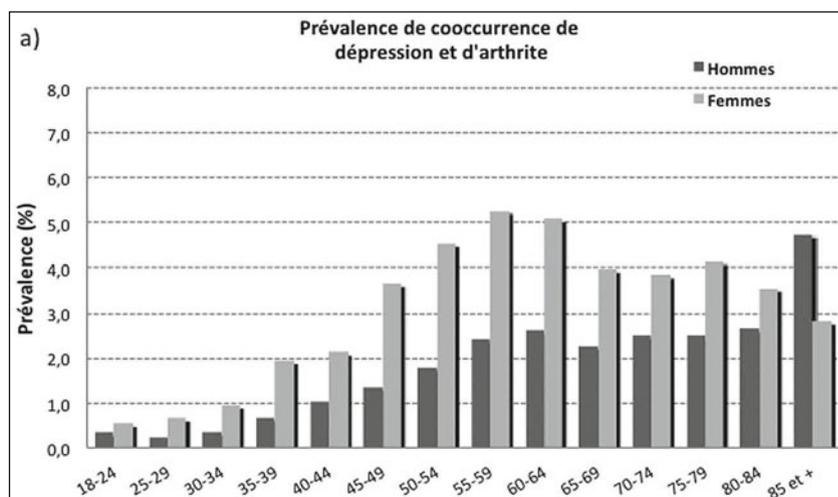
dans la cinquantaine alors que chez la femme, on retrouve un profil similaire à celui des maux de dos, avec un sommet atteint à la fin de la quarantaine.

Quels sont les facteurs associés à la cooccurrence de douleur chronique et de dépression ?

À partir de l'ESCC, nous avons effectué différentes modélisations des facteurs associés à une augmentation du taux de cooccurrence de douleur chronique et de dépression dans la population canadienne. En résumé, certains facteurs vont augmenter le risque comme le sexe féminin (OR = 2,0), l'âge entre 30 et 63 ans (OR = 1,7), l'ethnie autochtone (OR = 1,5), le revenu < \$30 000 (OR = 2,3), la sédentarité (OR = 1,4), le tabagisme quotidien (OR = 2,0), l'indice de masse corporelle (IMC) ≥ 40 (OR = 1,4). D'autres facteurs semblent être plutôt protecteurs comme la race asiatique (OR = 0,4), une consommation régulière d'alcool (OR = 0,7), ou un IMC entre 18,5 et 25 (OR = 0,6). Lorsque nous explorons ces facteurs de risque pour la cooccurrence entre la dépression et les diagnostics de douleur chronique séparément (arthrose-arthrite, maux de dos, migraine), certains facteurs de risque s'amplifient nettement comme le sexe féminin pour la migraine (OR = 3,1) ou l'âge entre 30 et 64 ans pour l'arthrose-arthrite (OR = 5,1). Étonnamment, le niveau d'éducation ne semble pas influencer la prévalence observée dans aucun des modèles étudiés.

Chez les patients atteints de douleur chronique, quels sont les profils de risque de souffrir de dépression ?

À l'aide d'analyses par arbres de régression, nous avons établi des profils de risque de souffrir de dépression qui tiennent compte de l'interaction entre les variables (fig. 3). Nous observons que chez les femmes atteintes de douleur chronique, le tabagisme constitue le facteur de risque le plus important. Ainsi, les femmes les plus à risque de souffrir de dépression sont celles qui fument, qui ont un revenu inférieur à 30 000 \$ et qui sont âgées de 66 ans ou moins, avec un taux de 37,4 %, alors que celles qui ne fument pas et qui sont âgées de plus de 80 ans ont un faible risque de 5 %. Les femmes qui ne fument pas, âgées de 65 ans et moins auront, quant à elles, un risque de 11,5 % si elles ont un revenu supérieur à 30 000 \$. En ce qui concerne les hommes atteints de douleur chronique, c'est le revenu qui représente la variable la plus significative. Chez ceux qui gagnent plus de 30 000 \$,



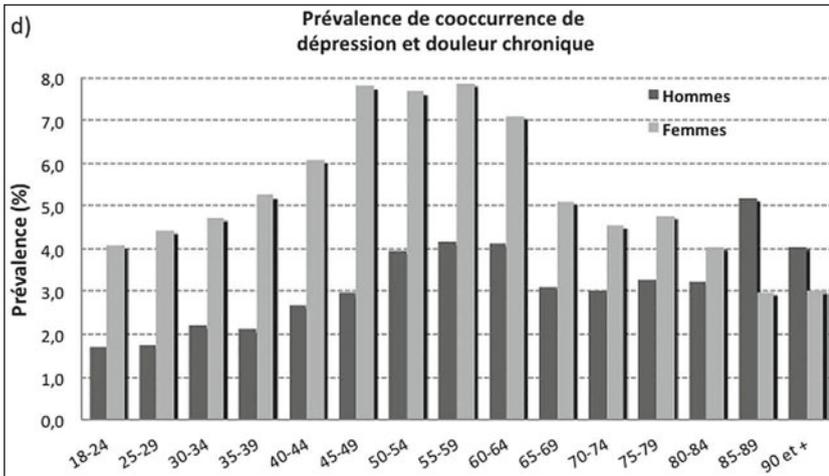


Fig. 2 – Distribution de la prévalence de la cooccurrence de la dépression et a) de l'arthrite, b) de maux de dos, c) de migraine et d) de douleurs chroniques (ESCC 4.1).

qui sont mariés et qui consomment de l'alcool régulièrement, le risque de souffrir de dépression est de seulement 5,4 %. Chez les moins fortunés (revenu < 30 000 \$) âgés de moins de 64 ans et qui fument régulièrement, le taux s'élève à 26,7 %.

Chez les patients atteints de dépression, quels sont les profils de risque de souffrir de douleur chronique ?

Les profils de risque de cooccurrence de douleur chronique pour les sous-populations de femmes et d'hommes souffrant de dépression sont présentés à la figure 4. Chez les femmes, l'âge constitue le risque le plus important alors que les femmes dépressives les plus à risque (83,9 %) sont celles qui sont âgées de 45 ans ou plus, ayant un faible niveau d'éducation et ne consommant pas d'alcool de façon régulière. Les plus jeunes femmes (moins de 45 ans) qui ne fument pas, avec un IMC < 30 sont les moins à risque bien que le taux soit tout de même élevé à 48,5 %. Il est intéressant de constater que la variable éducation prend une certaine importance lorsqu'on tient compte de l'interaction entre les variables, ce qui n'est pas le cas dans le modèle généré par régression logistique. En ce qui concerne les hommes dépressifs, l'âge représente également la variable la plus importante. Les très jeunes hommes sont les moins à risque (42,1 %), tandis que les hommes plus âgés (45 ans et plus), autres que de race blanche ou asiatique et ayant un revenu de plus de 30 000 \$ sont ceux qui ont le plus haut risque (88,9 %).

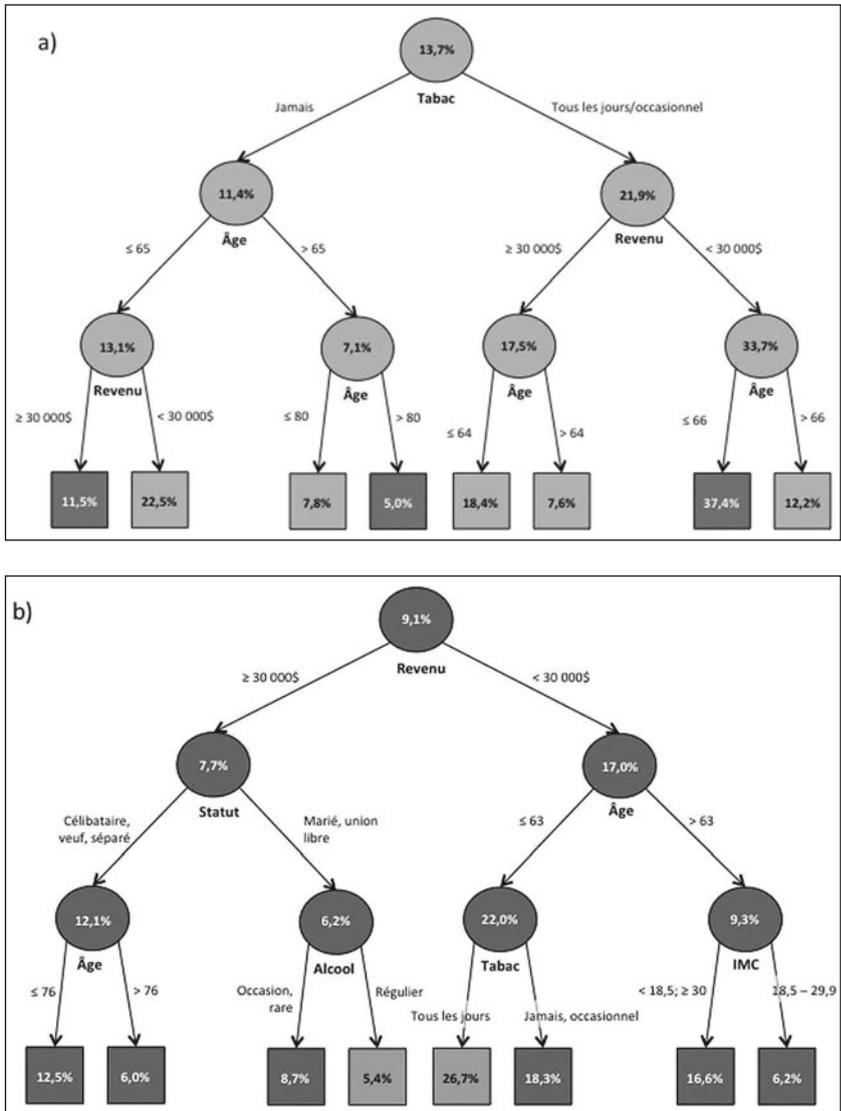


Fig. 3 – Arbres de régression pour l'occurrence de dépression chez a) les femmes et b) les hommes avec douleur chronique (ESCC 4.1).

Analyses secondaires de données médico-administratives du Québec

La dynamique temporelle ne peut être explorée à l'aide d'enquêtes transversales telles que les ESCC. C'est pourquoi des analyses complémentaires basées sur des données administratives longitudinales sont présentées dans cette section.

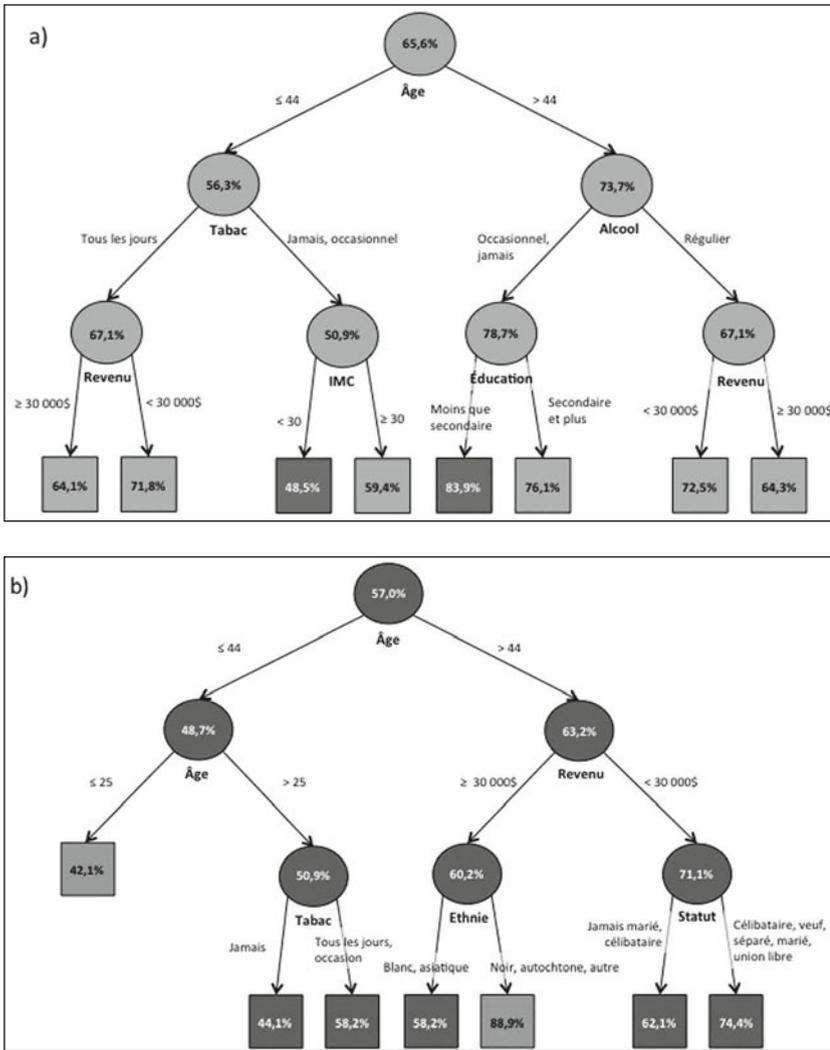


Fig. 4 – Arbres de régression pour l’occurrence de la douleur chronique chez a) les femmes et b) les hommes avec dépression (ESCC 4.1).

Quelle est la séquence temporelle entre la douleur chronique et la dépression ?

Cette analyse a été réalisée à partir d’une cohorte longitudinale sur 10 ans (2000-2009) tirée de données administratives de l’assurance santé universelle du Québec. Cette cohorte, bien que non représentative de la population générale, inclue néanmoins plus d’un million de Québécois de 30 ans et plus (n = 1 054 716) en prévention primaire de maladie cardiovasculaire (MCV), présentant au moins un facteur

de risque de MCV (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie). Les liens temporels entre la douleur chronique et la dépression (fig. 5) ont été identifiés de la façon suivante : une sous-cohorte incluait tous les patients qui n'avaient pas reçu de diagnostic de douleur chronique (migraine, arthrose/arthritis ou lombalgie), ni de diagnostic de dépression entre 2000 et 2004 inclusivement ($n = 326\ 464$). Nous avons ensuite identifié tous les patients qui ont consulté pour dépression ET pour un diagnostic de migraine, d'arthrose/arthritis ou de lombalgie entre 2005 et 2009 ($n = 10\ 342$). Chez ces derniers, nous avons regardé la séquence temporelle d'apparition des diagnostics de douleur chronique et de dépression (fig. 5). On observe que, dans près de 60 % des cas, la douleur chronique précède la dépression et ce peu importe le sexe ($p = 0,6844$), ce qui suggère une légère inclinaison vers l'hypothèse de la dépression comme conséquence de la douleur chronique.

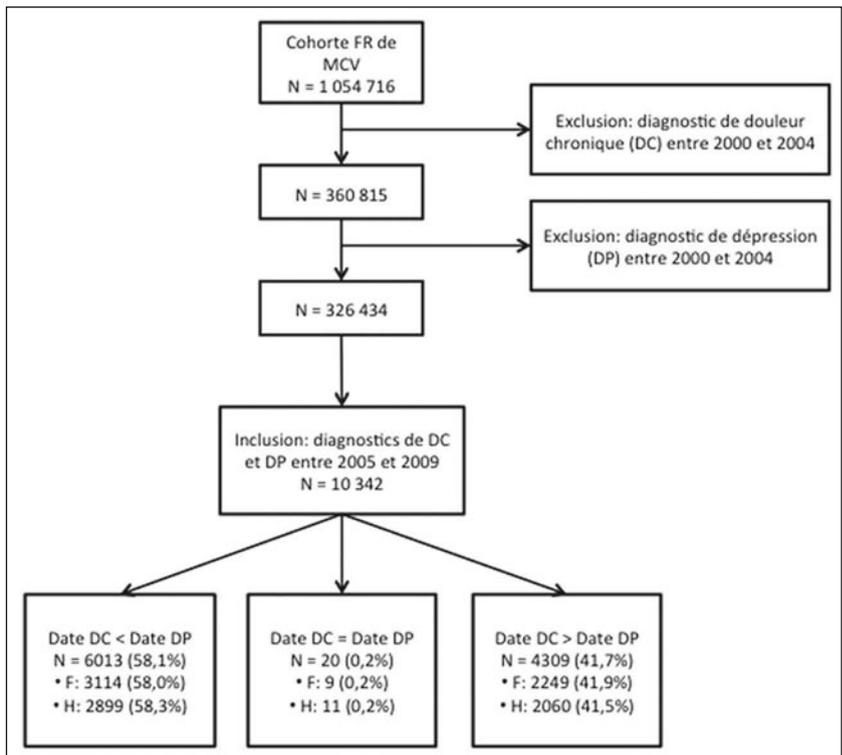


Fig. 5 – Séquence temporelle de la cooccurrence de douleur chronique et de dépression (30 ans et plus). FR = facteurs de risque ; MCV = maladie cardiovasculaire ; DC = douleur chronique ; DP = dépression ; F = femme ; H = homme.

Afin de pousser plus loin cette exploration de la séquence temporelle, nous avons constitué deux autres sous-cohortes (figs. 6 et 7) à partir de la même cohorte ($n = 1\ 054\ 716$). Une première sous-cohorte a été

constituée de patients sans antécédent de douleur chronique entre 2000 et 2004 (n = 360 815) que nous avons subdivisée en deux groupes selon que les patients avaient eu une dépression ou non (variable initiale) en 2004. Nous avons ensuite calculé le taux d'apparition d'une douleur chronique (variable secondaire) entre 2005 et 2009. L'apparition d'une douleur chronique survenait dans 51 % des patients atteints de dépression comparativement à 45 % chez les patients non dépressifs (fig. 6).

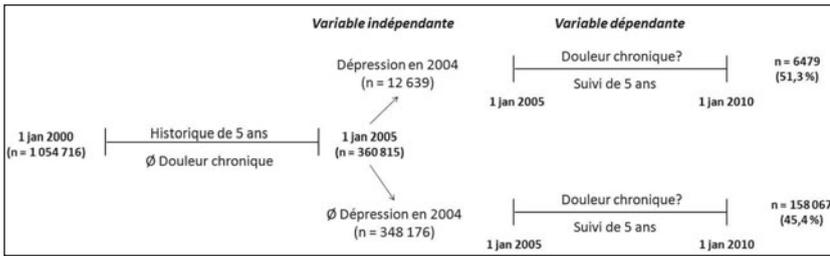


Fig. 6 – Incidence de douleur chronique chez les patients souffrant de dépression (30 ans et plus).

Nous avons par la suite répété le même devis en constituant une deuxième sous-cohorte de patients sans antécédent de dépression en inversant les variables initiale et secondaire et nous avons observé que la dépression survenait dans 9 % des patients avec douleur chronique et dans 7 % des patients sans douleur chronique (fig. 7).

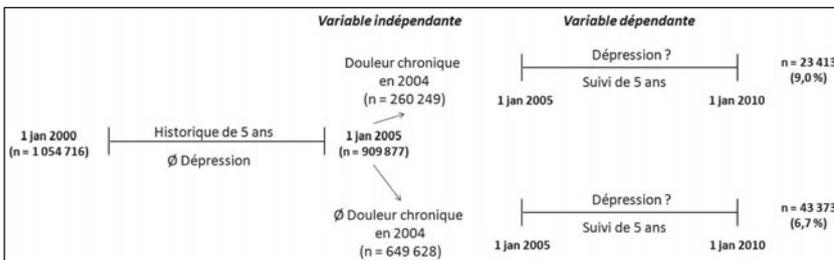


Fig. 7 – Incidence de dépression chez les patients souffrant de douleur chronique (30 ans et plus).

Ces sous-analyses montrent que le taux d'apparition de la douleur chronique chez les patients présentant une dépression est légèrement plus élevé que chez les patients non dépressifs mais de façon marginale (51 % *versus* 45 %), tout comme le taux d'apparition de la dépression chez les patients présentant une douleur chronique (9 % *versus* 7 %).

Conclusion

La dépression et la douleur chronique affectent respectivement 7 % et 37 % de la population canadienne. Leur cooccurrence touche près d'une personne sur vingt et ces deux maladies ne sont pas indépendantes (ce qui confirme, en un certain sens, les résultats d'études fondamentales et cliniques). Cette cooccurrence n'est pas distribuée de façon aléatoire dans la population et il est possible d'observer une distribution très différente selon le type de douleur chronique, de même que selon l'âge et le sexe. Les femmes sont beaucoup plus touchées que les hommes mais l'écart se rétrécit après 65 ans. Les facteurs qui influencent la prévalence sont multiples, de nature différente, et interagissent entre eux pour créer des profils de risque spécifiques. Ces différents profils permettent de repérer des populations qui présentent des risques de cooccurrence allant jusqu'à sept fois les risques d'autres populations.

D'autres résultats tirés d'une analyse de cohorte longitudinale appuient davantage l'hypothèse selon laquelle la dépression est une conséquence de la douleur chronique plutôt qu'un antécédent : 60 % des patients avaient consulté pour de la douleur chronique avant de consulter pour la dépression. Toutefois, pour étudier cette séquence temporelle de la cooccurrence de la douleur chronique et de la dépression, nous avons utilisé une cohorte de patients présentant un diagnostic de facteur de risque de maladies cardiovasculaires. Or, une méta-analyse récente [55] rapporte une augmentation importante du risque de développer une hypertension artérielle chez les patients déprimés, réduisant ainsi la validité externe de ces conclusions. Il est nécessaire de mener d'autres études pour mieux comprendre comment ces différentes entités cliniques que sont la dépression, la migraine, l'arthrose, l'arthrite et les maux de dos interagissent entre elles, et ainsi être en mesure de mieux repérer les populations cliniquement à risque, et adapter les pratiques cliniques en conséquence. Il est essentiel de poursuivre des recherches sur la cooccurrence de la douleur chronique et de la dépression à tous les niveaux et avec des approches complémentaires qualitatives et quantitatives. Il est également important de développer des mécanismes permettant d'intégrer les résultats de recherches fondamentales, animales, cliniques et épidémiologiques pour raffiner notre compréhension d'un problème de santé qui a des répercussions importantes pour les patients et non négligeables pour la société.

Références

1. Organisation mondiale de la santé, janvier 2012 http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/
2. Agence de santé publique du Canada, avril 2009 <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/mi-mm/depression-fra.php>
3. International Association Study of Pain (IASP) (1986) Classification of chronic pain. *Pain Suppl* 3: S1-226
4. World Health Organization (1990) International statistical classification of diseases and related health problems – 10th Revision (ICD-10). 44th World Health Assembly. Version for 2007 <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
5. Gureje O, Von KM, Simon GE, Gater R (1998) Persistent pain and well being: a World Health Organization Study in primary care. *JAMA* 280:147-51
6. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N *et al.* (2008) Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population *Pain* 136: 380-7
7. Barcellos de Souza J, Vanasse A, Cissé A *et al.* (2009) Portrait de la douleur chronique au Canada : les femmes souffrent-elles plus que les hommes ? *Douleur Analg* 22(3):134-9
8. Centers for Disease Control and Prevention (2001) Prevalence of Disabilities and Associated Health Conditions Among Adults – United States. *MMWR* 50: 120-5
9. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K (2003) Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 163: 2433-45
10. Dworkin SF, Gitlin MJ (1991) Clinical aspects of depression in chronic pain patients. *Clin J Pain* 7: 79-94
11. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS (1997) Chronic pain associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain* 13(2):116-37
12. Rush AJ, Polatin P, Gatchel RJ (2000) Depression and chronic low back pain: establishing priorities in treatment. *Spine* 25: 2566-71
13. Currie S, Wang JL (2004) Chronic back pain and major depression in the general Canadian population *Pain* 107: 54-60
14. Ohayon MM, Stingsl JC (2012) Prevalence and comorbidity of chronic pain in the German general population. *J Psychiatr Res* (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.01.001>)
15. Munce SE, Stewart DE (2007) Gender Differences in Depression and Chronic Pain Conditions in a National Epidemiologic Survey. *Psychosomatics* 48(5): 394-9
16. Leo RJ, Pristach CA, Streltzer J (2003) Incorporating pain management training into the psychiatry residency curriculum. *Acad Psychiatr* 27(1): 1-11
17. Sullivan MD, Edlund MJ, Steffick D, Unützer J (2005) Regular use of prescribed opioids: association with common psychiatric disorders. *Pain* 119(1-3): 95-103
18. Miller LR, Cano A (2009) Comorbid Chronic Pain and Depression: Who Is at Risk? *J Pain* 10(6): 619-27
19. Ohayon MM, Schatzberg AF (2003) Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatr* 60: 39-47
20. Munce SE, Weller I, Robertson Blackmore EK *et al.* (2006) The role of work stress as a moderating variable in the chronic pain and depression association. *J Psychosom Res* 61: 653-60

21. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R *et al.* (2006) Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking. *J Affect Disorders* 92: 185-93
22. Uhrh A (1996) Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 65:123-67
23. Meana M, Cho R, DesMeules M (2004) Chronic pain: the extra burden on Canadian women. *BMC Women's Health* 4(suppl 1): S17
24. Bao Y, Sturm R, Croghan TW (2003) A national study of the effect of chronic pain on the use of health care by depressed persons. *Psychiatr Serv* 54(5): 693-7
25. Larson SL, Clark MR, Eaton WW (2004) Depressive disorder as a long-term antecedent risk factor for incident back pain: a 13-year follow-up study from the Baltimore Epidemiological Catchment Area Sample. *Psychol Med* 34: 211-9
26. Harvard Mental Health Letter "depression and pain", September 2004 http://www.health.harvard.edu/newsweek/Depression_and_pain.htm
27. Dworkin SF, Von Korff MR, Leresche L (1992) Epidemiologic studies of chronic pain: a dynamic ecologic perspective. *Ann Behav Med* 14: 3-11
28. Fields H (1987) *Pain*. McGraw Hill, New York
29. Von Korff M, Simon G (1996) The relationship between pain and depression. *Brit J Psychiat* 30(suppl): 101-8
30. Ohayon MM, Schatzberg AF (2010) Chronic pain and major depressive disorder in the general population. *J Psychiatr Res* 44: 454-61
31. Knaster P, Karlsson H, Estlander A-M, Kalso E (2011) Psychiatric disorders as assessed with SCID in chronic pain patients: the anxiety disorders precede the onset of pain. *Gen Hosp Psychiat* (doi:10.1016/j.genhosppsy.2011.09.004)
32. Currie S, Wang JL (2005) More data on major depression as an antecedent risk factor for first onset of chronic back pain. *Psychol Med* 35: 1275-82
33. Teh CF, Zaslavsky AM, Reynolds CF 3rd, Cleary PD (2010) Effect of Depression Treatment on Chronic Pain Outcomes. *Psychosom Med* 72(1): 61-7
34. Van Baar ME, Dekker J, Lemmens JA *et al.* (1998) Pain and disability in patients with osteoarthritis of hip or knee: the relationship with articular, kinesiological, and psychological characteristics. *J Rheumatol* 25: 125-33
35. Creamer P, Lethbridge-Cejku M, Hochberg MC (2000) Factors associated with functional impairment in symptomatic knee osteoarthritis. *Rheumatology* 39: 490-6
36. Lépine JP, Briley M (2004) The epidemiology of pain in depression, *Hum Psychopharm Clin* 19: S3-7
37. Greenberg PE, Leong SA, Birnbaum HG, Robinson RL (2003) The economic burden of depression with painful symptoms. *J Clin Psychiat* 64 Suppl 7:17-23
38. Turk DC (2002) Clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for patients with chronic pain. *Clin J Pain* 18: 355-65
39. Castro M, Kraychete D, Daltro C *et al.* (2009) Comorbid anxiety and depression disorders in patients with chronic pain. *Arq Neuropsiquiatr* 67(4): 982-5
40. Barkin RL, Barkin SJ, Irving GA, Gordon A (2011) Management of chronic noncancer pain in depressed patients. *Postgrad Med* 123(5): 143-54
41. Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M *et al.* (1999) An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 341: 1329-35
42. Burns JW, Glenn B, Bruehl S *et al.* (2003) Cognitive factors influence outcome following multidisciplinary chronic pain treatment: a replication and extension of a cross-lagged panel analysis. *Behav Res Ther* 41: 1163-82

43. Glombiewski JA, Hartwich-Tersek J, Rief W (2010) Depression in chronic back pain patients: prediction of pain intensity and pain disability in cognitive-behavioral treatment. *Psychosomatics* 51(2): 130-6
44. Pincus T, Burton AK, Vogel S, Field AP (2002) A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine* 27(5): E109-20
45. Hall AM, Kamper SJ, Maher CG *et al.* (2011) Symptoms of depression and stress mediate the effect of pain on disability. *Pain* 152(5): 1044-51
46. Cone EJ, Caplan YH. Urine toxicology testing in chronic pain management. *Postgrad Med* 121(4): 91-102
47. Savage SR, Kirsh KL, Passik SD (2008) Challenges in using opioids to treat pain in persons with substance use disorders. *Addict Sci Clin Pract* 4(2): 4-25
48. Ratcliffe GE, Enns MW, Belik SL, Sareen J (2008) Chronic Pain Conditions and Suicidal Ideation and Suicide Attempts: An Epidemiologic Perspective. *Clin J Pain* 24: 204-10
49. Tang NY, Crane C (2006) Suicidality in chronic pain: a review of the prevalence, risk factors and psychological links. *Psychol Med* 36: 575-86
50. Goodwin RD, Marusic A, Hoven CW (2003) Suicide attempts in the United States: the role of physical illness. *Soc Sci Med* 56: 1783-8
51. Treharne G, Lyons AC, Kitas GD (2000) Suicidal ideation in patients with rheumatoid arthritis. Research may help identify patients at high risk [Comment]. *Brit Med J* 321: 18
52. Timonen M, Viilo K, Hakko H *et al.* (2003) Suicides in persons suffering from rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 42: 287-91
53. Larson AM, Polson J, Fontana RJ *et al.* (2005) Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 42(6): 1364-72
54. Maloney E, Degenhardt L, Darke S, Nelson EC (2009) Are non-fatal opioid overdoses misclassified suicide attempts? Comparing the associated correlates. *Addict Behav* 34(9): 723-9
55. Meng L, Chen D, Yang Y *et al.* (2012) Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens* doi: 10.1097/HJH.0b013e32835080b7

Introduction

Plusieurs études ont mis en relief des relations réciproques entre la douleur et la dépression, mais la nature complexe de ces relations demeure incomprise. Les évidences empiriques suggèrent que la douleur chronique est un facteur de risque de la dépression majeure (DM), et inversement, que les symptômes dépressifs augmentent le risque de développer des douleurs chroniques, bien que la douleur chronique semble davantage mener à la dépression que la DM à la douleur chronique [1] (voir les études épidémiologiques, chapitre 4). Plus de 50 % des patient(e)s avec la DM ressentent des symptômes somatiques, telles que les céphalées, les douleurs musculosquelettiques (exemple : dos) et les douleurs viscérales (abdominales) [2, 3]. Les symptômes douloureux dans la DM ont été associés à des symptômes dépressifs plus sévères, un statut fonctionnel plus faible, une qualité de vie et une santé plus pauvres, surtout lorsque la douleur est diffuse [4, 5]. Réciproquement, les symptômes dépressifs chez les personnes souffrant de douleurs chroniques ont un pronostic plus défavorable, incluant des douleurs plus intenses, plus durables et un plus grand recours aux soins de santé [4].

Les études mesurant la perception de la douleur en laboratoire après la provocation d'une humeur négative chez les sujets ont produit des résultats généralement compatibles avec les études épidémiologiques et cliniques liant la douleur et la dépression. Utilisant des procédures d'induction variées (exemples : images, vidéos, hypnose, etc.) et des méthodes thermiques principalement, ces études ont démontré que la provocation d'états de tristesse chez des sujets sains est associée à davantage de douleur perçue, surtout le caractère désagréable de la douleur, et à un moindre degré, l'intensité de la douleur [6-11]. Ces résultats suggèrent que les affects négatifs accentueraient la composante émotionnelle de la douleur chez les sujets sains.

Chez les patient(e)s dépressifs, plusieurs études ont mesuré la perception de la douleur induite expérimentalement, à l'aide de stimuli électriques, mécaniques, ischémiques et thermiques. À ce jour, ces études ont produit des résultats inconstants et contradictoires, qui ne supportent pas des relations sans équivoque entre la douleur et la dépression, comme le suggèrent les études expérimentales effectuées chez les sujets sains. Bien que la majorité des groupes ait rapporté une élévation des seuils de douleur et de la tolérance à la douleur (hypoalgésie) dans la DM [12, 13], certains groupes ont rapporté une absence de différences intergroupes [10, 14], alors que d'autres ont montré que les patient(e)s avec la DM ont des seuils de douleur diminués et une tolérance diminuée à la douleur (hyperalgésie), en comparaison avec des sujets sains [15, 16]. De telles discordances dans les résultats ont été attribuées à des facteurs potentiellement confondants tels que la modalité de la douleur, les différences homme-femme, les antidépresseurs ou encore des effets de latéralité [17-19]. L'étude des seuils de douleur et de la tolérance à la douleur n'a pas produit d'explication satisfaisante de la présence de symptômes somatiques dans la DM. Aussi, certains auteurs ont proposé que la prédisposition des patient(e)s avec la DM à ressentir de la douleur pourrait résulter d'altérations des systèmes endogènes de modulation de la douleur, incluant un déficit potentiel des systèmes inhibiteurs descendants [3]. Ce construit théorique repose sur le fait que la sérotonine et la noradrénaline, qui jouent un rôle critique dans la pathophysiologie de la DM [20, 21], jouent également un rôle critique dans l'inhibition de la douleur [22-24]. Toutefois, l'intégrité des systèmes endogènes de modulation de la douleur a été nettement moins étudiée que les seuils de douleur et la tolérance à la douleur dans la DM, du moins à ce jour [25, 26].

Les symptômes somatiques de la DM sont cliniquement significatifs, car ils interfèrent défavorablement avec le pronostic de ce trouble psychiatrique. De plus, les symptômes douloureux de la DM pourraient être liés aux idées suicidaires et aux tentatives de suicide [27]. Dans ce contexte, une meilleure compréhension des processus biologiques sous-jacents à la douleur dans la DM est de mise. Cependant, la recherche dans ce domaine a été entravée par les résultats contradictoires produits par les études mesurant la douleur en contexte de laboratoire chez les personnes ayant la DM. L'objectif de cette revue de littérature est d'identifier les facteurs contribuant à l'hétérogénéité des résultats obtenus à ce jour, à l'aide d'une approche semi-quantitative, et de fournir des recommandations pour les futures études dans ce domaine d'intérêt clinique.

Méthodes

Recherche de la littérature

Une recherche de la littérature a été effectuée dans MEDLINE, en utilisant les mots clés suivants: « *depression* » ou « *major depressive disorder* », ou « *mood* », ou « *sadness* » et « *pain* » ou « *nociception* », ou « *cold* », ou « *heat* », ou « *electrical* », ou « *thermal* », ou « *mechanical* », ou « *ischemic* ». Des études ont également été identifiées en examinant les références des revues de littérature portant sur le sujet [2-4, 28].

Sélection des études

Les études furent incluses dans la revue de littérature sur la base des critères suivants. Une étude était retenue si :

- elle comprenait un groupe de patient(e)s avec la DM ;
- le groupe de patient(e)s était comparé à un groupe de volontaires sains ;
- la douleur était évaluée à l'aide de procédures expérimentales (stimuli thermique, électrique, ischémique ou mécanique) ;
- la DM était diagnostiquée à l'aide de critères valides (DSM-III, DSM-IV ou ICD-10) ;
- l'étude fut publiée en français ou en anglais avant le 30 juin 2011.

Résultats

Caractéristiques des études

Quarante études reliées à la mesure de la douleur en contexte expérimental dans la DM furent identifiées. De celles-ci, 21 études ont dû être exclues pour les raisons suivantes :

- méta-analyse ;
- absence de groupe témoin de sujets sains ;
- diagnostics mixtes de troubles variés de l'humeur et/ou d'autres troubles psychiatriques ;
- dépression mineure ;
- critères diagnostiques invalides ou non spécifiés ;
- données incomplètes, manquantes ou non pertinentes ;

– condition postopératoire. L'étude de Strigo *et al.* [29] a été exclue, car elle incluait les mêmes patients que ceux d'une étude de la même équipe [16]. Au total, 19 études expérimentales furent incluses dans notre revue de littérature (tableau I).

Tableau I – Perception/modulation de la douleur induite expérimentalement chez des sujets atteints de dépression majeure.

Auteurs	Mesures	Rx	I/O	Dr/G
Adler et Gattaz, 1993 [30]	Seuil de douleur et de sensation (électrique)	Sans Rx	INT	G ou Dr
Bär <i>et al.</i> 2011 [32]	Seuil de douleur, tolérance, douleur subjective (thermique et ischémique)	Sans Rx	---	G / Dr
Bär <i>et al.</i> 2007 [33]	Seuil de douleur (thermique)	Sans Rx	INT	Dr
Bär <i>et al.</i> 2005 [34]	Seuil de douleur, tolérance (thermique, ischémique, électrique)	Avec Rx (3 sans)	INT	G / Dr
Bär <i>et al.</i> 2003 [25]	Seuil de douleur et de sensation (thermique), tolérance (thermique), inhibition de la douleur (<i>jaw opening reflex</i>); seuil de sensation (vibratoire)	Avec et sans Rx	INT	G ou Dr
Boettger <i>et al.</i> 2010 [12]	Cotation subjective de la douleur (électrique)	Mixte	INT	Dr
Dworkin <i>et al.</i> 1995 [13]	Réponse sensorielle et douloureuse (thermique)	---	INT	---
Frew et Drummond, 2009 [37]	Cotation subjective de la douleur, tolérance (test d'immersion)	Sans Rx	EXT	---
Gormsen <i>et al.</i> 2004 [15]	Seuil de douleur, tolérance (thermique et mécanique)	Avec Rx	INT	---
Lautenbacher <i>et al.</i> 1994 [19]	Seuil de douleur et de sensation (mécanique et thermique)	Sans Rx	INT	Dr
Lautenbacher <i>et al.</i> 1999 [18]	Seuil de douleur (mécanique et thermique)	Sans Rx	INT	G / Dr
Lopez-Sola <i>et al.</i> 2010 [38]	Cotation subjective de la douleur (thermique)	Sans Rx	---	Dr
Marazziti <i>et al.</i> 1998 [31]	Seuil de douleur et de sensation (électrique)	Sans Rx	INT	---
Normand <i>et al.</i> 2011 [26]	Seuil de douleur (thermique), cotation subjective de la douleur (test d'immersion), inhibition de la douleur	Avec Rx	EXT	G / Dr

Auteurs	Mesures	Rx	I/O	Dr/G
Schwier <i>et al.</i> 2010 [35]	Seuil de douleur (thermique)	Sans Rx	INT	G / Dr
Spernal <i>et al.</i> 2003 [36]	Seuil de douleur (mécanique et thermique)	Sans Rx	INT	G / Dr
Strigo <i>et al.</i> 2008a [16]	Seuil de douleur, cotation subjective de la douleur et de la sensation (thermique)	Sans Rx	---	G / Dr
Terhaar <i>et al.</i> 2010 [10]	Seuil de douleur (thermique)	Avec Rx (5 sans)	INT	G
Wang <i>et al.</i> 2000 [14]	Inhibition de la douleur (<i>jaw opening reflex</i>)	Sans Rx	---	G

Rx = traitement antidépresseur ; I/O = interne (phase aiguë ou hospitalisation) ou externe ; G = gauche ; Dr = droit ; --- = données manquantes/pas de résultats.

Mesures de la douleur

Seuils de sensation

Quelle que soit la modalité de stimulation (thermique, électrique, mécanique ou ischémique), les seuils de sensation furent identifiés comme étant élevés chez les patient(e)s ayant la DM, relativement aux sujets sains, dans trois études [13, 30, 31], ils étaient diminués dans une seule étude [16], et deux études n'ont pas trouvé de différences intergroupes [19, 25]. (*Note* : deux études n'ont pas mesuré les seuils de sensation à proprement parler, mais la perception de la douleur lors de stimulations non nociceptives [13, 16]).

Seuils de douleur

Indépendamment de la modalité de stimulation, dix études ont trouvé que les seuils de douleur étaient élevés dans la DM, relativement aux sujets sains [18, 19, 25, 30-36]. Ces seuils étaient diminués dans quatre études [16, 26, 32, 34] et quatre études ont échoué à trouver des différences entre les groupes [10, 15, 18, 36].

Tolérance à la douleur

Deux études ont observé que la tolérance à la douleur était élevée dans la DM [25, 34], en comparaison avec les sujets sains. La tolérance à la douleur était diminuée dans trois études [15, 32, 34], alors que trois études n'ont pas trouvé de différences entre les groupes [15, 32, 37] (eu égard à la modalité de la stimulation).

Évaluation subjective de la douleur

Au lieu de mesurer les seuils de douleur ou la tolérance à la douleur, certaines études ont évalué la perception subjective de la douleur chez des patient(e)s avec la DM, en réponse à des stimuli nociceptifs administrés à tous les participants à la même intensité. Indépendamment de la modalité de la stimulation, la douleur perçue était diminuée dans la DM, dans trois études, relativement au groupe de sujets sains [12, 13, 38]. La douleur était accrue dans deux études [16, 32], alors que deux études n'ont pas observé de différences intergroupes [26, 37].

Modulation de la douleur

Les systèmes endogènes ont été examinés, dans trois études, chez les patients avec la DM, quelle que soit la modalité de la stimulation. Deux études n'ont montré aucune différence entre les patient(e)s avec la DM et les sujets sains [14, 26], alors qu'une hyperactivité des systèmes inhibiteurs dans la DM a été notée dans une étude [25]. Les mécanismes excitateurs (sommation spatiale ou temporelle) n'ont été mesurés dans aucune des études incluses dans notre revue de littérature.

Modalité de la stimulation nociceptive

Stimulation thermique

Indépendamment de la mesure de la douleur (seuil de douleur, tolérance à la douleur, douleur subjective, mais pas les seuils de sensation), des signes d'hypoalgésie dans la DM, par rapport aux sujets sains, ont été décrits dans huit études utilisant des stimuli thermiques [13, 19, 25, 32-35, 38], quatre études ont rapporté des signes d'hyperalgésie [15, 16, 26, 32], alors que cinq études ont échoué à démontrer des différences intergroupes sur certaines réponses [10, 18, 26, 36, 37].

Stimuli électriques

Les patient(e)s ayant une DM ont montré une réponse diminuée à la douleur par rapport aux sujets sains dans quatre études [12, 30, 31, 34] (eu égard à la mesure de la douleur).

Stimuli mécaniques

Deux études utilisant des stimuli mécaniques ont montré des réponses diminuées à la douleur dans la DM par rapport aux sujets sains [18, 36], alors qu'une autre étude a noté une absence de différences entre les patient(e)s avec la DM et les sujets sains [15] (indépendamment de la mesure de la douleur).

Stimuli ischémiques

En utilisant le seuil de la douleur et le seuil de tolérance comme mesures, deux études ont documenté une douleur ischémique accrue chez les patient(e)s avec la DM, relativement aux sujets sains [32, 34].

Facteurs potentiellement confondants

Antidépresseurs

Indépendamment de la mesure de la douleur ou de la modalité de la stimulation, trois études impliquant des patient(e)s avec la DM traités avec des antidépresseurs ont décrit des réponses hyperalgésiques chez les patient(e)s [15, 26, 34], deux études ont décrit au contraire des réponses hypoalgésiques [12, 34], alors qu'une étude n'a rapporté aucune différence entre les groupes [10]. Dix études impliquant des patient(e)s sans traitement antidépresseur (au moment de l'expérimentation) ont rapporté des signes d'hypoalgésie dans la DM [18, 19, 25, 30-33, 35, 36, 38], deux études ont décrit des signes d'hyperalgésie [16, 32], alors que deux études n'ont pu trouver de différences entre les groupes [14, 37].

Patients hospitalisés (à l'interne) ou ambulatoires (à l'externe)

Onze études impliquant des patient(e)s à l'interne ont décrit des signes d'hypoalgésie (12, 13, 18, 19, 25, 30, 31, 33-36), deux études ont décrit au contraire des signes d'hyperalgésie [15, 34], alors qu'une étude n'a pu mettre en relief de différences entre les groupes [10] (quelle que soit la mesure de la douleur ou la modalité de stimulation). Une étude impliquant des patient(e)s à l'externe a décrit des signes d'hyperalgésie [26] et une étude a noté une absence de différences intergroupes [37].

Effets de latéralité

Huit études ont montré que les signes d'hypoalgésie sont plus prononcés (ou seulement présents) dans la DM lorsque la stimulation nociceptive est appliquée du côté droit du corps [12, 19, 30, 33, 34, 35, 36, 38], alors qu'une étude a montré que les signes d'hyperalgésie sont plus prononcés (ou seulement présents) du côté gauche [26] et une étude a montré que ces signes sont plus présents à droite (eu égard à la mesure de la douleur ou à la modalité de stimulation) [32]. Deux études n'ont décrit aucun effet de latéralité en ce qui a trait à la perception de la douleur dans la DM [16, 18].

Facteurs sociodémographiques

L'effet de l'âge et du sexe/genre n'a pas été étudié dans un nombre suffisant d'études pour effectuer une sous-analyse.

Discussion

La dépression semble être un facteur de risque dans le développement de la douleur chronique, et vice versa. De plus, les études expérimentales mesurant la douleur chez des volontaires sains ont montré de façon fiable que l'induction d'états transitoires de tristesse est associée à une perception accrue de la douleur. Par opposition, les études expérimentales de la douleur impliquant des patient(e)s ayant la DM ont produit des résultats contradictoires à ce jour. En effectuant une revue systématique et semi-quantitative de 19 études mesurant la douleur induite expérimentalement dans la DM, nous avons pu identifier certains facteurs contribuant à l'hétérogénéité des résultats. En termes de mesure de la douleur, nous avons mis en évidence que la plupart des études ont décrit une élévation des seuils de douleur dans la DM, alors que les études mesurant la tolérance à la douleur, la douleur subjective et l'inhibition de la douleur ont produit des résultats non concluants. Les études mesurant les seuils de sensation ont également produit des résultats non concluants jusqu'ici. En termes de modalité de stimulation, notre revue a montré que les stimulations électriques évoquent généralement des réponses hypoalgésiques chez les patient(e)s ayant la DM alors que les stimuli ischémiques semblent produire l'effet inverse en général. À ce jour, l'utilisation de stimuli thermiques et mécaniques a produit des évidences contradictoires. Finalement, notre revue de littérature a mis en lumière l'influence de l'état du patient (hospitalisé *versus* ambulatoire), des médicaments antidépresseurs et de la latéralité sur la perception de la douleur dans la DM.

En ce qui concerne les diverses mesures de la douleur, l'observation la plus commune rapportée dans les études publiées à ce jour est celle d'une augmentation des seuils de douleur dans la DM, ce qui suggère que la DM serait associée à de l'hypoalgésie. En cela, notre revue semi-quantitative réplique sur un plus grand nombre d'études les résultats de la méta-analyse de l'équipe de Dickens *et al.* [17], laquelle a démontré que la DM est associée à une élévation modérée des seuils de douleur. Présentement, il est difficile de cerner la nature de ces réponses hypoalgésiques associées à la DM. Les seuils de sensation ont été mesurés dans la DM dans huit études à ce jour, et trois de ces études ont décrit une élévation significative de ces seuils dans la DM. Étant donné ces résultats, il est prématuré de conclure que l'élévation des seuils de douleur dans la DM est un phénomène spécifiquement nociceptif, car il pourrait correspondre plutôt à une manifestation d'un émoussement plus généralisé de l'affect.

La présente revue semi-quantitative a permis d'identifier des facteurs contribuant à la présence de réponses hypoalgésiques (seuils de douleur élevés, tolérance élevée à la douleur, etc.) dans la DM. Fait intéressant,

le côté du corps sur lequel les stimuli nociceptifs sont appliqués semble exercer une influence sur la perception de la douleur dans la DM. Plus précisément, les réponses hypoalgésiques sont plus prononcées lorsque les stimuli nociceptifs sont appliqués sur le côté droit du corps. En tant que tel, ces résultats sont cohérents avec la notion voulant que le traitement des affects de base, incluant la douleur, serait influencé par des effets de latéralisations cérébrales dans la DM [39-41].

La régularité des résultats montrant que la DM est associée à des signes d'hypoalgésie est clairement incompatible avec les études cliniques montrant que les patient(e)s ayant la DM rapportent fréquemment des plaintes somatiques [2, 4], de même que les résultats des études expérimentales menées chez des sujets sains montrant que la provocation d'affects négatifs (exemple : tristesse) accroît la perception de la douleur [7, 8]. En tant que tel, la discordance de ces résultats suggère que les études expérimentales de la douleur chez les sujets sains et/ou les patient(e)s avec la DM pourraient manquer de validité écologique. Même si des états transitoires de légère tristesse ou dysphorie peuvent accroître la perception de la douleur, il demeure à déterminer si ces études modélisent validement les relations entre la DM et la douleur. Par ailleurs, les études mesurant la douleur en contexte expérimental dans la DM peuvent également être critiquées. Premièrement, ces études ont surtout mis l'emphase, jusqu'ici, sur la mesure de la douleur aiguë (exemple : les seuils de douleur), alors que les mesures toniques de douleur sont davantage corrélées avec les douleurs chroniques [42]. Deuxièmement, l'utilisation de stimuli électriques soulève également des interrogations. Les stimuli électriques activent directement les afférences nociceptives en périphérie sans recruter les « nocicepteurs » [43], de sorte que l'utilisation de ces stimuli dans la DM a été critiquée en raison de leur caractère non naturel [19]. De façon importante, pas moins de six études sur sept utilisant des stimuli électriques dans la DM ont relevé des signes d'hypoalgésie. Dans la mesure où l'utilisation de stimuli électriques dans la DM peut être questionnée, on pourrait faire valoir que les réponses hypoalgésiques dans la DM seraient des artéfacts. Toutefois, cette interprétation peut être elle-même discutée, car huit études utilisant des stimuli thermiques ont aussi montré des signes d'hypoalgésie dans la DM. Finalement, le traitement antidépresseur est un autre facteur pouvant expliquer la présence de réponses hypoalgésiques dans la DM, car ces médicaments produisent des effets analgésiques et/ou antihyperalgésiques et des évidences ont montré leur efficacité dans le traitement de diverses douleurs chroniques [44]. Cette interprétation est toutefois improbable elle aussi, car dix études impliquant des patient(e)s ne recevant pas d'antidépresseurs au moment de l'expérimentation ont relevé des signes d'hypoalgésie chez les patient(e)s ayant la DM. Si les antidépresseurs constituaient le

facteur explicatif, on se serait attendu à observer des réponses hypoalgésiques chez des patient(e)s recevant des antidépresseurs, et non pas chez des patient(e)s n'en recevant pas.

Aussi paradoxales ces réponses hypoalgésiques peuvent-elles paraître, il serait imprudent, dans l'état actuel de la connaissance, de les écarter comme étant irréelles. Dans le trouble de personnalité limite et la schizophrénie [45, 46], une relative indifférence à la douleur a été décrite, et liée à des issues fonctionnelles préoccupantes, telles que les comportements d'automutilation [46, 47]. Par ailleurs, chez des adolescents, un lien a également été montré entre les tendances suicidaires et une indifférence à la douleur [48].

La présente revue semi-quantitative a mis en relief une relation entre la douleur perçue et l'état des patient(e)s, et cette relation pourrait aider à réconcilier les résultats des études expérimentales menées dans la DM et des études de provocation d'affects négatifs effectuées chez des sujets sains. En effet, alors que la majorité des études impliquant des patient(e)s hospitalisés avec la DM ont rapporté des signes d'hypoalgésie, un nombre insuffisant d'études impliquant des patient(e)s ambulatoires ont été effectuées afin de parvenir à des conclusions. Ainsi, il semble que les patient(e)s dépressifs affichent des signes d'indifférence à la douleur surtout en phase aiguë de la maladie. On pourrait donc émettre l'hypothèse que la perception de la douleur est influencée par la sévérité des symptômes dépressifs. Alors qu'une tristesse légère et transitoire, telle qu'induite dans les études de provocation menées chez le sujet sain, est associée à une perception accrue de la douleur, des symptômes dépressifs sévères et persistants, tels qu'on les observe dans la DM, semblent plutôt être associés avec une perception atténuée de la douleur. Relativement à une souffrance psychologique intense, une stimulation douloureuse de courte durée (exemple : seuil de douleur) apparaîtrait comme relativement bénigne aux patient(e)s vivant la phase aiguë d'un épisode dépressif.

À l'opposé, des études montrant que les seuils de douleur sont élevés dans la DM, les seuils de douleur et la tolérance à la douleur ont été décrits comme étant diminués dans la DM dans deux études utilisant des stimuli ischémiques (c'est-à-dire le test du tourniquet) pour provoquer la douleur [32, 34]. Ces résultats sont cohérents avec les résultats de Pinerua-Shuhaibar *et al.* [49] qui ont montré que les sujets avec la dépression mineure ont des réponses hyperalgésiques aux stimuli ischémiques. Afin d'expliquer cette discordance dans les résultats entre les études utilisant des stimuli thermiques et ischémiques, certains auteurs ont proposé que les patient(e)s avec la DM seraient indifférents à la douleur lorsque les stimuli nociceptifs sont appliqués sur des tissus superficiels (exemple : la peau), alors qu'ils feraient l'expérience d'une douleur accentuée lorsque les stimuli sont appliqués sur des

tissus profonds (exemple : les muscles) [34]. Si c'était effectivement le cas, on s'attendrait à ce que les patient(e)s avec la DM ressentent une douleur accentuée dans les études utilisant des stimuli mécaniques. Or, à ce jour, deux études utilisant des stimuli mécaniques ont décrit des signes d'hypoalgésie dans la DM, alors qu'une étude n'a rapporté aucune différence entre les patient(e)s avec la DM et les sujets sains. Présentement, il semble improbable que la discordance dans les résultats (hyperalgésie *versus* hypoalgésie) puisse s'expliquer par la distinction entre les tissus « superficiels » et « profonds ». Comme explication alternative, les réponses hyperalgésiques des patient(e)s dépressifs dans les études utilisant des stimuli ischémiques pourraient être vues comme des évidences indirectes à l'effet que les systèmes endogènes d'inhibition de la douleur seraient déficitaires dans la DM, étant donné que le test du tourniquet peut être utilisé afin de déclencher les mécanismes de freinage de la douleur [50]. Ainsi, les réponses hyperalgésiques aux stimuli ischémiques des patient(e)s avec la DM corroboreraient l'idée selon laquelle la prédisposition des patient(e)s avec la DM à développer des symptômes somatiques résulterait d'un déficit des systèmes endogènes d'inhibition de la douleur [3]. Malheureusement, à ce jour, seulement trois études ont directement mesuré l'efficacité de systèmes endogènes d'inhibition de la douleur dans la DM. Utilisant le réflexe de l'ouverture mandibulaire (*jaw opening reflex*), une étude a montré que les systèmes d'inhibition de la douleur sont plus efficaces dans la DM que dans le groupe témoin, alors qu'une autre étude n'a démontré aucune différence entre les groupes. Il est cependant difficile de tirer des conclusions fiables de ces études, puisque la validité du réflexe de l'ouverture mandibulaire comme mesure de l'inhibition de la douleur a été questionnée [51]. Utilisant le test de l'immersion dans l'eau froide (*cold-pressor test*) comme stimulus conditionnant, notre groupe a récemment mesuré l'efficacité des systèmes endogènes d'inhibition de la douleur (c'est-à-dire l'inhibition conditionnée de la douleur) chez des patient(e)s avec la DM, des patient(e)s avec la fibromyalgie, de même que chez des sujets sains. Nous avons trouvé que les systèmes inhibiteurs de la douleur étaient déficitaires chez les patient(e)s fibromyalgiques, alors qu'ils étaient normaux dans la DM [26]. Il importe toutefois de préciser que les patient(e)s dépressifs inclus dans notre étude recevaient des antidépresseurs, qui peuvent avoir restauré le fonctionnement des systèmes inhibiteurs chez les patients dépressifs en augmentant la disponibilité synaptique de la sérotonine et/ou de la noradrénaline dans les voies nociceptives descendantes. Dans l'ensemble, l'état actuel des connaissances ne suggère pas que la DM serait associée à un déficit des systèmes endogènes d'inhibition de la douleur. Il reste cependant à déterminer si les systèmes d'inhibition de la douleur sont dysfonctionnels ou non chez des patient(e)s dépressifs

n'étant pas traités avec des antidépresseurs, et ce, à l'aide de procédures psychophysiques valides.

Notre revue semi-quantitative a des implications méthodologiques pour les études futures qui mesureront la perception/modulation de la douleur dans la DM en contexte expérimental. D'abord, les études futures devront déterminer si les seuils de douleur sont élevés dans la phase aiguë de la DM ou non. L'influence potentielle de facteurs cognitifs tels que l'inattention devra également être examinée. De plus, l'observation de la diminution des seuils de douleur et de tolérance à la douleur ischémique devra être répliquée. Dans le même esprit, les systèmes d'inhibition de la douleur devront être mesurés dans la DM en utilisant des procédures valides. Ces études nécessiteront de recruter des patient(e)s non traité(e)s avec des antidépresseurs afin d'éviter l'influence potentielle de ceux-ci sur les systèmes d'inhibition de la douleur, telle que démontrée chez l'animal [24]. Similairement, les systèmes excitateurs de la douleur devront être examinés dans la DM. À ce jour, ces systèmes ont été étudiés dans une seule étude expérimentale, mais celle-ci a inclus des patient(s) s avec des troubles de l'humeur variés (DM, trouble bipolaire et dysthymie) [52]. Dans les études futures, une attention devra être portée aux effets de latéralisation car les réponses hypoalgésiques associées à la DM semblent plus prononcées lorsque les stimuli nociceptifs sont appliqués sur le côté droit du corps. Les études futures devront également remplir certains vides dans la littérature, puisque nous en savons fort peu à propos de l'influence de l'âge sur la perception/modulation de la douleur chez les patient(e)s ayant la DM. De plus, les études futures impliquant des patient(e)s ayant la DM devront porter attention à la distinction classique entre l'intensité de la douleur et son caractère désagréable, puisque les états dépressifs transitoires induits en contexte expérimental influencent davantage la composante émotionnelle de la douleur que sa composante purement sensorielle [8, 9]. Finalement, une plus grande attention devra être portée aux différences homme-femme. Environ 65 % des personnes avec la DM sont des femmes. Or, il y a des évidences fiables à l'effet que les femmes non dépressives ont plus de douleur en réponse à des stimuli nociceptifs administrés en contexte expérimental que les hommes non dépressifs [53]. Il est aussi bien établi que les femmes sont davantage vulnérables à développer certaines douleurs chroniques, telles que la fibromyalgie, le trouble de l'articulation temporomandibulaire, les migraines, l'ostéoarthrite, le côlon irritable et l'arthrite rhumatoïde [53]. Malheureusement, l'une des conclusions de la présente revue de littérature est qu'un nombre insuffisant d'études expérimentales de la douleur se sont intéressées aux différences homme-femme dans la DM.

En conclusion, le résultat le plus constant des études mesurant la douleur en contexte expérimental chez les patient(e)s ayant la DM est une élévation des seuils de douleur, ce qui suggère une sensibilité diminuée à la douleur (de courte durée), surtout dans la phase aiguë de la maladie. Ce résultat ne semble pas s'expliquer par l'effet des antidépresseurs, mais nous avons remarqué que les réponses hypoalgésiques sont plus prononcées quand les stimuli nociceptifs sont appliqués sur le côté droit du corps. Fait intéressant : notre revue semi-quantitative a montré que la DM est associée à des réponses hypo- ou hyperalgésiques selon la modalité de stimulation utilisée afin de provoquer la douleur. Alors que les stimuli électriques sont associés à des réponses hypoalgésiques, les stimuli ischémiques sont plutôt associés à de l'hyperalgésie, et les stimuli thermiques à des résultats mixtes. Les études futures dans le domaine devront examiner la validité écologique des stimuli électriques dans la DM. Plus d'études sont également requises afin de déterminer les effets des différences homme-femme et de la mesure de la douleur (intensité *versus* caractère désagréable) sur la perception de la douleur induite expérimentalement dans la DM. L'étude des systèmes endogènes de modulation de la douleur, à l'aide de procédures validées, demeure un objectif prioritaire chez des patients dépressifs non traités avec des antidépresseurs au moment de l'expérimentation.

Références

1. Fishbain D, Cutler R, Rosomoff H *et al.* (1997) Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain* 13: 116-37
2. Garcia-Cebrian A, Gandhi P, Demyttenaere K *et al.* (2006) The association of depression and painful physical symptoms – a review of the European literature. *Eur Psychiatry* 21: 379-88
3. Stahl S, Briley M (2004) Understanding pain in depression. *Hum Psychopharmacol* 19: S9-13
4. Bair MJ, Robinson RL, Katon W *et al.* (2003) Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Int Med* 163: 2433-45
5. Von Korff M, Simon G (1996) The relationship between pain and depression. *Brit J Psychiatry Suppl* 30: 101-8
6. Berna C, Leknes S, Holmes EA *et al.* (2010) Induction of depressed mood disrupts emotion regulation neurocircuitry and enhances pain unpleasantness. *Biol Psychiatry* 67: 1083-90
7. Carter LE, McNeil DW, Vowles KE *et al.* (2002) Effects of emotion on pain reports, tolerance and physiology. *Pain Res Manag* 7: 21-9
8. Loggia ML, Mogil JS, Bushnell MC (2008) Experimentally induced mood changes preferentially affect pain unpleasantness. *J Pain* 9: 784-91

9. Rainville, P, Bao QVH, Chrétien P (2005) Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *Pain* 118: 306-18
10. Terhaar J, Boettger MK, Schwier C *et al.* (2010) Increased sensitivity to heat pain after sad mood induction in female patients with major depression. *Eur J Pain* 14: 559-63
11. Weisenberg M, Raz T, Hener T (1998) The influence of film-induced mood on pain perception. *Pain* 76: 365-75
12. Boettger MK, Greiner W, Rachow T *et al.* (2010) Sympathetic skin response following painful electric stimulation is increased in major depression. *Pain* 149: 130-4
13. Dworkin RH, Clark CW, Lipsitz JD (1995) Pain responsivity in major depression and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 56: 173-81
14. Wang W, Fu XM, Wang YH (2000) Temporals exteroceptive suppression in generalized anxiety disorder and major depression. *Psychiatry Res* 96: 149-55
15. Gormsen L, Ribe AR, Ran P *et al.* (2004) Pain thresholds during and after treatment of severe depression with electroconvulsive therapy. *Eur J Pain* 8: 487-93
16. Strigo IA, Simmons AN, Matthews SC *et al.* (2008a) Increased affective bias revealed using experimental graded heat stimuli in young depressed adults: evidence of "emotional allodynia". *Psychosom Med* 70: 338-44
17. Dickens C, McGowan L, Dale S (2003) Impact of depression on experimental pain perception: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosomatic Med* 65: 369-75
18. Lautenbacher S, Sernal J, Schreiber W *et al.* (1999) Relationship between clinical pain complaints and pain sensitivity in patients with depression and panic disorder. *Psychosomatic Med* 61: 822-7
19. Lautenbacher S, Roscher S, Strian D *et al.* (1994) Pain perception in depression: relationships to symptomatology and naloxone-sensitive mechanisms. *Psychosomatic Med* 56: 345-52
20. Celada P, Puig M, Amargos-Bosch M *et al.* (2004) The therapeutic role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in depression. *J Psychiatry Neurosci* 29: 252-65
21. Meyer JH (2007) Imaging the serotonin transporter during major depressive disorder and antidepressant treatment. *J Psychiatry Neurosci* 32: 86-102
22. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979a) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 6: 283-304
23. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979b) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 6: 305-27
24. Millan MJ (2002) Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 66: 355-474
25. Bär KJ., Greiner W, Letsch A *et al.* (2003) Influence of gender and hemispheric lateralization on heat pain perception in major depression. *J Psychiatr Res* 37: 345-53
26. Normand E, Potvin S, Corbin JE, *et al.* (2011) Marchand S. Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 72(2): 219-24
27. Katona C, Peveler R, Dowrick C *et al.* (2005) Pain symptoms in depression: definition and clinical significance. *Clin Med* 5: 390-5
28. Campbell LC, Clauw DJ, Keefe FJ (2003) Persistent pain and depression: a biopsychosocial perspective. *Biol. Psychiatry* 54: 399-409

29. Strigo IA, Simmons AN, Matthews SC *et al.* (2008b) Major depressive disorder is associated with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain. *Arch Gen Psychiatry* 65: 1275-84
30. Adler G, Gattaz WF (1993) Pain perception threshold in major depression. *Biol Psychiatry* 34: 687-9
31. Marazziti D, Castrogiovanni P, Rossi A *et al.* (1998) Pain threshold is reduced in depression. *Int J Neuropsychopharmacology* 1: 45-8
32. Bär KJ, Terhaar J, Boettger MK *et al.* (2011) Pseudohypoalgesia on the skin: a novel view on the paradox of pain perception in depression. *J Clin Psychopharmacol* 31: 103-7
33. Bär KJ, Wagner G, Koschke M *et al.* (2007) Increased prefrontal activation during pain perception in major depression. *Biol Psychiatry* 62: 1281-7
34. Bär KJ, Brehm S, Boettger MK *et al.* (2005) Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain* 117: 95-103
35. Schwier C, Kliem A, Boettger MK *et al.* (2010) Increased col-pain thresholds in major depression. *J Pain* 11: 287-90
36. Sernal J, Krieg JC, Lautenbacher S (2003) Pain thresholds as a putative functional test for cerebral laterality in major depressive disorder and panic disorder. *Neuropsychobiology* 48: 146-51
37. Frew AK, Drummond PD (2009) Opposite effects of opioid blockade on the blood pressure-pain relationship in depressed and non-depressed participants. *Pain* 142: 68-74
38. Lopez-Sola M, Pujol J, Hernandez-Ribas R *et al.* (2010) Effects of duloxetine treatment on brain response to painful stimulation in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 35: 2305-17
39. Bruder GE, Fong R, Tenke CE *et al.* (1997) Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: a quantitative electroencephalographic study. *Biol Psychiatry* 41: 939-48
40. Lacerda ALT, Nicoletti MA, Brambilla P *et al.* (2003) Anatomical MRI study of basal ganglia in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 124: 129-40
41. Vythilingam M, Charles CH, Tupler LA *et al.* (2003) Focal and lateralized subcortical abnormalities in unipolar major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 54: 744-50
42. Kleinböhl D, Hölzl R, Möltner, A *et al.* (1999) Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain* 81: 35-43
43. Micalos PS, Drinkwater EJ, Cannon J *et al.* (2009) Reliability of the nociceptive flexor reflex (RIII) threshold and association with pain threshold. *Eur J Appl Physiol* 105: 55-62
44. Verdu B, Decosterd I, Buclin T *et al.* (2008) Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs* 68: 2611-32
45. Potvin S, Marchand S (2008) Hypoalgesia in schizophrenia is independent of antipsychotic drugs: a systematic quantitative review of experimental studies. *Pain* 138: 70-8
46. Schmahl C, Greffrath W, Baumgärtner U *et al.* (2004) Differential nociceptive deficits in patients with borderline personality disorder and self-injurious behavior: laser-evoked potentials, spatial discrimination of noxious stimuli, and pain ratings. *Pain* 110: 470-9
47. Large, M, Babidge N, Andrews D *et al.* (2009) Major self-stimulation in first episode of psychosis. *Schizophr Bull* 35: 1012-21

48. Orbach I, Mikulincer M, King R *et al.* (1997) Thresholds and tolerance of physical pain in suicidal and nonsuicidal adolescents. *J Consult Clin Psychol* 65: 646-52
49. Pinerua-Shuhaibar L, Prieto-Rincon D, Ferrer A *et al.* (1999) Reduced tolerance and cardiovascular response to ischemic pain in minor depression. *J Affect Disord* 56: 119-26
50. Koseka E, Hansson P (1997) Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 70: 41-51
51. Forkmann T, Heins M, Bruns T *et al.* (2009) The second exteroceptive suppression is affected by psychophysiological factors. *J Psychosom Res* 66: 521-9
52. Klauenberg S, Maier C, Assion HJ *et al.* (2008) Depression and changed perception: hints for a central disinhibition mechanism. *Pain* 140: 332-43
53. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC *et al.* (2009) Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 10: 447-85

E. Corruble

Introduction

Selon Jean Delay, l'humeur est « *cette disposition affective fondamentale, riche de toutes les instances émotionnelles et instinctives, qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable, oscillant entre les deux pôles extrêmes de la douleur et du plaisir* » [1]. L'humeur est donc un rhéostat, comme peut l'être la température. La dépression, au sens pathologique du terme, correspond à un dérèglement de l'humeur. Ce dérèglement peut se manifester par des symptômes dépressifs et, dans certains cas, par d'authentiques troubles dépressifs, dont le prototype est l'épisode dépressif majeur ou caractérisé survenant dans le cadre d'un trouble dépressif majeur.

Selon l'*International Association for the Study of Pain*, la douleur est « *une impression sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en termes évoquant une telle lésion* ». Cette définition multidimensionnelle montre que l'expérience douloureuse est subjective et intègre à la fois des éléments sensoriels et des éléments affectifs [2]. La douleur chronique, douleur persistant de trois à six mois, est une expérience complexe, comportant des éléments affectifs, cognitifs et comportementaux ayant un retentissement physique, psychologique et social [3-7]. Son intrication avec l'humeur est donc étroite.

La dépression comme facteur de risque de plaintes douloureuses

Les symptômes dépressifs sont nombreux et s'expriment dans les domaines émotionnels, affectifs, cognitifs mais également physiques. La douleur morale est le symptôme psychique le plus spécifique de dépression. Il comporte l'humeur proprement dite et les émotions,

l'image que le sujet a de lui-même, l'image qu'il a du monde qui l'entoure, et la façon dont il se représente l'avenir. L'humeur du déprimé peut comporter différentes facettes : tristesse pathologique par sa durée et/ou son intensité (symptôme fréquent mais non indispensable au diagnostic), anxiété, irritabilité, indifférence voire anesthésie affective. Les émotions que ressent le déprimé sont des émotions essentiellement négatives et désagréables. L'image que le déprimé a de lui-même est caractérisée par des sentiments d'auto-dévalorisation, d'inutilité, d'incapacité, de pénibilité, le déprimé pouvant se faire des reproches, voire se culpabiliser et s'auto-accuser. Le déprimé a une vision essentiellement négative du monde qui l'entoure. Il est excessivement pessimiste pour l'avenir et a des difficultés à anticiper et élaborer des projets. La perte de l'élan vital est relativement spécifique de la dépression : anergie, apragmatisme, aboulie, avolition, anhédonie et diminution de la libido en sont les principaux symptômes [8]. Le ralentissement psychomoteur est également un symptôme relativement spécifique de dépression, dont la mise en évidence repose essentiellement sur une observation comportementale simple du sujet. De plus, la symptomatologie dépressive comporte souvent des symptômes cognitifs : difficultés d'attention, difficultés de concentration, difficultés mnésiques, indécision. Le contexte suicidaire, comportant les idées de mort, les idées de suicide, les projets de suicide et les tentatives de suicide, sont également centraux dans la dépression. Ils doivent être systématiquement et soigneusement évalués, car leur présence est associée à une mise en jeu du pronostic vital du patient déprimé, et ce à court terme. Pour rappel, plus de deux tiers des suicides sont secondaires à des épisodes dépressifs [8]. Outre les plaintes douloureuses que nous détaillerons plus loin, les symptômes somatiques de dépression sont nombreux. On notera d'abord les perturbations du sommeil, le plus souvent insomnie de début, de milieu ou, plus spécifiquement de fin de nuit. Les perturbations de l'appétit sont également fréquentes. Il s'agit le plus souvent d'une anorexie. Les variations de poids associées à la symptomatologie dépressive doivent d'ailleurs être quantifiées. Elles sont parfois importantes. L'asthénie et les symptômes neurovégétatifs sont fréquemment retrouvés au sein de la symptomatologie dépressive. D'ailleurs, lorsqu'ils sont prototypiques, les symptômes dépressifs sont maxima le matin et s'améliorent en fin de journée.

Dans les formes cliniques de dépression mélancolique, les symptômes somatiques sont particulièrement nombreux, la sévérité symptomatique est marquée, et certains symptômes peuvent être associés aux symptômes précédents : symptômes délirants congruents à l'humeur dans les mélancolies délirantes, symptômes anxieux marqués dans les mélancolies anxieuses par exemple.

Dans les classifications internationales actuelles, la définition de l'épisode dépressif caractérisé ou épisode dépressif majeur repose sur la présence de symptômes suffisamment nombreux, durables (au moins deux semaines) et ayant un retentissement fonctionnel marqué dans les domaines familial, social ou professionnel (tableau I) [9]. Cette définition est essentielle à connaître car elle va fournir un repère important pour juger de la pertinence d'un traitement. En effet, seul l'épisode dépressif majeur est une indication à un traitement antidépresseur, les symptômes dépressifs ne nécessitant pas de traitement médicamenteux.

Tableau I – Épisode dépressif majeur ou caractérisé [9].

<p>A. Au moins 5 symptômes pendant au moins deux semaines, changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins soit humeur dépressive, soit perte d'intérêt ou de plaisir.</p> <p>i) humeur dépressive ;</p> <p>ii) diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir ;</p> <p>iii) perte ou gain de poids significatif ;</p> <p>iv) insomnie ou hypersomnie ;</p> <p>v) agitation ou ralentissement psychomoteur ;</p> <p>vi) fatigue ou perte d'énergie ;</p> <p>vii) sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée ;</p> <p>viii) diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision ;</p> <p>ix) pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis.</p>
<p>B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.</p>
<p>C. Souffrance cliniquement significative ou altération du fonctionnement social, professionnel.</p>
<p>D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.</p>
<p>E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher. Les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.</p>

La plainte douloureuse n'est pas retenue parmi les symptômes utiles au diagnostic d'épisode dépressif majeur, du fait d'une variabilité importante des plaintes douloureuses en fonction de la culture et de leur spécificité diagnostique relative. Néanmoins, ces plaintes douloureuses sont fréquentes chez les patients déprimés. Les plaintes douloureuses sont en effet retrouvées chez 75 % des patients déprimés [10]. Ces plaintes douloureuses pourraient être secondaires à une interprétation alarmiste des sensations corporelles, aboutissant à une amplification de la perception douloureuse [11].

Dans une étude portant sur 150 patients déprimés hospitalisés [12], nous avons évalué les plaintes douloureuses au cours du traitement par antidépresseurs à l'aide du questionnaire *Symptom Check List, 90 items, revised*. Les plaintes douloureuses étaient présentes chez 92 % des patients à l'admission. Soixante-seize pour cent des patients signalaient plusieurs plaintes douloureuses. Les céphalées et les douleurs dans la poitrine étaient davantage signalées par les femmes, alors que les myalgies et les paresthésies étaient davantage signalées par les hommes. L'intensité des plaintes douloureuses était corrélée avec l'intensité des symptômes de dépression et d'anxiété évalués par les patients. En revanche, elles n'étaient pas liées à l'âge, aux tentatives de suicide et à la sévérité dépressive évaluée par le psychiatre. Les plaintes douloureuses se sont améliorées au cours des dix premiers jours de traitement antidépresseur. Enfin, des notes élevées de plaintes douloureuses au début du traitement étaient un facteur prédictif de non-réponse au traitement antidépresseur.

Dans l'étude STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) [13], les patients présentant un trouble dépressif majeur recrutés en consultation de médecine générale ou en consultation de psychiatrie ont été comparés selon qu'ils présentaient ou non des plaintes douloureuses [14]. Les résultats de cette étude portant sur 3 745 patients déprimés montrent que les patients déprimés présentant des plaintes douloureuses sont plus jeunes, plus souvent d'origine africo-hispanique, et ont un niveau d'éducation moins élevé que les patients déprimés qui n'ont pas de plaintes douloureuses. Dans cet échantillon, la sévérité des plaintes douloureuses est corrélée à la sévérité des symptômes anxieux, de l'humeur irritable, et des symptômes fonctionnels intestinaux. Les plaintes douloureuses sont également associées à une moindre qualité de vie.

Certaines formes cliniques de dépression ont mis en avant l'importance des plaintes douloureuses dans la clinique de la dépression. Ainsi, en 1973, Kielholz a décrit la dépression masquée [15]. Dans cette forme clinique de dépression, la symptomatologie purement psychique de la dépression est masquée par des symptômes somatiques qui sont au premier plan. Parmi ces symptômes somatiques, les symptômes douloureux sont fréquents. Parmi les plaintes douloureuses rencontrées dans la dépression masquée, on citera les céphalées, les lombalgies, les douleurs dans la poitrine, les douleurs abdominales. Les patients souffrant de dépression masquée consultent en règle générale des médecins généralistes. Ce sont souvent des personnes âgées.

Enfin, on ne perdra pas de vue que l'épisode dépressif peut venir émailler l'évolution d'autres troubles psychiatriques qui sont à l'origine de plaintes douloureuses, comme les troubles somatoformes et les troubles de type somatisation. Dans ce contexte, l'absence d'amélioration des

plaintes douloureuses malgré l'amélioration des autres symptômes de dépression aura une valeur diagnostique forte.

La douleur chronique comme facteur de risque de dépression

Alors qu'une douleur aiguë, même banale, peut induire des symptômes dépressifs aigus, c'est dans le domaine de la douleur chronique que l'association avec l'épisode dépressif caractérisé est la plus pertinente. La prévalence de la dépression chez les patients souffrant de douleur chronique est élevée. Ainsi, la comorbidité entre pathologies anxio-dépressives et douleur chronique touche plus de 60 % des patients douloureux chroniques [10, 16]. Dans une étude épidémiologique canadienne portant sur 131 500 sujets [17], la prévalence du trouble dépressif majeur ou caractérisé est de 11,3 % chez les sujets douloureux chroniques et de 5,3 % chez les sujets ne présentant pas de douleur chronique. De même, dans une étude portant sur 5 808 sujets suivis en médecine générale et évalués par autoquestionnaires [18], la prévalence du trouble dépressif majeur est de 10,4 % chez les sujets douloureux chroniques et de 4,5 % chez les sujets ne présentant pas de douleur chronique. De même, chez les sujets souffrant de douleur chronique, la prévalence du trouble dépressif majeur est plus élevée (23,3 %) si la douleur entraîne un retentissement fonctionnel que si elle n'en entraîne pas (5,4 %) [18]. Enfin, la chronicisation de la douleur augmente la probabilité de survenue d'une dépression [19].

La prévalence des troubles dépressifs majeurs varie selon le type de douleur chronique. Ainsi, chez les patients consultant dans des centres spécialisés dans la prise en charge des céphalées, la prévalence des épisodes dépressifs modérés à sévères est de 27 % [20]. Une étude [21] portant sur dix-sept pays et plus de 85 000 sujets présentant une lombalgie ou une cervicalgie chronique met en évidence un risque multiplié par 2,3 de présenter un trouble dépressif. Une revue de neuf études de patients lombalgiques chroniques [22] met en évidence une prévalence de 21 % de troubles dépressifs. Une association positive entre dépression et neuropathie diabétique périphérique a également été mise en évidence [23]. Dans le cas de la fibromyalgie, la prévalence des troubles dépressifs majeurs est particulièrement élevée, de l'ordre de 50 à 75 % [24, 25]. Ainsi, compte tenu de ces résultats, certains auteurs ont recommandé de considérer un patient douloureux chronique comme déprimé jusqu'à preuve du contraire.

D'un point de vue clinique, un patient présentant une douleur chronique et un épisode dépressif aura davantage de plaintes douloureuses, une sévérité douloureuse augmentée, une durée plus prolongée de la

douleur et moins de chances de guérir de sa douleur chronique qu'un patient douloureux chronique sans dépression [16]. Ces patients auront également davantage recours au système de soins, auront un retentissement fonctionnel plus marqué, et en particulier des taux plus élevés de chômage.

En pratique, les éléments cliniques qui doivent alerter le clinicien en faveur d'un épisode dépressif chez un patient douloureux chronique sont un changement comportemental ou thymique par rapport à un état antérieur, et/ou, plus spécifiquement, une majoration de la plainte de la douleur chronique sans aspect lésionnel franc et/ou un décalage relatif entre l'aspect lésionnel et le niveau de plainte douloureuse. Dans ces cas, la symptomatologie dépressive devra être investiguée soigneusement.

Difficultés associées au diagnostic

La comorbidité entre dépression et douleur chronique est largement sous-diagnostiquée, tant par les médecins généralistes que spécialistes, qu'ils soient somaticiens ou psychiatres. Par exemple, il a été montré que la présence de symptômes somatiques plutôt que de symptômes purement psychiques diminue de trois quarts à un quart la probabilité que le diagnostic de dépression soit effectué en consultation de médecine générale [10].

Les difficultés du diagnostic de la comorbidité entre douleur et dépression sont liées d'abord aux modèles qui ont sous-tendu nos pratiques pendant des décennies. Dans ces modèles qui infiltrent encore largement nos pratiques, la dépression est considérée comme une maladie de l'esprit, et la douleur chronique comme une maladie du corps. Et les carrefours et les ponts existant entre les champs somatiques et psychiques restent encore insuffisants. Les difficultés du diagnostic de la comorbidité entre douleur et dépression sont également liées à la formation insuffisante des professionnels de santé à propos de la dépression et de ses comorbidités et à l'éducation insuffisante des patients dans ce domaine. Chez les professionnels comme dans le grand public, on constate encore trop souvent des phénomènes de rationalisation et d'identification qui entravent le diagnostic de dépression. On peut citer par exemple la réaction suivante qui est fréquente : « *c'est normal qu'il soit déprimé puisqu'il a mal* ». Cette attitude a pour conséquence directe un défaut de diagnostic de la dépression. Ce défaut de diagnostic de la dépression va induire des conséquences importantes : outre la souffrance du patient et de l'entourage, la chronicisation de la dépression, la majoration du retentissement fonctionnel, et le parcours de soins caricaturaux avec consultations et examens complémentaires multiples, conduisant à des coûts exorbitants.

Dans le contexte de la douleur et d'une pathologie somatique, tous les symptômes dépressifs n'ont pas la même valeur discriminante pour porter le diagnostic de dépression. Par exemple, des troubles de l'appétit et l'amaigrissement peuvent être expliqués par une maladie somatique associée, potentiellement génératrice de douleurs. Ainsi, dans ce contexte, on accordera davantage de poids diagnostique aux symptômes plus discriminants comme la douleur morale (humeur proprement dite et émotions, image que le sujet a de lui-même, du monde qui l'entoure et de l'avenir) ou la perte de l'élan vital, les symptômes cognitifs ou le contexte suicidaire, ainsi qu'à la variation des symptômes au cours de la journée, un maximum matinal des symptômes étant un excellent argument diagnostique. En revanche, les symptômes somatiques de dépression seront moins discriminants.

Dans certains cas où le diagnostic de la comorbidité entre dépression et douleur chronique est délicat, les tests thérapeutiques à visée diagnostique prennent tout leur intérêt. La logique de réaliser un test thérapeutique aux antidépresseurs repose sur la fréquence de l'existence d'une comorbidité dépressive chez les patients douloureux chroniques et les difficultés de diagnostic des épisodes dépressifs chez les patients douloureux chroniques. Lors des tests thérapeutiques, une amélioration symptomatique sous antidépresseurs est en faveur du diagnostic d'épisode dépressif, même si les effets antalgiques propres des médicaments antidépresseurs, isolés de leur effet antidépresseur, sont bien démontrés dans certains types de douleurs chroniques comme les douleurs neuropathiques, les douleurs post-zostériennes ou la fibromyalgie [26].

Effets sur le pronostic de l'association entre symptomatologie douloureuse et dépression

Les patients présentant une symptomatologie douloureuse associée à la dépression ont une péjoration du pronostic par comparaison aux patients ne présentant pas de symptomatologie douloureuse associée à la dépression, les taux de guérison de l'épisode étant respectivement de 9 % *versus* 47 % [27]. Ainsi, le traitement des symptômes douloureux associés à la dépression est un enjeu important en termes de pronostic de la dépression : par exemple, une étude [28] portant sur les résultats de deux études randomisées contrôlées en double aveugle d'une durée de neuf semaines montre que le taux de rémission de la dépression est deux fois plus élevé si les patients répondent au traitement des symptômes douloureux par comparaison à ceux qui ne répondent pas au traitement des symptômes douloureux (36,2 % *versus* 17,8 %).

Progrès récents

Parmi les progrès récents dans les pratiques en France, on notera l'évaluation quasi systématique de la douleur, en particulier chez les patients hospitalisés. Celle-ci permet la prise en compte de ce symptôme et de l'une de ses causes possibles qu'est la dépression. Par ailleurs, dans le domaine thérapeutique, les effets des médicaments antidépresseurs sur les plaintes douloureuses de la dépression et sur certaines formes de douleurs chroniques sont de mieux en mieux documentés dans la littérature internationale et connus des cliniciens. Enfin, dans le domaine de la physiopathologie, la composante inflammatoire de la maladie dépressive n'est plus remise en question [29]. Elle pourrait ouvrir une nouvelle aire de la thérapeutique. Ces différents éléments contribuent probablement à une meilleure prise en charge des patients présentant des douleurs chroniques et un trouble dépressif.

Progrès à réaliser

Des progrès sont nécessaires dans le champ des techniques objectives en particulier biologiques, génétiques et d'imagerie appliquées à la dépression. Ils devraient permettre d'ouvrir d'autres perspectives dans le champ de la compréhension, des définitions et des thérapeutiques utilisées pour les troubles dépressifs. Des progrès sont également nécessaires dans le champ de la compréhension de la physiopathologie de l'association entre douleur et dépression, même si l'on sait que les circuits de la dépression et de la douleur chronique sont superposés, et que les zones contrôlant les aspects émotionnels de la douleur, comme le cortex cingulé antérieur ou l'amygdale, deviennent hyperactives lors de la chronicisation de la douleur, favorisant la survenue de manifestations dépressives [30]. Une meilleure connaissance de la physiopathologie de l'association entre douleur et dépression permettra à terme de disposer de traitements plus efficaces de l'association entre douleur et dépression [31].

Conclusion

L'association entre douleur et dépression est fréquente. Cette association est bidirectionnelle. En effet, la dépression peut compliquer l'évolution d'une douleur chronique. Mais, les plaintes douloureuses peuvent également être des symptômes de l'épisode dépressif. L'association entre douleur et dépression peut entraîner un retentissement

fonctionnel important. Elle est potentiellement létale du fait du risque de suicide qu'elle entraîne. Elle doit donc être correctement diagnostiquée car elle peut être prise en charge efficacement avec les moyens thérapeutiques dont on dispose aujourd'hui.

Références

1. Delay J (1946) Les dérèglements de l'humeur. Masson, Paris
2. Merskey H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ *et al.* (1989) Pain terms: a list with definitions and notes on usage recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. *Pain* 6: 249-52
3. Merskey H, Bogduk N (1994) Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd ed. IASP Press, Seattle
4. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY (2009) Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol* 87: 81-97
5. Melzack R,Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL (2001) Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann NY Acad Sci* 933: 157-74
6. Brennan F, Carr DB, Cousins M (2007) Pain management: a fundamental human right. *Anesth Analg* 105: 205-21
7. Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN (2011) Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 152: S49-64
8. Corruble E (2009) Dépression et risque suicidaire. In: Courtet P (ed) *Suicide et tentatives de suicide*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 120-3
9. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Edition) (DSM-IV). American Psychiatric Press, Washington DC, USA
10. Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkind M (1993) Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care. *Am J Psychiatry* 150: 734-41
11. Rentsch D, Piguat V, Cedraschi C *et al.* (2009) Chronic pain and depression. *Rev Med Suisse* 17: 1364-6
12. Corruble E, Guelfi JD (2000) Pain complaints in depressed inpatients. *Psychopathology* 33: 307-9
13. Fava M, Rush AJ, Trivedi MH *et al.* (2003). Background and rationale for the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study. *Psychiatr Clin North Am* 26: 457-94
14. Husain MM, Rush AJ, Trivedi MH *et al.* (2007) Pain in depression: STAR*D study findings. *J Psychosom Res* 63: 113-22
15. Kielholz P (1973) La dépression masquée. Masson, Bâle
16. Bair MJ, Robinson RL, Katon W *et al.* (2003) Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 163: 2433-45
17. Munce S, Stewart D (2007) Gender differences in depression and chronic pain conditions in a national epidemiologic survey. *Psychosomatics* 48: 394-9
18. Arnow B, Hunkeler E, Blasey C *et al.* (2006) Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care. *Psychosom Med* 68: 262-8
19. Tunks ER, Crook J, Weir R (2008) Epidemiology of chronic pain with psychological comorbidity: prevalence, risk, course, and prognosis. *Can J Psychiatry* 53: 224-34

20. Jelinski S, Magnusson J, Becker W *et al.* (2007) Factors associated with depression in patients referred to headache specialists. *Neurology* 68: 489-95
21. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Lee S *et al.* (2007) Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: results from the World Mental Health Surveys. *Pain* 129: 332-42
22. Sullivan M, Reesor K, Mikail S *et al.* (1992) The treatment of depression in chronic low back pain: review and recommendations. *Pain* 50: 5-13
23. Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez J *et al.* (2005) Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms: the association revisited. *Diabetes Care* 28: 2378-83
24. Vishne T, Fostick L, Silberman A *et al.* (2008) Fibromyalgia among major depression disorder females compared to males. *Rheumatol Int* 28: 831-36
25. Buskila D, Cohen H (2007) Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *Curr Pain Headache Rep* 11: 333-8
26. Coudoré et Hache (in press). Antidépresseurs et douleur. In : Corruble E (ed) Les médicaments antidépresseurs. Flammarion, Collection Médecine et Neurosciences, Paris
27. Geerlings SW, Twisk JWR, Beekman ATF *et al.* (2002) Longitudinal relationship between pain and depression in older adults: sex, age and physical disability. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 37: 23-30
28. Fava M, Mallinckrodt C, Detke M *et al.* (2004) The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? *J Clin Psychiatry* 65: 521-30
29. Dantzer R (2012) Depression and inflammation: an intricate relationship. *Biol Psychiatry* 71(1): 4-5
30. Neugebauer V, Galhardo V, Maione S, Mackey SC (2009) Forebrain pain mechanisms. *Brain Res Rev* 60: 226-42
31. Voir chapitre 2 de l'ouvrage

Le trouble bipolaire, pathologie psychiatrique hautement comorbide tant sur le plan psychiatrique que sur le plan somatique, se caractérise par une alternance d'épisodes thymiques à l'origine d'un dysfonctionnement global. La probabilité de survenue de céphalées, de dorsalgies ou d'arthralgies est doublée en population clinique [1]. L'une des principales plaintes d'origine somatique rapportée par les patients maniaques est de nature algique [2]. Une large étude épidémiologique a démontré que les patients souffrant de troubles bipolaires rapportaient un handicap fonctionnel lié à des plaintes algiques plus important que les patients déprimés ou anxieux, eux-mêmes plus gênés par la douleur que la population générale [3].

Après avoir abordé le lien entre trouble bipolaire et migraine, nous discuterons de la place de la douleur comme aide à l'orientation diagnostique. Le lien entre douleur et trouble bipolaire sera aussi envisagé à travers la douleur psychologique, entité moins étudiée mais pourtant très importante pour la compréhension des maladies mentales et de leurs comorbidités. Enfin, nous exposerons la complexité de la prise en charge thérapeutique des patients bipolaires présentant une pathologie douloureuse.

Trouble bipolaire et migraine

On peut noter certaines similitudes dans l'expression du trouble bipolaire et de la pathologie migraineuse :

- chronicité avec une évolution cyclique marquée par des périodes symptomatiques (épisodes thymiques ou attaques migraineuses) et intercritiques ;
- expression clinique hétérogène au retentissement variable ;
- probable support génétique.

La prévalence sur la vie entière des migraines est estimée à 39,8 % (femmes = 43,8 %, hommes = 31,4 %) chez les patients souffrant de

trouble bipolaire tous types confondus et jusqu'à 77 % chez les sujets bipolaires II [4]. Breslau et Andreski [5] ont retrouvé une association entre trouble bipolaire et migraine avec aura, résultats répliqués par Merikangas *et al.* [6] au sein de jeunes adultes de la cohorte de Zurich. Les patients bipolaires ont presque trois fois (OR = 2,78 ; IC à 95 % = 1,3-6,0) plus de risque de souffrir d'une migraine au cours d'une année que les patients non bipolaires. Une étude épidémiologique canadienne a aussi retrouvé une prévalence accrue des migraines au sein d'un échantillon souffrant de trouble bipolaire comparativement à la population générale (respectivement 24,8 % *versus* 10,3 %) [7]. Si les patients migraineux ont moins de risque de développer un trouble affectif que les sujets présentant des céphalées chroniques quotidiennes, la prévalence des troubles de l'humeur est accrue chez ceux souffrant de migraine chronique comparativement à ceux souffrant de migraine simple ou de céphalées de tension [8]. Une large étude en population générale portant sur 36 984 patients a montré que les sujets migraineux souffraient deux fois plus d'un trouble bipolaire que les sujets indemnes de migraine, et ce indépendamment des variables sociodémographiques [9]. Certains auteurs ont aussi suggéré que la présence d'une symptomatologie migraineuse chez les patients unipolaires pourrait être un trait du spectre bipolaire [10].

Les résultats concernant un effet de genre sont divergents : comorbidité rapportée plus fréquemment chez les hommes par certains [11] et chez les femmes par d'autres [12]. Les hommes présentant une migraine et un trouble bipolaire comorbides rapportent plus de troubles anxieux, ont un âge de début du trouble bipolaire plus précoce et utilisent plus largement les services de soins primaires et psychiatriques comparativement aux sujets bipolaires non migraineux. Les femmes présentant une migraine et un trouble bipolaire comorbides rapportent plus de comorbidités somatiques et ont plus souvent recours à une assistance dans les actes de la vie quotidienne que les patientes bipolaires non migraineuses [13].

La comorbidité migraineuse a un impact négatif sur l'évolution du trouble bipolaire : plus grand nombre d'épisodes thymiques, en particulier dépressifs, et de comorbidités psychiatriques [14]. Bien que les migraines majorent le risque de passage à l'acte suicidaire, comme le trouble bipolaire lui-même, aucune différence significative en ce qui concerne le nombre de tentative de suicide n'a été rapportée entre les sujets bipolaires avec ou sans migraine [15].

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer l'association entre trouble bipolaire et migraine. Les deux principales théories sont les suivantes :

- l'existence de facteurs étiologiques communs. Un dysfonctionnement sérotoninergique est impliqué dans la pathologie migraineuse ainsi que dans le trouble bipolaire. Comparativement aux patients bipolaires

- non migraineux, les patients comorbides présentent un effondrement de l'hormone de croissance en réponse à l'administration de sumatriptan, agoniste 5HT-1D [16]. D'autre part, il est possible que des facteurs vasculaires soient impliqués dans l'étiologie des deux troubles. Certains auteurs se sont aussi interrogés sur l'existence d'une vulnérabilité génétique commune entre migraine et trouble thymique ;
- une autre théorie repose sur l'existence d'une symptomatologie commune sans facteurs étiologiques communs. En effet, le risque de souffrir d'un trouble bipolaire chez les apparentés de patients migraineux non bipolaires n'est pas accru [6].

Douleurs musculosquelettiques

Les sujets souffrant de trouble bipolaire rapportent significativement plus de dorsalgies que les sujets sains (15,4 % *versus* 10 %) [17]. D'autre part, des arthralgies sont plus souvent diagnostiquées par les médecins généralistes chez les sujets souffrant de trouble bipolaire comparativement à la population générale [3].

Les patients bipolaires peuvent aussi présenter des douleurs musculaires en lien avec les traitements prescrits tels que les antipsychotiques atypiques ; les douleurs musculaires sont généralement la conséquence d'un syndrome extrapyramidal et d'une rhabdomyolyse. L'apparition de douleurs musculaires en lien avec l'administration de quétiapine a été rapportée chez une jeune femme bipolaire de 28 ans. Mais dans ce cas, ni syndrome extrapyramidal ni signes clinicobiologiques de rhabdomyolyse ont été constatés [18].

Le trouble bipolaire est plus fréquent chez les femmes souffrant de fibromyalgie comparativement à la population générale [19]. Les sujets souffrant de fibromyalgie ont 153 fois plus de risque de présenter un trouble bipolaire en comparaison de sujets non fibromyalgiques [20]. Une étude a mis en évidence que la symptomatologie maniaque était associée à la sévérité de la douleur et à une moindre qualité de vie chez des patientes fibromyalgiques [21]. Existe-t-il un substrat neurobiologique responsable du trouble affectif et d'une modification de la perception de l'information douloureuse ? Les patients atteints de trouble bipolaire présentent des modifications du métabolisme des régions préfrontales et limbiques, ce qui n'est pas le cas des patients fibromyalgiques par rapport à des témoins [22]. Inversement aux patients souffrant de fibromyalgie, le taux cérébrospinal de substance P (neurokinine) est normal chez les sujets bipolaires [23]. Le lien entre fibromyalgie et trouble bipolaire peut-il s'expliquer par une somatisation de la douleur psychique ? On le voit, les questions demeurent et attendent des travaux spécifiques.

Douleur psychologique

La douleur est un aspect central de nombreux processus pathologiques, dont elle influence le pronostic. La douleur physique a donné lieu à de nombreux travaux de recherche, ce qui est moins le cas de la douleur psychique. Pourtant, durant un épisode dépressif majeur, cette dernière est souvent perçue par les patients comme plus insupportable que n'importe quelle douleur physique [24]. En outre, le lien entre douleur psychique et douleur physique est clairement établi, comme en témoignent l'existence de douleurs physiques chez les sujets déprimés et l'efficacité des antidépresseurs dans certaines pathologies algiques. Enfin, les douleurs psychique et physique semblent partager certaines voies neurologiques centrales.

L'homme étant un animal social, les éléments de rupture sociale sont source de douleur sociale ou psychologique. Une répercussion du trouble bipolaire est la désinsertion sociale, familiale et professionnelle : 40 % des patients sont sans emploi, trois fois plus de divorces. Les patients bipolaires sont donc fortement exposés à des événements de vie douloureux en lien avec un sentiment de rejet.

La sensibilité prolongée au rejet social est une caractéristique de la dépression atypique décrite en 1959. Ce type de dépression est plus fréquemment retrouvé chez les patients déprimés bipolaires qu'unipolaires. Les patients présentant des symptômes dépressifs atypiques ont 3,6 fois plus souvent un trouble bipolaire que ceux n'ayant pas une symptomatologie atypique [25]. Une étude a estimé que 72 % des patients rapportant des symptômes dépressifs atypiques souffraient d'un trouble du spectre bipolaire [26]. La dépression atypique a aussi été associée aux douleurs chroniques [27].

Une étude a tenté de mieux déterminer la sensibilité au rejet social lors de la dépression bipolaire. Soixante-sept patients bipolaires déprimés ont donc été évalués sur l'intensité de leur sensibilité à la douleur psychique (trait et état) ainsi que sur leurs expériences douloureuses. La majorité des patients rapportait une sensibilité intense au rejet. La sensibilité au rejet « état » était un facteur prédictif de survenue de douleur physique contrairement à la sensibilité « trait ». La sensibilité « état » était corrélée à l'intensité de la dépression et à l'existence de douleurs physiques telles que céphalées, douleurs thoraciques et douleurs diffuses. La sensibilité au rejet « trait » n'était pas corrélée à l'intensité de la dépression mais elle était associée à l'existence de douleurs thoraciques lors de la dépression. La sensibilité au rejet « état », le sexe et le niveau d'anxiété étaient des facteurs prédictifs de la sensibilité « trait » [28].

Pour Shneidman, la douleur psychique est au cœur du processus suicidaire. Les facteurs de stress sociaux entraînent un sentiment de rejet et, sous l'influence de facteurs de vulnérabilité, ils sont perçus

comme douloureux. La mort est alors envisagée comme le seul moyen de mettre fin à cette douleur psychique. La proportion de sujets présentant une douleur psychique intense, des idées suicidaires intenses et fréquentes est significativement plus importante chez les suicidants comparativement aux témoins affectifs [29]. Or le trouble bipolaire est associé à un risque de suicide élevé. Cela suggère que le risque accru de conduites suicidaires chez les patients bipolaires peut être en partie expliqué par une sensibilité accrue au rejet social entretenue par l'exposition plus fréquente à des facteurs environnementaux source de douleur psychique.

Sensibilité à la douleur discriminante entre unipolaire et bipolaire ?

La dépression est une entité clinique appartenant à la fois aux troubles bipolaire et unipolaire. Les plaintes algiques sont extrêmement fréquentes dans le cadre des troubles affectifs. Il est donc légitime de s'interroger sur l'expression clinique de la douleur ainsi que sur sa perception dans le cadre de chacun de ces troubles. Comparativement aux patients unipolaires, les patients bipolaires rapportent significativement moins de plaintes musculosquelettiques (notamment algiques) à l'échelle de Hamilton – anxiété [30].

Alors que le seuil nociceptif est augmenté chez les sujets déprimés, il n'existe pas de différence entre les seuils de perception d'une stimulation non nociceptive entre sujets déprimés et témoins [31, 32]. Ceci laisse à penser que l'état dépressif affecte spécifiquement la perception de la douleur, voire les stimulations aversives en général. Toutefois, ces conclusions ne sont pas partagées par tous les auteurs [33, 34]. Von Knorring [31] a comparé les seuils douloureux et la tolérance à la douleur chez 100 patients déprimés en fonction du trouble présenté. Les patients unipolaires et bipolaires, en particulier ceux présentant des symptômes psychotiques, avaient une tolérance accrue à la douleur en comparaison de sujets présentant une dépression névrotique.

En comparaison de patients bipolaires, les patients unipolaires seraient plus sensibles à la douleur lors d'une dépression. De manière générale, les patients étaient significativement moins sensibles à la douleur que les témoins [35]. Il est également suggéré que les hommes bipolaires présentent un pattern de réponse à la douleur différent des hommes unipolaires [36]. Une étude menée par Dworkin *et al.* [37] a comparé la réponse à la douleur thermique chez 15 sujets bipolaires, 26 sujets unipolaires et 64 témoins sains. Lors d'un train de stimuli thermiques, les sujets unipolaires ont plus de difficultés à discriminer les signaux douloureux que les sujets sains. La perception des stimuli, qu'ils soient

douloureux ou non, est similaire entre les patients souffrant d'un trouble bipolaire et les sujets sains. Les deux groupes de patients ne diffèrent pas entre eux en termes de perception sensorielle. Comparativement aux sujets sains, la réponse comportementale aux stimuli est réduite chez les patients unipolaires pour tous types de stimulus alors que, chez les patients bipolaires, elle est réduite uniquement pour les stimuli non douloureux. Cette étude a cependant des limites : sex-ratio différent au sein des groupes de patients pouvant influencer la réponse à la douleur, absence de contrôle de l'état thymique (le groupe de patients bipolaires réunit patients déprimés et maniaques) [37].

Les patients déprimés sont plus enclins à développer une symptomatologie migraineuse. Une étude a tenté de mettre en évidence des caractéristiques cliniques de la migraine en fonction de la nature du trouble affectif chez 102 patients. Trente-huit patients rapportaient une histoire de migraine. Parmi les 22 patients se plaignant d'une latéralisation migraineuse prédominante, les auteurs ont mis en évidence que les migraines étaient préférentiellement latéralisées à droite chez les patients unipolaires et à gauche pour les patients bipolaires [38].

Il a été mis en évidence par tomographie par émission de positrons que les patients bipolaires déprimés présentaient une réduction du potentiel de liaison au niveau des récepteurs muscariniques 2 dans la région cingulaire antérieure [39]. Or ces récepteurs sont impliqués dans la perception sensorielle et les agonistes muscariniques ont un effet antinociceptif central dans les études animales [40]. Ces résultats orientent vers l'existence d'une sensibilité à la douleur différente entre les patients unipolaires et bipolaires mais des études complémentaires doivent être menées, en contrôlant l'état thymique et les traitements.

Traitements

Effet antalgique des traitements thymorégulateurs

Le traitement de référence du trouble bipolaire repose sur les sels de lithium. De plus en plus de données ont démontré son effet sur le système de la douleur. Il a récemment été rapporté un cas de syndrome de loge sans douleur chez un patient bipolaire traité par lithium [41]. Il a été aussi démontré qu'il était efficace sur les douleurs neuropathiques [42]. Le lithium entraînerait une réduction de la perception de la douleur et une augmentation de la tolérance à la douleur. Cet effet pourrait être lié à une interaction avec le système opioïdurgique. En effet, le lithium réduit la tolérance et la dépendance à la morphine [43]. Son

administration chronique majeure l'expression des récepteurs μ opioïdiques au niveau cérébral chez le rat [44]. Il a été aussi démontré que le lithium réduit l'hyperalgésie thermique et mécanique dans un modèle animal de douleur neuropathique. La naloxone, antagoniste opioïdique, limite cet effet antalgique observé avec le lithium si elle est préalablement injectée [45].

D'autres molécules utilisées comme thymorégulateurs auraient un effet antalgique. Par exemple, certains anticonvulsivants ont fait la preuve de leur efficacité en ce qui concerne les douleurs neuropathiques et la migraine (carbamazépine, acide valproïque). L'olanzapine, antipsychotique de seconde génération largement utilisé dans la prévention des rechutes thymiques du trouble bipolaire, a aussi montré une efficacité dans la prise en charge des migraines [46]. Inversement, une étude contrôlée randomisée portant sur l'aripiprazole comme traitement de maintien chez des enfants bipolaires fait part que 30 % des enfants ont rapporté des céphalées lors du traitement [47].

L'analyse des voies de la douleur et des troubles de l'humeur pourraient-elles nous guider vers de nouvelles prises en charge thérapeutique communes ?

Problématique de la prescription des antalgiques

Le trouble bipolaire étant associé à la survenue de douleurs, les patients sont plus enclins à prendre des traitements antalgiques. Mais cela pose diverses questions.

Tout d'abord, les alternatives thérapeutiques peuvent être limitées chez les patients sous lithium. Rappelons le risque de néphrotoxicité accru lors de l'association d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les opiacés sont responsables d'une euphorie chez les sujets sains. D'autre part, il a été proposé d'utiliser les rats comme modèle animal de manie. Si les rats hyporéactifs en raison de stress sont un modèle de dépression, alors les rats sensibilisés à la morphine étant résilients vis-à-vis de ces stress, ils peuvent être un modèle de manie. En outre, l'administration au long cours de lithium et de carbamazépine chez ces rats restaure une sensibilité au stress [48]. Mais peu d'études ont porté sur leur effet spécifique au sein d'une population de patients bipolaires. Un cas de manie induite par le tramadol a été initialement rapporté par Watts et Grady [49]. L'hypothèse est l'effet antidépresseur-*like* de cette molécule du fait d'un blocage de la noradrénaline et de la sérotonine. Une étude récente a mis en évidence que 27 % des patients bipolaires ayant reçu des antalgiques opiacés ont fait un virage maniaque de l'humeur [50].

Les patients bipolaires dont la plainte algique est modérée à sévère ont deux fois plus de risque de présenter une comorbidité addictive ou anxieuse [3]. La prise en charge de la dimension douloureuse pourrait permettre de réduire la survenue de telles comorbidités qui péjorent le pronostic du trouble de l'humeur. Cependant, la prescription d'opiacés peut interroger sur le risque de mésusage du traitement en raison de la forte prévalence des conduites addictives chez les patients bipolaires.

Conclusion

Par contraste avec la richesse de la littérature sur douleur et trouble dépressif majeur, peu de données sont disponibles dans le cadre du trouble bipolaire. Pourtant, les patients souffrant de trouble bipolaire sont plus vulnérables à la survenue de comorbidités dont la dimension douloureuse ne peut être écartée. Par ailleurs, la douleur peut interférer sur le fonctionnement global du patient mais aussi mettre en péril son équilibre thymique. Enfin, la compréhension du phénomène douloureux chez les patients bipolaires peut orienter vers des pistes de meilleure compréhension de la physiopathologie de ce trouble de l'humeur.

Références

1. Carney CP, Jones LE (2006) Medical comorbidity in women and men with bipolar disorders: a population-based controlled study. *Psychosom Med* 68(5): 684-91
2. Hansell N (1990) Manic illness presenting with physical symptoms. *Am J Psychiatry* 147(11): 1575-6
3. Goldstein BI, Houck PR, Karp JF (2009) Factors associated with pain interference in an epidemiologic sample of adults with bipolar I disorder. *J Affect Disord* 117(3): 151-6
4. Low NC, Du Fort GG, Cervantes P (2003) Prevalence, clinical correlates, and treatment of migraine in bipolar disorder. *Headache* 43(9): 940-9
5. Breslau N, Andreski P (1995) Migraine, personality, and psychiatric comorbidity. *Headache* 35(7): 382-6
6. Merikangas KR, Merikangas JR, Angst J (1993) Headache syndromes and psychiatric disorders: association and familial transmission. *J Psychiatr Res* 27(2): 197-210
7. Ratcliffe GE, Enns MW, Jacobi F *et al.* (2009) The relationship between migraine and mental disorders in a population-based sample. *Gen Hosp Psychiatry* 31(1): 14-9
8. Antonaci F, Nappi G, Galli F *et al.* (2011) Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain* 12(2): 115-25
9. Jette N, Patten S, Williams J *et al.* (2008) Comorbidity of migraine and psychiatric disorders--a national population-based study. *Headache* 48(4): 501-16

10. Oedegaard KJ, Angst J, Neckelmann D, Fasmer OB (2005) Migraine aura without headache compared to migraine with aura in patients with affective disorders. *J Headache Pain* 6(5): 378-86
11. Mahmood T, Romans S, Silverstone T (1999) Prevalence of migraine in bipolar disorder. *J Affect Disord* 52(1-3): 239-41
12. McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K *et al.* (2006) The prevalence and impact of migraine headache in bipolar disorder: results from the Canadian Community Health Survey. *Headache* 46(6): 973-82
13. McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK *et al.* (2006) Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatr Serv* 57(8): 1140-4
14. Brietzke E, Moreira CL, Duarte SV *et al.* (2011) Impact of comorbid migraine on the clinical course of bipolar disorder. *Compr Psychiatry* (<http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2011.10.006>)
15. Breslau N (1992) Migraine, suicidal ideation, and suicide attempts. *Neurology* 42(2): 392-5
16. Mahmood T, Silverstone T, Connor R, Herbison P (2002) Sumatriptan challenge in bipolar patients with and without migraine: a neuroendocrine study of 5-HT_{1D} receptor function. *Int Clin Psychopharmacol* 17(1): 33-6
17. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X *et al.* (2004) Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 6(5): 368-73
18. Fountoulakis KN, Iacovides A, Kaprinis SG *et al.* (2003) Diffuse muscle pain with quetiapine. *Br J Psychiatry* 182: 81
19. Aaron LA, Bradley LA, Alarcón GS *et al.* (1996) Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than to illness. *Arthritis Rheum* 39(3): 436-45
20. Arnold LM, Hudson JI, Keck PE *et al.* (2006) Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 67(8): 1219-25
21. Dell'Osso L, Bazzichi L, Consoli G *et al.* (2009) Manic spectrum symptoms are correlated to the severity of pain and the health-related quality of life in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 27(5 Suppl 56): S57-61
22. Yunus MB, Young CS, Saeed SA *et al.* (2004) Positron emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. *Arthritis Rheum* 51(4): 513-8
23. Lieb K, Treffurth Y, Berger M *et al.* (2002) Substance P and affective disorders: new treatment opportunities by neurokinin 1 receptor antagonists? *Neuropsychobiology* 45(Suppl 1): 2-6
24. Osmond H, Mullaly R, Bisbee C (1984) The pain of depression compared with physical pain. *Practitioner* 228(1395): 849-53
25. Agosti V, Stewart JW (2001) Atypical and non-atypical subtypes of depression: comparison of social functioning, symptoms, course of illness, co-morbidity and demographic features. *J Affect Disord* 65(1): 75-9
26. Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L *et al.* (1998) The high prevalence of « soft » bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry* 39(2): 63-71
27. Davidson JR (2007) A history of the concept of atypical depression. *J Clin Psychiatry* 68(Suppl 3): 10-5
28. Ehnvall A, Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D *et al.* (2011) Pain and rejection sensitivity in bipolar depression. *Bipolar Disord* 13(1): 59-66

29. Olié, E, Guillaume S, Jaussent I *et al.* (2010) Higher psychological pain during a major depressive episode may be a factor of vulnerability to suicidal ideation and act. *J Affect Disord* 120(1-3): 226-30
30. Perlis RH, Brown E, Baker RW, Nierenberg AA (2006) Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry* 163(2): 225-31
31. von Knorring L (1978) An experimental study of visual averaged evoked responses (V. AER) and pain measures (PM) in patients with depressive disorders. *Biol Psychol* 6(1): 27-38
32. Lautenbacher S, Krieg JC (1994) Pain perception in psychiatric disorders: a review of the literature. *J Psychiatr Res* 28(2): 109-22
33. Adler G, Gattaz WF (1993) Pain perception threshold in major depression. *Biol Psychiatry* 34(10): 687-9
34. Marazziti D, Castrogiovanni P, Rossi A *et al.* (1998) Pain threshold is reduced in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 1(1): 45-8
35. Davis GC, Buchsbaum MS (1981) Pain sensitivity and endorphins in functional psychoses. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 17: 97-108
36. Davis GC, Buchsbaum MS, Bunney WE Jr (1979) Analgesia to painful stimuli in affective illness. *Am J Psychiatry* 136(9): 1148-51
37. Dworkin RH, Clark WC, Lipsitz JD (1995) Pain responsivity in major depression and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 56(2): 173-81
38. Fasmer OB, Oedegaard KJ (2002) Laterality of pain in migraine with comorbid unipolar depressive and bipolar II disorders. *Bipolar Disord* 4(5): 290-5
39. Cannon DM, Ichise M, Fromm SJ *et al.* (2006) Serotonin transporter binding in bipolar disorder assessed using [¹¹C]DASB and positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 60(3): 207-17
40. Bartolini A, Renzi G, Galli A *et al.* (1981) Eseroline: a new antinociceptive agent derived from physostigmine with opiate receptor agonist properties. Experimental in vivo and in vitro studies on cats and rodents. *Neurosci Lett* 25(2): 179-83
41. Oh LS, Lewis PB, Prasarn ML *et al.* (2010) Painless, atraumatic, isolated lateral compartment syndrome of the leg: an unusual triad of atypical findings. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 39(1): 35-9
42. Shimizu T, Shibata M, Wakisaka S *et al.* (2000) Intrathecal lithium reduces neuropathic pain responses in a rat model of peripheral neuropathy. *Pain* 85(1-2): 59-64
43. Alborzi A, Mehr SE, Rezaei F *et al.* (2006) The effect of lithium chloride on morphine-induced tolerance and dependence in isolated guinea pig ileum. *Eur J Pharmacol* 545(2-3): 123-8
44. de Gandarias JM, Acebes I, Echevarría E *et al.* (2000) Lithium alters mu-opioid receptor expression in the rat brain. *Neurosci Lett* 279(1): 9-12
45. Banafshe HR, Mesdaghinia A, Arani MN *et al.* (2012) Lithium attenuates pain-related behavior in a rat model of neuropathic pain: possible involvement of opioid system. *Pharmacol Biochem Behav* 100(3): 425-30
46. Schreiber S, Getslev V, Backer MM *et al.* (1999) The atypical neuroleptics clozapine and olanzapine differ regarding their antinociceptive mechanisms and potency. *Pharmacol Biochem Behav* 64(1): 75-80
47. Findling RL, Youngstrom EA, McNamara NK *et al.* (2012) Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 73(1): 57-63

48. Grappi S, Marchese G, Secci ME *et al.* (2011) Morphine sensitization as a model of mania: comparative study of the effects of repeated lithium or carbamazepine administration. *Pharmacol Biochem Behav* 99(4): 749-58
49. Watts BV, Grady TA (1997) Tramadol-induced mania. *Am J Psychiatry* 154(11): 1624
50. Schaffer CB, Nordahl TE, Schaffer LC, Howe J (2007) Mood-elevating effects of opioid analgesics in patients with bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19(4): 449-52

Introduction

La douleur est un signal d'alarme indiquant que notre organisme est potentiellement en danger. Il s'agit donc d'une expérience sensorielle et émotionnelle nécessaire à notre survie. Sans ce signal, nous aurions tendance à nous placer dans des situations dangereuses pour notre santé. Le syndrome d'insensibilité (ou d'indifférence) congénitale à la douleur illustre bien ce propos. Les enfants atteints de ce syndrome ont tendance, en effet, à se blesser constamment, ils n'apprennent pas à éviter des situations de danger (exemple : le rond de poêle allumé), et en bout de ligne, ils ont une espérance de vie substantiellement réduite par rapport à la population générale [1]. Chez les personnes atteintes de schizophrénie, on soupçonne depuis les observations pionnières de Kraepelin et de Bleuler qu'il y aurait une indifférence relative, voire une insensibilité, à la douleur. Cette notion d'hypoalgésie dans la schizophrénie demeure toutefois controversée [2], mais elle gagne à être étudiée davantage, car les patients atteints de schizophrénie peuvent hésiter à consulter les services de santé, alors qu'ils sont pourtant plus à risque que la population générale de développer divers problèmes médicaux, tels que le virus d'immunodéficience humaine, des hépatites, l'ostéoporose, des dysfonctions sexuelles, des troubles cardiovasculaires, l'obésité, le diabète, des problèmes dentaires et la polydipsie [3].

Évidences cliniques

Cas cliniques anecdotiques

Les premières évidences suggérant une indifférence relative à la douleur sont les cas cliniques anecdotiques qui ont été rapportés

dans la littérature, tôt au vingtième siècle, avant l'introduction des antipsychotiques dans les années 1950 [4]. Sommairement, on pourrait classer ces cas anecdotiques en deux classes. D'une part, il y a les cas des patients atteints de schizophrénie affectés de conditions médicales douloureuses, mais décrivant peu ou pas de douleur lors de leur examen médical. De telles histoires cliniques ont été décrites, entre autres, dans le cas de la rupture de l'appendice, de la perforation du côlon, de la péritonite ou encore de l'infarctus du myocarde [5]. D'autre part, il y a des cas de patients atteints de schizophrénie ayant adopté des comportements d'automutilation, mais rapportant, lors de leur examen psychiatrique, peu ou pas de douleur. Le groupe de Large [6] a récemment effectué une analyse systématique de 101 cas graves d'automutilation rapportés dans la littérature, où des patients en premier épisode se sont mutilés les organes génitaux, les yeux ou des membres de leurs corps. De façon intéressante, des idées délirantes étaient présentes chez 92 % des patients ; 69 % des patients présentaient des idées délirantes de nature religieuse ; et 70 % des patients présentaient des délires par rapport à la région corporelle mutilée. Sur le plan phénoménologique, ce genre d'analyse fine suggère que le comportement d'automutilation serait, pour les patients, une façon d'expier une sorte de péché ou d'extirper le Mal hors de leur corps. Les auteurs ont aussi noté que 32 % des patients avaient des hallucinations de commande et que 23 % des patients répondaient à un diagnostic de toxicomanie. Plus important pour nous, les auteurs ont noté que dans 50 % des cas, les patients n'ont pas décrit le comportement d'automutilation comme étant douloureux.

À n'en point douter, ces cas anecdotiques ont eu leur importance historique, mais ils ne prouvent pas que la schizophrénie est associée à une insensibilité ou à une indifférence relative à la douleur. D'une part, il est possible que ces cas signalent davantage un problème de communication ou d'expression de la douleur plutôt qu'un réel problème de perception de la douleur. D'autre part, ces cas posent un problème de généralisation. Même en interprétant ces cas comme des exemples d'hypoalgésie, on ne saurait conclure, à partir de ces cas, que la grande majorité des patients atteints de schizophrénie perçoivent anormalement la douleur. Enfin, en ce qui concerne les cas d'automutilation, il importe de ne pas confondre l'œuf et la poule. Il est possible que certains patients atteints de schizophrénie s'automutilent parce qu'ils ne perçoivent pas normalement la douleur, mais il est également possible que le comportement d'automutilation produise un soulagement de la douleur, en recrutant les systèmes endogènes d'inhibition de la douleur, dont nous parlerons bientôt.

Études de prévalence

À une plus large échelle, un certain nombre d'études cliniques ont décrit une prévalence élevée d'absence ou de quasi-absence de réaction à la douleur chez les patients atteints de schizophrénie souffrant de diverses conditions médicales douloureuses [4]. Même si elles proviennent d'un plus grand nombre d'échantillons, ce genre d'évidences se bute aux mêmes limites que les évidences tirées des cas anecdotiques d'indifférence relative à la douleur dans la schizophrénie. De façon complémentaire, des études cliniques ont mis en évidence une prévalence très faible de diagnostic de schizophrénie chez les patients souffrant de douleurs chroniques [7, 8]. Là encore, même si ce type d'évidences est compatible avec l'idée d'une hypoalgésie dans la schizophrénie, il importe de garder à l'esprit que cette très faible prévalence pourrait s'expliquer par des facteurs autres qu'une indifférence à la douleur. Il est effectivement possible que les patients atteints de schizophrénie hésitent davantage que la population générale à consulter leur médecin lorsqu'ils éprouvent des malaises en raison de leurs symptômes de désorganisation, de leur manque de motivation ou encore par manque d'informations sur les maladies.

Études expérimentales

Méta-analyse

L'un des arguments important en faveur d'une indifférence relative à la douleur dans la schizophrénie provient des études ayant mesuré la perception de la douleur en contexte expérimental chez les patients. Dans l'ensemble, la majorité de ces études ont démontré que la schizophrénie est associée à une perception réduite de la douleur induite en contexte expérimental [9-11]. Ce ne sont toutefois pas toutes les études qui ont mis en lumière de telles différences [12, 13]. Par ailleurs, il s'agit d'études hétérogènes sur le plan des conditions expérimentales. Par exemple, les études publiées jusqu'ici ont utilisé des stimuli électriques, mécaniques et thermiques [10, 13, 14]. De plus, ces études ont utilisé une variété de mesures de la douleur (seuils de douleur, seuils de sensation, tolérance à la douleur, enregistrements électromyographiques, etc.) [9, 10, 15]. Certaines études ont inclus des patients hospitalisés [15] ; d'autres, des patients stables [16]. Certaines études ont inclus des patients médicamenteux [17] ; d'autres, des patients ne recevant pas de médicaments psychiatriques au moment

de l'expérimentation [12]. Nuisant également à l'interprétation des résultats, la plupart des études expérimentales sur le sujet ont inclus un nombre restreint de participants (entre 9 et 50 patients).

Afin de dégager les tendances les plus claires possibles de cette littérature, nous avons effectué une méta-analyse visant à déterminer si les études expérimentales confirment ou non l'hypothèse d'une hypoalgésie dans la schizophrénie [18]. Nous avons effectué une recherche systématique de la littérature en utilisant les logiciels électroniques habituels (exemple : MedLine). Une étude était retenue dans la méta-analyse si :

- elle comprenait un groupe de patients atteints de schizophrénie, comparé à un groupe contrôle de sujets sains ;
- la douleur était mesurée à l'aide de procédures expérimentales (thermique, électrique et/ou mécanique) ;
- l'étude comprenait une mesure subjective de la douleur, et non pas uniquement des signes physiologiques, tels que le rythme cardiaque.

À l'aide du logiciel *Comprehensive Meta-Analysis-2*, un calcul de taille de l'effet relatif à la différence dans les scores de douleur (tous les scores dérivés de tous les tests de douleur) entre les patients atteints de schizophrénie et les sujets sains a été effectué. La taille de l'effet a été calculée à l'aide du *g* de Hedges. Par convention, un effet de 0,2 correspond à un effet faible ; de 0,5, à un effet modéré ; et de 0,8, à un effet fort. Onze études, comprenant 497 participants, furent incluses dans la méta-analyse [9-17, 19, 20]. Sept de ces études ont inclus des patients dans la phase aiguë de la maladie. La moitié des études ont pris le seuil de douleur comme mesure de la douleur. Six études ont utilisé des stimuli thermiques ; cinq, des stimuli électriques et une étude, des stimuli mécaniques. Pour l'analyse globale des onze études (indépendamment de la mesure de la douleur), nous avons obtenu un effet positif, modéré et significatif de 0,437 ($p = 0,005$), suggérant que les patients atteints de schizophrénie ont une réponse diminuée à la douleur induite en contexte expérimental. Fait important : des analyses secondaires effectuées sur un sous-groupe de cinq études nous ont permis de montrer que les réponses diminuées à la douleur sont également présentes chez les patients atteints de schizophrénie ne recevant pas d'antipsychotiques au moment de l'expérimentation. Notre méta-analyse a corroboré l'hypothèse d'une réponse diminuée à la douleur dans la schizophrénie, en plus de suggérer que cette réponse diminuée à la douleur ne s'expliquerait pas exclusivement par l'effet des antipsychotiques. À coup sûr, on ne peut pas conclure avec certitude, sur la base de onze études expérimentales, que la schizophrénie est associée à une « hypoalgésie », car la tendance est forte en psychiatrie et en douleur de ne pas rapporter les résultats négatifs [21]. Cela dit, cette méta-analyse devrait inciter à étudier plus sérieusement la perception

de la douleur dans la schizophrénie, d'autant plus qu'il s'agit d'une thématique sous-étudiée.

Symptômes psychiatriques

Les raisons qui expliquent cette réponse diminuée à la douleur dans la schizophrénie demeurent inconnues. L'une des explications potentielles met en cause les symptômes positifs de la schizophrénie, à savoir les délires et les hallucinations. Conformément à cette hypothèse, les patients en phase aiguë, dont les symptômes positifs sont exacerbés, ont des réponses diminuées à la douleur en contexte expérimental [18]. Par ailleurs, Song et Yi [20] ont montré, dans une étude de suivi, que l'amélioration des symptômes positifs de la schizophrénie va de pair avec une normalisation de la douleur, un résultat auquel ne sont pas parvenus toutefois Jochum *et al.* [10]. Enfin, comme nous l'avons vu précédemment, il y a de nombreuses évidences de type anecdotique suggérant que les idées délirantes de nature religieuse pourraient contribuer aux comportements d'automutilation dans la schizophrénie [6]. Ces résultats partiels sont équivoques, mais ils suggèrent néanmoins que les délires et les hallucinations pourraient jouer un rôle dans l'indifférence relative à la douleur des patients atteints de schizophrénie.

Les symptômes négatifs (avolition, amotivation, etc.) pourraient également être impliqués dans ce phénomène d'indifférence relative à la douleur, en particulier l'émoussement de l'affect. En effet, certains patients atteints de schizophrénie ont un registre émotionnel qui, en entrevue clinique, semble plutôt restreint, ce qui pourrait les rendre indifférents à la composante affective de la douleur. Fait intéressant : des arguments neurophysiologiques pourraient militer en ce sens. Afin de mieux comprendre les bases neurophysiologiques de l'émoussement de l'affect, des études en imagerie cérébrale ont été effectuées chez des patients examinés alors qu'ils observaient passivement des images ou des films de nature émotionnelle. De façon relativement constante, ces études ont démontré qu'il y a une baisse d'activation du cortex cingulé antérieur en réponse à des stimuli émotionnels, du moins chez un sous-groupe de patients [22]. Or, le cortex cingulé antérieur joue un rôle critique dans la composante affective de la douleur [23]. À l'appui de cette hypothèse, Dworkin *et al.* [17] ont trouvé une relation entre les symptômes négatifs de la schizophrénie (plus particulièrement, l'émoussement de l'affect) et la douleur en contexte expérimental. D'autres groupes n'ont pas toutefois pu répliquer ce résultat [10]. Le fonctionnement cognitif est un autre facteur pouvant exercer une influence sur la perception de la douleur dans la schizophrénie. De

fait, c'est entre 70 et 75 % des patients atteints de schizophrénie qui présentent des déficits cognitifs significatifs, et ces déficits touchent des domaines variés tels que l'attention, la mémoire de travail, la mémoire verbale, la mémoire visuelle, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information, de même que la cognition sociale [24]. Comme l'ont suggéré Jochum *et al.* [10], les déficits attentionnels de la schizophrénie pourraient constituer un important facteur confondant des études évaluant la douleur en contexte expérimental dans la schizophrénie, car ces études requièrent typiquement d'être en mesure de maintenir son attention sur la stimulation nociceptive. Étonnamment, une seule étude expérimentale de la perception de la douleur dans la schizophrénie a mesuré le fonctionnement cognitif des patients, du moins à notre connaissance [16]. Dans cette étude, nous avons observé une relation entre la vitesse psychomotrice des patients et un léger retard dans leurs réponses subjectives notées durant les 15 premières secondes d'une stimulation thermique de deux minutes. Aucune relation n'a été observée entre les mesures psychophysiques de la douleur et la mémoire de travail et les fonctions exécutives chez les patients.

Systemes endogenes de modulation de la douleur

La recherche expérimentale effectuée à ce jour dans la schizophrénie a surtout mis l'emphase sur la perception de la douleur, alors que la douleur est un phénomène dynamique résultant de l'activité excitatrice et inhibitrice des systèmes endogènes de modulation de la douleur. Le paradigme de la sommation temporelle est un modèle expérimental utilisé chez l'humain afin d'étudier les mécanismes excitateurs (c'est-à-dire la sensibilisation centrale). La sommation temporelle résulte en une amplification de la perception de la douleur à la suite d'une administration répétée ou continue d'une stimulation nociceptive [25]. La sommation temporelle de la douleur est le produit d'une amplification progressive des réponses des neurones de la corne postérieure de la moelle épinière évoquées par les fibres C, et elle semble dépendre des récepteurs glutamatergiques N-méthyl-D-aspartate (NMDA) tant chez l'animal que chez l'humain [26]. Ce phénomène est potentiellement pertinent pour la compréhension d'une variété de douleurs chroniques, incluant les douleurs neuropathiques [27].

La théorie des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDNs) postule qu'une stimulation nociceptive va en annuler une autre si elle survient sur une surface du corps qui est distante de la surface douloureuse [28, 29]. La littérature préclinique a démontré que les CIDNs recrutent les opioïdes dans la substance grise périaqueducale, qui déclenchent la relâche

de sérotonine (5-HT) des neurones du bulbe rostroventromédian, qui bloque en retour les afférences nociceptives en provenance de la corne postérieure de la moelle épinière [30]. Des projections noradrénergiques en provenance du *locus coeruleus* produisent des effets similaires [31]. Les CIDNs causent une diminution diffuse de la douleur à travers le corps. Chez l'humain, un déficit des CIDNs joue un rôle critique dans le développement de certaines douleurs chroniques, incluant la fibromyalgie [32]. Récemment, notre groupe a étudié le rôle des systèmes endogènes de modulation de la douleur sur la perception de la douleur dans la schizophrénie. Nos hypothèses de départ étaient qu'il y aurait un déficit des systèmes excitateurs de la douleur et une hyperactivité des CIDNs dans la schizophrénie. Les participants dans l'étude étaient 23 patients atteints de schizophrénie (critères du DSM-IV) et 29 sujets sains, ne différant pas en termes d'âge, de sexe et d'ethnicité. Les systèmes excitateurs et inhibiteurs ont été recrutés à l'aide d'un test de sommation temporelle administré avant et après l'activation des CIDNs à l'aide du test d'immersion du bras droit (jusqu'à l'épaule) dans l'eau froide (entre 7 et 12 °C) durant deux minutes [33]. Le test de sommation temporelle consistait en une stimulation thermique continue de l'avant-bras gauche avec une thermode de type Peltier durant deux minutes à une température individualisée provoquant une douleur d'intensité moyenne. Habituellement, chez les sujets sains, il y a une augmentation de la perception de la douleur durant le test, surtout dans les 15-30 dernières secondes [33]. De même, lors de l'application du deuxième test de sommation temporelle (à la même température expérimentale), on observe une réduction de la douleur d'environ 25 % par rapport au premier test de sommation temporelle, car le test d'immersion dans l'eau recrute une grande surface du corps durant une longue période de temps [33] et déclenche ainsi les mécanismes de freinage de la douleur (CIDNs). Chez les patients atteints de schizophrénie, nous n'avons pas observé de différences en ce qui a trait à l'efficacité des systèmes d'inhibition de la douleur. En revanche, nous avons observé une quasi-absence d'amplification de la douleur lors du test de sommation temporelle chez les patients, suggérant que la réponse diminuée à la douleur dans la schizophrénie serait liée à un déficit des systèmes excitateurs de la douleur, et non pas à une hyperactivité des systèmes inhibiteurs descendants. Si cette hypothèse devait être confirmée, cela pourrait suggérer que les personnes atteintes de schizophrénie seraient en quelque sorte « réfractaires » à la sensibilisation centrale à la douleur.

Dans une seconde étude de notre groupe, nous avons tenté de répliquer ce résultat, mais en utilisant cette fois le réflexe nociceptif afin d'induire un effet de sommation temporelle. Le réflexe nociceptif est induit à l'aide d'une stimulation électrique transcutanée appliquée au niveau du nerf sural, laquelle déclenche un réflexe spinal de contraction

musculaire, que l'on détecte à l'aide de l'électromyogramme au niveau du biceps fémoral. En fixant l'intensité de la douleur à un niveau légèrement supérieur au seuil de douleur et en augmentant la vitesse des décharges électriques (de 1/7 à 1 Hz), soit à une vitesse qui court-circuite la vitesse de conduction des fibres C en périphérie, il se produit chez le sujet sain une augmentation de l'amplitude du réflexe nociceptif ainsi que des réponses subjectives associées, alors que l'intensité des stimulations demeure constante dans le temps. Dans la schizophrénie, nos données préliminaires suggèrent qu'il se produit une augmentation de l'amplitude du réflexe nociceptif, mais pas des réponses subjectives associées. Alors que la moelle s'active davantage, les patients n'ont pas l'impression d'avoir plus mal, ce qui suggère que l'absence de sensibilisation à la douleur dans la schizophrénie serait supraspinale, et non pas spinale [21].

Éléments de neurobiologie

Ce genre de résultats suggère que la réponse diminuée à la douleur dans la schizophrénie pourrait s'expliquer, en partie, par des perturbations neurobiologiques. En effet, la relative absence de sensibilisation à la douleur dans la schizophrénie est cohérente avec l'hypothèse de Dworkin [7], qui a proposé que les anomalies de la douleur dans la schizophrénie seraient attribuables à des dysfonctions glutamatergiques. La phencyclidine et la kétamine – un analogue de la phencyclidine – sont des antagonistes des récepteurs NMDA produisant des effets psychotomimétiques, incluant un émoussement de l'affect [34]. Conformément, il a été émis comme hypothèse qu'un hypofonctionnement des récepteurs NMDA serait impliqué dans la pathophysiologie de la schizophrénie [34]. Or, les récepteurs NMDA semblent également impliqués dans la sensibilisation centrale à la douleur, puisque les études animales et humaines ont montré que les antagonistes NMDA tels que la kétamine inhibent le phénomène de sommation temporelle [27, 31]. Ainsi, un hypofonctionnement des récepteurs NDMA pourrait prévenir la sensibilisation à la douleur dans la schizophrénie.

D'autres auteurs ont postulé que la réponse diminuée à la douleur dans la schizophrénie serait attribuable à des altérations des opioïdes endogènes. Par exemple, Davis *et al.* [19] ont administré de la naltrexone, un antagoniste des récepteurs opioïdiques, à des patients atteints de schizophrénie et ils ont observé une normalisation de la perception de la douleur chez les patients. Cette hypothèse pose toutefois problème, car les études ayant mesuré les opioïdes endogènes (β -endorphines, surtout) chez les patients atteints de schizophrénie ont produit des résultats non

concluants, de même que les études pharmacologiques ayant testé les effets cliniques de la naltrexone auprès de cette population [35, 36].

Une composante génétique ?

L'une des hypothèses les plus intrigantes en ce qui concerne la schizophrénie est que la perception altérée de la douleur pourrait avoir une composante génétique. L'une des façons simples de vérifier une telle hypothèse est d'évaluer la perception de la douleur des membres de la famille des patients atteints de schizophrénie. Hooley et Delgado [37] ont effectué une telle étude chez des apparentés de premier degré avec et sans histoire familiale de schizophrénie. À l'aide d'un algomètre à pression, ils ont mesuré les seuils de douleur mécaniques des participants, et ils ont découvert que les apparentés avec une histoire familiale de schizophrénie avaient des seuils de douleur plus élevés (réponse hypoalgésique) que les apparentés sans une telle histoire familiale. Cela suggère que la réponse diminuée à la douleur serait transmise au sein de la famille des patients atteints de schizophrénie, et qu'elle pourrait donc avoir une composante génétique.

Gènes de la schizophrénie et douleur

Encore aujourd'hui, la principale hypothèse pathophysiologique de la schizophrénie demeure l'hypothèse dopaminergique. Cette hypothèse est étayée par les observations suivantes [38] :

- les amphétamines (des inhibiteurs du transporteur de la dopamine) peuvent provoquer des psychoses toxiques ;
- les antipsychotiques sont des antagonistes des récepteurs D₂ de la dopamine ;
- mesurée à l'aide de la tomographie par émission de positrons, la libération striatale de dopamine (après la prise d'une amphétamine) est environ deux fois plus élevée dans la schizophrénie que chez les sujets sains ;
- il y a une association entre la schizophrénie et certains gènes dopaminergiques, incluant le polymorphisme Val158Met du gène codant la catéchol-O-méthyltransférase (Val158Met COMT), l'enzyme de dégradation des catécholamines (dopamine et noradrénaline) dans le cortex préfrontal.

Malgré les faibles concentrations des récepteurs dopaminergiques au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière, de plus en plus d'évidences suggèrent que la dopamine jouerait un rôle clé dans la modulation supraspinale de la douleur [39]. Parmi ces évidences, on compte bon nombre d'études montrant une influence sur la perception/modulation de la douleur du polymorphisme Val158Met COMT chez l'humain [39, 40]. Dans cette même lignée, notre groupe vient d'étudier l'influence sur la douleur du polymorphisme Ser9Gly du

gène codant les récepteurs dopaminergiques D_3 (Ser9Gly DRD3), qui joue un rôle dans la réponse aux antipsychotiques. Nous avons montré que le polymorphisme Ser9Gly DRD3 influence l'efficacité des CIDNs mesurés en contexte expérimental chez l'humain [41]. Sur la base de ces observations, on pourrait se demander si les anomalies de la perception de la douleur dans la schizophrénie ne pourraient pas résulter de facteurs génétiques dopaminergiques.

Récemment, de nouveaux gènes candidats de la schizophrénie ont été identifiés, tels que le gène de la *disrupted in schizophrenia-1* (DISC-1) et le gène de la neuréguline-1 (NRG-1), qui confèrent un risque accru de développer la maladie. Sachant que la NRG-1 est une cytokine pronociceptive, une étude a été réalisée chez des souris mutantes amputées du gène codant pour la NRG-1 et du gène DISC-1, démontrant que la délétion de NRG-1 et de DISC-1 occasionne une réduction de la sensibilité à la douleur thermique [42]. Bien que préliminaires, ces études laissent présager que les anomalies de la perception de la douleur dans la schizophrénie pourraient avoir une composante génétique, mais aucune étude n'a testé directement une telle hypothèse à ce jour.

Un mythe ?

Prises ensemble, les données empiriques disponibles suggèrent, sans le prouver hors de tout doute, que la schizophrénie irait de pair avec une réponse diminuée à la douleur. La nature de ce déficit demeure toutefois difficile à interpréter. Est-ce à dire que les patients ont une « insensibilité » à la douleur ? Selon notre expérience, cette notion d'insensibilité à la douleur est malencontreuse, car elle suggère implicitement que la schizophrénie serait une sorte de syndrome d'insensibilité à la douleur. Or, les patients atteints de la schizophrénie sont bel et bien en mesure de percevoir la douleur. Cette perception est possiblement réduite, mais elle n'est pas inexistante, du moins chez la grande majorité des patients. Dans notre expérience comme groupe de recherche, nous avons eu l'occasion d'évaluer la douleur chez une bonne cinquantaine de patients atteints de la schizophrénie en contexte expérimental, et nous avons seulement rencontré une patiente ne décrivant presque aucune douleur. La notion d'insensibilité à la douleur est d'autant plus préoccupante qu'elle renforce une attitude d'indifférence de la part du corps médical face à la douleur des patients atteints de schizophrénie, alors que ces patients sont plus à risque de développer plusieurs problèmes de santé que la population générale. Enfin, cette notion d'insensibilité à la douleur suggère que ce serait la composante sensorielle de la douleur qui serait déficiente dans la schizophrénie, sans même examiner des explications alternatives possiblement plus

plausibles. En effet, la douleur se subdivise en trois composantes : la composante sensoridiscriminative (intensité de la douleur et localisation), la composante émotionnelle (caractère désagréable de la douleur) et la composante cognitive comportementale [23, 43]. Dans cet esprit, Bonnot *et al.* [2] ont postulé que les personnes atteintes de schizophrénie percevraient normalement la douleur, mais qu'elles auraient de la difficulté à l'exprimer. Comme nous l'avons suggéré précédemment dans notre discussion des symptômes négatifs, il se pourrait que les patients atteints de schizophrénie perçoivent normalement l'intensité de la douleur, mais qu'ils soient relativement indifférents à son caractère désagréable. Enfin, il se pourrait que les patients ressentent normalement la douleur, qu'ils la vivent comme étant désagréable, mais qu'ils aient de la difficulté à évaluer l'importance de celle-ci. Dans ce dernier cas, la réponse diminuée à la douleur dans la schizophrénie serait davantage une manifestation cognitive que sensorielle.

Une question d'insight ?

Récemment, notre groupe a développé un intérêt pour les problèmes d'insight dans la schizophrénie. Par définition, une idée délirante est une idée en laquelle le sujet croit avec certitude, sans que la moindre évidence puisse réfuter cette croyance. Dans la schizophrénie, on a de plus en plus de raisons de penser que le manque d'insight ne serait pas seulement valable pour les symptômes positifs. En outre, il y a maintenant des évidences suggérant que les patients atteints de schizophrénie ont de la difficulté à percevoir leurs déficits cognitifs [44], qui sont pourtant fréquemment prononcés chez les patients. Dans la mesure où le manque d'insight dans la schizophrénie serait un problème plus généralisé que le manque d'insight par rapport à leurs symptômes psychotiques, on peut se demander si les réponses diminuées à la douleur observées dans les études expérimentales seraient le reflet d'une difficulté des patients à évaluer leur douleur, plutôt que le reflet d'une « insensibilité » à la douleur. Il ne s'agit pas ici de nier que la perception de la douleur peut être anormale dans la schizophrénie, mais plutôt de préciser que ce n'est pas forcément la composante sensorielle qui est problématique.

Facteurs confondants

Antipsychotiques

L'un des facteurs qui a longtemps alimenté le scepticisme face à l'idée d'une réponse diminuée à la douleur dans la schizophrénie est

la prise d'antipsychotiques, bien que les effets de ces médicaments sur la perception soient difficiles à cerner. Les antipsychotiques de première génération (halopéridol, chlorpromazine, etc.) ont une forte affinité pour les récepteurs D_2 de la dopamine, alors que les antipsychotiques de seconde génération (clozapine, olanzapine, rispéridone, quétiapine, etc.) ont une plus forte affinité pour les récepteurs $5-HT_{2A}$ de la sérotonine que pour les récepteurs D_2 [45]. Avec l'exception de l'aripiprazole, un agoniste partiel des récepteurs D_2 , les antipsychotiques sont tous des antagonistes D_2 [46]. Or, de plus en plus d'évidences suggèrent que la dopamine serait impliquée dans l'inhibition supraspinale de la douleur [39]. Chez l'animal, certaines études ont montré que les effets antihyperalgésiques des psychostimulants sont renversés par les antipsychotiques [47]. Par ailleurs, il a été démontré que le flupenthixol (antipsychotique de première génération), un antagoniste mixte des récepteurs D_1 et D_2 , bloque les CIDNs chez l'animal [48]. À l'inverse toutefois, d'autres études ont montré que certains antipsychotiques peuvent produire des effets analgésiques ou antihyperalgésiques chez l'animal [47]. Chez l'humain, des effets analgésiques ont été rapportés avec les antipsychotiques, surtout dans le traitement des migraines [49]. Parmi les antipsychotiques de première génération, des antipsychotiques administrés par voie parentérale, tels que le dropéridol, la prochlorpérazine et la métoclopramide, ont démontré une efficacité dans le traitement des céphalées [49]. Il s'agit toutefois d'antipsychotiques rarement prescrits dans la schizophrénie. Enfin, la lévomépromazine est utilisée en clinique dans le traitement des douleurs chroniques, mais il y a peu d'évidences validant l'efficacité de cette pratique clinique. En ce qui a trait aux antipsychotiques de seconde génération, des résultats préliminaires ont montré qu'ils sont efficaces dans le traitement de la douleur liée au cancer et possiblement d'autres conditions douloureuses [50]. Considérant les effets antidouleur de la dopamine, ces résultats pourraient sembler paradoxaux et, à ce jour, il n'y a pas d'explication satisfaisante permettant d'expliquer cet apparent paradoxe. Une explication possible réside dans l'affinité de certains antipsychotiques de première génération pour les récepteurs opioïdes σ [39]. Dans le cas de la fluphénazine, ses effets antihyperalgésiques chez l'animal ont été attribués à son blocage des canaux sodiques [51]. En ce qui concerne les antipsychotiques de seconde génération, leurs effets potentiellement analgésiques ont été attribués à leur affinité pour une variété de récepteurs sérotoninergiques et noradrénergiques [50]. Dans le cas plus particulier de l'amisulpride, un antagoniste sélectif des récepteurs D_2/D_3 , ses effets antinociceptifs pourraient s'expliquer par des mécanismes opioïdurgiques [39].

En raison de ces résultats contradictoires chez l'animal et l'humain, il est difficile de déterminer si la prise d'antipsychotiques explique à elle seule les réponses diminuées à la douleur associées à la schizophrénie. Plusieurs éléments sont ici à considérer. D'une part, il importe de rappeler que des cas d'indifférence à la douleur chez les patients atteints de la schizophrénie ont été décrits avant l'introduction des antipsychotiques [4]. Par ailleurs, les cinq études expérimentales étudiant la perception de la douleur chez des patients ne recevant pas d'antipsychotiques au moment des tests ont mis en relief des réponses diminuées à la douleur dans la schizophrénie [18]. Dans la mesure où les antipsychotiques bloquent les effets antihyperalgésiques des amphétamines et les CIDNs chez l'animal, on pourrait s'attendre à ce que les antipsychotiques normalisent la perception de la douleur dans la schizophrénie. À notre connaissance, deux études prospectives ont examiné cette question. L'une d'entre elles a montré que la prise d'antipsychotiques normalise la perception de la douleur des patients [20], alors que l'autre étude n'a pu mettre en relief de différences avant et après le traitement antipsychotique [10]. À l'évidence, de plus amples recherches sont requises à ce sujet. Enfin, même si cet aspect a échappé à la plupart des auteurs dans le domaine, il se peut que les antipsychotiques puissent produire des effets sur la douleur variant selon les circonstances. Par exemple, il est bien connu que les antipsychotiques peuvent provoquer des symptômes neurologiques extrapyramidaux, tels que l'akathisie (besoin irrésistible de bouger), les signes parkinsoniens (tremblements, rigidité musculaire, bradykinésie, etc.), la dystonie (crampes musculaires) et la dyskinésie (mouvements orofaciaux incontrôlables). Or, la rigidité musculaire et les crampes dystoniques peuvent en elles-mêmes être douloureuses.

Diabète

Le diabète est également un autre facteur, largement ignoré, pouvant pourtant exercer une influence sur la perception de la douleur dans la schizophrénie. On sait que la schizophrénie est associée à un risque accru de développer le diabète. Ce risque accru est attribuable aux effets secondaires métaboliques des antipsychotiques de seconde génération (surtout clozapine, olanzapine et quétiapine), à une mauvaise hygiène de vie et possiblement à des facteurs d'ordre génétique [52]. Or, le diabète peut s'accompagner de signes neuropathiques (engourdissement, fourmillement, etc.), qui pourraient avoir une influence sur la perception de la douleur chez les patients atteints de schizophrénie. Dans les études publiées sur la douleur dans la schizophrénie, le diabète est rarement mentionné explicitement comme un critère d'exclusion. Il est de notre avis que les études futures devront porter une attention particulière à cette condition médicale. Cela dit,

bons nombre d'études ont décrit une réponse diminuée à la douleur dans la schizophrénie avant que le diabète et les problèmes métaboliques atteignent une ampleur quasi épidémique dans la schizophrénie dans les années 1990 et 2000.

Toxicomanie

Même si cela suscite peu d'intérêts chez les clinicien(ne)s et les chercheurs en toxicomanie, la grande majorité des substances psychoactives ont des effets tangibles sur la douleur [53]. L'alcool augmente la tolérance à la douleur, le cannabis a des effets sur l'interprétation de la douleur, les opiacés ont bien sûr des puissants effets analgésiques, alors que les anesthésiques dissociatifs (phencyclidine et kétamine) ont des effets antihyperalgésiques. Les effets des stimulants majeurs (amphétamine et cocaïne) sont moins clairs chez l'humain, mais des données animales suggèrent que les amphétamines auraient des effets antihyperalgésiques [47]. Dans la schizophrénie, la prévalence à vie d'une toxicomanie est de près de 50 % [54], et elle est associée à une multitude de conséquences néfastes. Étant donné qu'un bon nombre de substances psychoactives ont des effets sur la douleur, on pourrait se demander si l'alcool et les drogues pourraient contribuer aux anomalies de la perception de la douleur dans la schizophrénie. Comme nous l'avons vu, la toxicomanie était impliquée dans 23 % des cas sévères d'automutilation dans la schizophrénie [6]. Cela dit, même s'il est possible que la toxicomanie puisse influencer la perception de la douleur dans la schizophrénie, il serait étonnant que la consommation d'alcool et de drogues explique entièrement la réponse diminuée à la douleur que l'on observe dans la schizophrénie. Après tout, les études expérimentales décrites plus haut avaient la toxicomanie comme critère explicite d'exclusion dans la grande majorité des cas.

Recommandations méthodologiques

Dans le futur, de plus amples études seront requises afin de mieux cerner l'influence des médicaments psychiatriques sur la perception de la douleur dans la schizophrénie. Il sera important d'évaluer la douleur des patients avant et après l'introduction du traitement antipsychotique. L'influence potentielle de certains médicaments adjuvants, tels que les antidépresseurs et les anticonvulsivants, devra être mieux contrôlée. Par ailleurs, les études futures devront inclure une évaluation de la cognition. Les patients atteints de schizophrénie ont d'importants problèmes attentionnels, et l'influence potentielle de ces déficits sur leur perception de la douleur a été largement sous-étudiée. Dans le même esprit, les relations entre la perception de la

douleur et les symptômes psychiatriques de la schizophrénie seront à clarifier. Dans le futur, les études expérimentales devront porter une plus grande attention aux composantes (sensorielle, émotionnelle et cognitive) de la douleur dans la schizophrénie. Selon nous, les études expérimentales devront porter une plus grande attention à la modulation et non pas seulement à la perception de la douleur, et utiliser davantage de stimulations nociceptives toniques par opposition aux seules stimulations aiguës. Afin de déterminer si la réponse diminuée à la douleur dans la schizophrénie aurait une base neurobiologique, voire génétique, davantage d'études expérimentales devront être effectuées chez les apparentés de premier degré des patients atteints de schizophrénie. Des études utilisant l'imagerie cérébrale et la mesure de biomarqueurs sont également requises. Cliniquement, les études à venir devront améliorer les méthodes de détection de la toxicomanie chez les patients. Il serait également important de vérifier si les patients atteints de schizophrénie qui ont une toxicomanie perçoivent différemment la douleur que les patients sans problème de consommation. Enfin, et c'est probablement le point le plus essentiel, il nous apparaît fondamental de déterminer, dans les études à venir, la validité écologique des études expérimentales menées dans la schizophrénie, afin de savoir si les réponses données en laboratoire sont liées aux comportements quotidiens des patients.

Conclusion

Bien que certaines évidences semblent suggérer que les patients atteints de schizophrénie auraient une réponse diminuée à la douleur, la nature de cette altération demeure incertaine. Chose certaine : la schizophrénie n'est pas un syndrome d'insensibilité à la douleur. Les altérations de la perception de la douleur dans la schizophrénie sont plus subtiles et relèvent possiblement de la composante émotionnelle ou cognitive de la douleur. Sur le plan neurophysiologique, notre groupe a récemment accumulé des évidences suggérant que la schizophrénie serait liée à un déficit des systèmes excitateurs de la douleur, un phénomène qui semble relativement unique parmi les troubles psychiatriques et neurologiques connus. Dans le futur, des plus amples études à forte validité écologique seront requises, portant attention à des facteurs confondants tels que le fonctionnement cognitif, le diabète, les anti-psychotiques et la toxicomanie. Ces études nous semblent d'autant plus importantes que la réponse diminuée à la douleur dans la schizophrénie serait associée à des conséquences fonctionnelles importantes, telles que le fait de ne pas aller chez le médecin même lorsque les patients souffrent de conditions médicales dangereuses pour la santé.

Références

1. Nagasako EM, Oaklander AL, Dworkin RH (2003) Congenital insensitivity to pain: an update. *Pain* 101(3): 213-9
2. Bonnot O, Anderson GM, Cohen D *et al.* (2009) Are patients with schizophrenia insensitive to pain? A reconsideration of the question. *Clin J Pain* 25(3) : 244-52
3. Leucht S, Burkard T, Henderson J *et al.* (2007) Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 116: 317-33
4. Singh MK, Giles LL, Nasrallah HA (2006) Pain insensitivity in schizophrenic: trait or state marker? *J Psychiatr Pract* 12: 90-102
5. Rosenthal SH, Porter KA, Coffey G (1990) Pain insensitivity in schizophrenia: case report and review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry* 12: 319-22
6. Large M, Babidge N, Andrews D *et al.* (2009) Major self-stimulation in the first episode of psychosis. *Schizophr Bull* 35 (5): 1012-21
7. Dworkin RH (1994) Pain insensitivity in schizophrenia: a neglected phenomenon and some implications. *Schizophr Bull* 20: 235-48
8. Fishbain DA, Goldberg M, Meagher BR *et al.* (1986) Male and female chronic pain patients categorized by psychiatric diagnostic criteria. *Pain* 26: 181-97
9. Blumensohn R, Ringler D, Eli I (2002) Pain perception in patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 190: 481-3
10. Jochum T, Letzsch A, Greiner W *et al.* (2006) Influence of antipsychotic medication on pain perception in schizophrenia. *Psychiatry Res* 142: 151-6
11. Kudoh A, Ishihara H, Matsuki A (2000) Current perception thresholds and postoperative pain in schizophrenic patients. *Reg Anesth Pain Med* 25: 475-9
12. Collins GL, Stone LA (1966) Pain sensitivity, age and activity level in chronic schizophrenics and normals. *Brit J Psychiatry* 112: 33-5
13. Guieu R, Samuëlan JC, Coulouvrat H (1994) Objective evaluation of pain perception in patients with schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 164: 253-5
14. Atik L, Konuk N, Akay O *et al.* (2007) Pain perception in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr* 19: 284-90
15. Goldman MB, Gnerlich J, Hussain N (2007) Neuroendocrine responses to cold pressor stimulus in polydipsic hyponatremic and in matched schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 32: 1611-21
16. Potvin S, Stip E, Lipp O *et al.* (2008) Pain perception in schizophrenia: no changes in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) but a lack of pain sensitization to thermal pain in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 42(12): 1010-6
17. Dworkin RH, Clark CW, Lipsitz JD *et al.* (1993a, b) Affective deficits and pain insensitivity in schizophrenia. *Motiv Emotion* 17(3): 245-76
18. Potvin S, Marchand S (2008) Hypoalgesia in schizophrenia is independent of antipsychotic drugs: A systematic quantitative review. *Pain* 138(1): 70-8
19. Davis GC, Buchsbaum MS, van Kammen DP *et al.* (1979) Analgesia to pain stimuli in schizophrenics and its reversal by naltrexone. *Psychiatry Res* 1: 61-9
20. Song JY, Yi JH (2000) Pain insensitivity and pressure pain thresholds in patients with schizophrenia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 39: 14-21
21. Lévesque M, Potvin S, Stip E *et al.* (2011) Lack of pain sensitization in schizophrenia is related to differences in supra-spinal but not spinal pain processing. American Pain Society Annual Scientific Meeting. Austin, États-Unis.

22. Fahim C, Stip E, Mancini-Marie A *et al.* (2005) Brain activity during emotionally negative pictures in schizophrenia with and without flat affect: an fMRI study. *Psychiatry Res* 140: 1-15
23. Rainville P, Duncan GH, Price DD *et al.* (1997) Pain affect encoded in the human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277: 968-71
24. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM *et al.* (2004) Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 72 (1): 29-39
25. Arendt-Nielsen L, Brennum J, Sindrup S *et al.* (1994) Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. *Eur Appl Physiol Occup Physiol* 68: 266-73
26. Price DD, Mao J, Frenk H *et al.* (1994) The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 59: 165-74
27. Chevlen E, Davis PS, Rhiner M (2005) From mechanisms to management: translating the neuropathic pain consensus recommendations into clinical practice. *J Am Acad Nurse Pract* 17: 3-17
28. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979a) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurons in the rat. *Pain* 6: 283-304
29. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979b) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II, Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 6: 305-27
30. Willer JC, Bouhassira D, Le Bars D (1999) Neurophysiological bases of the counterirritation phenomenon: diffuse control inhibitors induced by nociceptive stimulation. *Neurophysiol Clin* 29: 379-400
31. Marchand S (2008) The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin North Am* 34(2): 285-309
32. Julien N, Goffaux P, Arsenault P *et al.* (2005) Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 114: 295-302
33. Tousignant-Laflamme Y, Pagé S, Goffaux P *et al.* (2008) An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Res* 1230: 73-9
34. Jentsch DJ, Roth RH (1999) The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20: 201-25
35. Marchesi GF, Santone G, Cotani P *et al.* (1995) The therapeutic role of naltrexone in negative symptom schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 19(8): 1239-49
36. Sernyak MJ, Glazer WM, Heninger GR *et al.* (1998) Naltrexone augmentation of neuroleptics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 18(3): 248-51
37. Hooley JM, Delgado ML (2001) Pain insensitivity in the relatives of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 47: 265-73
38. Howe OD, Kapur S (2009) The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophr Bull* 35(3): 549-62
39. Potvin S, Grignon S, Marchand S (2009) Human evidence of a supra-spinal modulating role of dopamine on pain perception. *Synapse* 63(5): 390-402
40. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD *et al.* (2006) Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain* 125: 216-24

41. Potvin S, Larouche A, Normand E *et al.* (2009) The DRD3 Ser9Gly polymorphism is related to thermal pain in chronic widespread pain patients and healthy volunteers. *J Pain* 10(9): 969-75
42. Walsh J, Tighe O, Lei D *et al.* (2010) Disruption of thermal nociceptive behavior in mice mutant for the schizophrenia-associated genes NRG1, COMT and DISC-1. *Brain Res* 1348: 114-9
43. Goffaux P, Redmond WJ, Rainville P *et al.* (2007) Descending analgesia – when the spine echoes what the brain expects. *Pain* 130(1-2): 137-43
44. Stip E, Caron J, Renaud S *et al.* (2003) Exploring cognitive complaints in schizophrenia: the subjective scale to investigate cognition in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 44(4): 331-40
45. Meltzer HY, Li Z, Ichikawa J (2003) Serotonin receptors: Their key role in drugs to treat schizophrenia. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 1159-72
46. Seeman P (2002) Atypical antipsychotics: Mechanism of action. *Can J Psychiatry* 47: 27-38
47. Altier N, Stewart J (1999) The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia. *Life Sci* 65: 2269-87
48. Gear RW, Aley KO, Levine JD (1999) Pain-induced analgesia mediated by mesolimbic reward circuits. *J Neurosci* 19: 7175-81
49. Siow HC, Young WB, Silberstein SD (2005) Neuroleptics in headache. *Headache* 45: 358-71
50. Fishbain DA, Cutler RB, Lewis J *et al.* (2004) Do the second-generation “atypical neuroleptics” have analgesic properties? A structured evidence-based review. *Pain Med* 5: 359-65
51. Dong XW, Jia Y, Lu SX *et al.* (2008) The antipsychotic drug, fluphenazine, effectively reverses mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain. *Psychopharmacology* 195: 559-68
52. Monteleone P, Martiadis V, Maj M (2009) Management of schizophrenia with obesity, metabolic, and endocrinological disorders. *Psychiatr Clin North Am* 32(4): 775-94
53. Franklin KB (1998) Analgesia and abuse potential: an accidental association or a common substrate? *Pharmacol Biochem Behav* 59(4): 993-1002
54. Regier DA, Farmer ME, Rae DS *et al.* (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA* 264(19): 2511-8

Introduction

Pour un psychiatre clinicien, l'étude de la douleur dans la schizophrénie se présente comme un paradoxe : les plaintes douloureuses sont relativement peu exprimées par les patients atteints de schizophrénie, contrairement à d'autres cadres psychiatriques comme la dépression ou les troubles anxieux ; de plus, lorsqu'une plainte somatique est formulée, elle peut renvoyer aux formes cénesthésiques ou hypocondriaques de la maladie. La douleur peut donc s'avérer doublement déroutante pour le clinicien par son absence (hypoalgésie) mais également par son excès, sa « bizarrerie » ou son caractère médicalement trompeur. La plainte douloureuse des patients doit donc être recherchée, parmi d'autres indices des multiples maladies physiques qui les menacent, mais elle doit également être remise, le cas échéant, dans le contexte de la maladie psychotique elle-même.

L'étude expérimentale de la douleur chez les patients schizophrènes est traitée dans le chapitre 8 du Dr Potvin (« Douleur et schizophrénie : quand l'esprit ignore les appels grandissants de la moelle »), dont le présent texte constitue un prolongement physiopathologique, clinique et psychopathologique.

Douleur et modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie

L'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie suggère que celle-ci serait favorisée par des anomalies précoces (pré- ou périnatales), entraînant des anomalies fonctionnelles dont l'expression phénotypique est, pour l'essentiel, différée (à l'adolescence ou au début de l'âge adulte), et des anomalies morphologiques (dilatation

ventriculaire par exemple) relativement statiques après le début de la maladie. Ainsi, des études épidémiologiques répétées ont montré une relation entre la saison de naissance et la prévalence de la maladie, faisant soupçonner, et plus tard confirmer, les infections du deuxième trimestre de la grossesse comme facteurs favorisant de la maladie. De la même manière, il existe une interaction entre la charge génétique (0, 1 ou 2 parents atteints) et la pathologie obstétricale périnatale (hypoxie, complications de la délivrance), dans l'induction d'une dilatation ventriculaire : à niveau égal de complications obstétricales, les nouveau-nés dont la charge génétique était la plus élevée présentaient au suivi une dilatation plus importante des ventricules cérébraux. Il est notable que le modèle neurodéveloppemental a été remis en cause par certains auteurs, au vu d'une dilatation progressive des ventricules cérébraux, associée à une diminution de l'épaisseur corticale, chez certains sous-groupes de patients présentant une évolution défavorable de la maladie, ce qui laisserait supposer l'existence de processus neurotoxiques actifs, et non statiques, après le début de la maladie. De plus, il ne fait guère de doute que des stressés ou des traumatismes psychiques plus tardifs, comme le statut d'immigrant minoritaire ou le fait d'être élevé dans une grande ville, contribuent à l'expression clinique de la vulnérabilité pour la schizophrénie [1].

Quoi qu'il en soit, le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie a pu être implémenté avec un certain succès chez le rongeur : des procédures expérimentales telles que la malnutrition de la femelle gestante, l'infection ou l'inflammation gestationnelle ou périnatale, les lésions néonatales – stéréotaxiques ou chimiques – de l'hippocampe, l'isolement social précoce ou le stress variable, reproduisent plus ou moins fidèlement certains aspects de la maladie tels que les anomalies des interactions sociales, l'hypersensibilité aux psychostimulants et aux analogues de la phencyclidine, les perturbations de l'inhibition par prépulse du réflexe de sursaut auditif, entre autres [2]. Comme de juste, ces perturbations sont significativement normalisées par des traitements antipsychotiques utilisés en clinique. Certains auteurs, afin précisément d'éclairer les relations entre schizophrénie et douleur, ont utilisé certains de ces modèles animaux.

Fiore *et al.* [3] ont étudié l'effet du méthylazoxyméthanol (MAM), un agent alkylant de l'ADN ; cette toxine perturbe la prolifération et la migration des précurseurs neuronaux pendant leur dernier cycle mitotique, et mime certaines des anomalies cytologiques retrouvées dans la schizophrénie. Une injection prénatale de MAM chez la ratte gestante a été réalisée aux jours de gestation 9 à 12 (G9-G12) et la progéniture (groupes à l'étude) testée sur le plan comportemental à divers temps postnataux (PN). Les groupes G11 et G12 présentaient des anomalies cognitives tandis que le groupe G12, spécifiquement, présentait

une analgésie relative, la latence avant la première manifestation de réponse à la chaleur passant de 18 à 25 s environ, par rapport aux contrôles (PN 43).

À l'inverse, le travail de Al Amin *et al.* [4], réalisé à partir d'une préparation postnatale, montre un seuil nociceptif abaissé : le modèle utilisé est celui de la lésion néonatale de l'hippocampe antérieur par l'acide iboténique [5]. Les lésions ont été réalisées à sept jours postnataux, et les animaux testés à 35, 65 et 180 jours, grâce aux tests de la plaque chaude, du retrait de la queue, et du retrait à la pression. Au test de la plaque chaude, les animaux lésés présentaient une diminution significative du temps de retrait (de l'ordre de 30 % par rapport aux contrôles) à 65 jours, et restaient significativement plus sensibles à 180 jours. Au test de pression de la patte (technique de Randall-Sellitto), à 65 jours, le groupe lésé présentait également un temps de retrait significativement raccourci, mais le paramètre se normalisait par rapport aux contrôles à 180 jours. Enfin, la réaction de retrait de la queue était identique dans les deux groupes. Il est notable que, dans toutes les situations expérimentales, les lésions de l'hippocampe effectuées à l'âge adulte étaient dépourvues d'effet sur la sensibilité à la douleur, ce qui confirme le caractère neurodéveloppemental des anomalies observées.

Un des modèles les plus utilisés vise à reproduire certains aspects épidémiologiques de la schizophrénie, notamment le fait que la prévalence de la maladie varie selon la saison de naissance, et que les infections, notamment celles du deuxième trimestre de la grossesse, semblent associées à une augmentation du risque pour la maladie [6] : l'activation immunitaire gestationnelle, induite par l'injection intrapéritonéale soit d'un dérivé de membrane bactérienne (le lipopolysaccharide) ou d'un ARN synthétique double brin, a permis d'obtenir un modèle reproductible et relativement complet de la maladie dans la progéniture des femelles ainsi injectées [7]. Bien que le modèle couramment utilisé repose sur l'induction d'une inflammation immunitaire gestationnelle, l'injection néonatale de LPS en reproduit également certains aspects de manière convaincante à la fois sur le plan comportemental et neurochimique [8]. C'est dans ce dernier paradigme que Boissé *et al.* [9] ont étudié la réactivité à la douleur : les rats nouveau-nés recevaient une injection intrapéritonéale de LPS à PN 14, la sensibilité à la douleur étant testée à un âge de 8 à 12 semaines. À nouveau, le groupe traité se caractérisait par une hyperalgésie repérable au niveau de la sensibilité thermique, et une hyperalgésie ainsi qu'une allodynie, au test du filament de von Frey. En revanche, l'injection néonatale de LPS rendait les animaux insensibles aux effets d'hyperalgésie induits par l'injection de LPS à l'âge adulte.

En marge de la modélisation de la schizophrénie proprement dite, nous mentionnerons également un travail se rapportant à l'autisme,

qui utilise l'injection gestationnelle d'acide valproïque : même si les deux maladies sont distinctes, les modèles se rapprochent par l'existence d'anomalies de la motricité, des interactions sociales, et de l'inhibition par prépulse du réflexe de sursaut auditif, qui sont d'importants critères comportementaux de validation d'un modèle de schizophrénie [10]. L'injection d'acide valproïque à 12,5 jours de gestation induit dans la progéniture une diminution du retrait de la queue à la chaleur (adolescence et âge adulte), une tendance à la diminution de la sensibilité tactile au test de von Frey, mais une augmentation significative de la réactivité à ce même test pendant l'adolescence [11].

Au total, l'étude de la douleur dans ces modèles neurodéveloppementaux confirme que des atteintes précoces modifient, soit à la hausse soit à la baisse, la perception de la douleur chez l'animal adulte mais ne permet pas d'avancer d'explication physiopathologique claire relativement à une éventuelle hypoalgésie des patients atteints de schizophrénie ; toutefois, la revue des modèles proposés suggère que les perturbations les plus précoces (gestationnelles) se traduisent par une diminution de la sensibilité à la douleur, tandis que les atteintes néonatales (plus tardives) semblent associées à une augmentation de ce même paramètre, une notion qu'il serait certainement intéressant d'étudier plus systématiquement chez l'animal, et de confirmer dans des études cliniques.

Douleur et schizophrénie : aspects cliniques

Des présentations cliniques hétérogènes

La question est le plus souvent envisagée au travers de l'hypoalgésie, de sa mesure et de ses mécanismes éventuels, ce qui méconnaît parfois la disparité clinique des situations sous-jacentes : pour un psychiatre, il ne fait guère de doute qu'un délire mystique envahissant, amenant, dans une obéissance littérale aux commandements bibliques, à se couper une main ou à s'énucléer un œil (expérience clinique personnelle) ressortit à des mécanismes différents de l'indifférence somatique « banale », qui conduit à négliger le traitement d'une carie dentaire ou à laisser évoluer une douleur révélant *in fine* un cancer digestif [12, 13]. En marge de ceci, un autre champ d'investigation possible est celui des expressions somatiques de la maladie, qui ont été rassemblées sous le terme de schizophrénie cénesthésique par Gerd Hüber. Celles-ci, comme nous allons le voir, sont relativement fréquentes et particulièrement intéressantes quant au rapport entre plainte somatique et psychopathologie.

Formes cénesthésiques de la schizophrénie

Le terme de cénesthésie a été, semble-t-il, proposé par Reil pour décrire la forme la plus générale de sensation du corps, qui intègre mais se distingue des cinq modalités sensorielles élémentaires. Les perturbations de la cénesthésie peuvent revêtir des formes diverses dont la plus frappante est peut-être la privation de cénesthésie, soit la dépersonnalisation (ou plus précisément la désomatisation). À l'inverse, on recouvre habituellement sous le terme de cénesthopathies l'ensemble des manifestations de malaises, de douleurs ou de transformations corporelles qui trouvent difficilement leur place dans les cadres pathologiques traditionnels. Bien que les perturbations cénesthésiques soient associées depuis fort longtemps à la clinique des troubles psychotiques, la proposition du terme de schizophrénie cénesthésique, qui émane de Gerd Hüber, est relativement récente : ce sous-groupe de schizophrénies est caractérisé par l'importance, pendant l'ensemble de l'évolution de la maladie, de sensations physiques anormales étroitement associées à des perturbations affectives, mais aussi à des symptômes neurovégétatifs, moteurs et perceptuels. Bien que cette forme clinique n'apparaisse pas dans les classifications psychiatriques courantes (CIM ou DSM), il semble qu'elle puisse être identifiée avec une relative fréquence lorsqu'elle est systématiquement recherchée, la prévalence s'établissant autour de 20 % des patients atteints de schizophrénie [14]. Ainsi, en utilisant un instrument validé, qui explore systématiquement les aspects cénesthésiques de la clinique des troubles psychotiques, Röhrich et Priebe [15], à partir d'un échantillon clinique non sélectionné (admissions séquentielles), ont identifié un sous-groupe (23,3 %) de patients atteints de schizophrénie, qui présentaient des scores élevés de manifestations cénesthésiques ; les scores les plus élevés étaient retrouvés pour les items suivants :

- dépersonnalisation/désomatisation (48 %) ;
- sensations anormales de lourdeur, légèreté ou vide, impression de tomber, de couler, de léviter ou de s'élever (43 %) ;
- sensations douloureuses circonscrites (28 %) ;
- sensations d'extension, de diminution, de rétrécissement, d'élargissement ou de constriction d'une partie du corps (27 %) ;
- sensations thermiques ou électriques (20 % chaque).

Ces plaintes spontanées étaient associées de manière variable à des perturbations du schéma corporel, à des perturbations de la satisfaction vis-à-vis de son propre corps mesurée par une échelle visuelle analogique (aspects affectifs) et enfin, sur le plan psychopathologique, à des troubles des frontières du Moi. Ce travail met donc en évidence

la richesse et la complexité potentielle des symptômes cénesthésiques, dans leurs relations avec les aspects perceptuels et cognitifs (image du corps), affectifs et psychopathologiques qui leur sont associés.

Sur le plan thérapeutique et pronostique, les données révisées par Jenkins et Röhrich [14] suggèrent que les formes cénesthésiques de schizophrénie ont une évolution chronique, peu accessible à la médication, pour laquelle peu de données probantes sont actuellement disponibles.

Négligence somatique et surmorbidity

Les patients atteints de schizophrénie (comme d'autres pathologies mentales sévères) sont préférentiellement atteints d'un certain nombre de pathologies par rapport aux groupes contrôles. Ceci a fait l'objet d'une revue récente et d'une prise de position de l'Association mondiale de psychiatrie [16, 17]. Cette situation résulte notamment de facteurs intrinsèques à la maladie mentale, d'une mauvaise hygiène de vie (alimentation, sédentarité, tabagisme), de comportements à risques (drogue de rue, sexualité), des effets secondaires de la médication psychotrope, d'une absence d'information des patients, d'une difficulté pour eux à s'investir dans la préservation de leur santé physique et d'une mauvaise capacité de réponse des systèmes de soins, en général, à leurs besoins spécifiques. L'obésité est de 2,8 à 3,5 fois plus fréquente dans cette population, qui présente par ailleurs un large excès de syndrome métabolique (prévalence de 20 à 68 %). Le diabète de type 2 serait 4 à 5 fois plus fréquent à travers diverses tranches d'âge. En conséquence, les maladies cardiovasculaires en général sont deux à trois fois plus fréquentes dans cette population ; en particulier, le risque d'infarctus du myocarde est de 2 à 3,6 fois plus élevé, tandis que le risque d'accidents vasculaires cérébraux serait également 2 fois plus élevé. Parmi les maladies infectieuses, mentionnons le VIH (prévalence variable) mais surtout les hépatites B et C, pour lesquelles le taux d'infection serait de 5 à 11 fois plus élevé que dans les populations contrôles correspondantes. La prévalence de la tuberculose est également plus élevée chez les patients atteints de schizophrénie, de même que celle des bronchopneumopathies chroniques obstructives, des pneumonies infectieuses et des défaillances respiratoires aiguës (surrisque de 37 %). Les données sont plus contradictoires pour les maladies cancéreuses, une explication possible étant que la mortalité précoce des patients atteints de schizophrénie les empêche d'atteindre l'âge de la morbidité/mortalité cancéreuse maximale. Enfin, et de manière inexplicable à ce jour, la schizophrénie est associée à une prévalence moindre de maladies musculosquelettiques comme la polyarthrite rhumatoïde ; la

fibromyalgie est également peu fréquemment diagnostiquée dans cette population.

Absence de plainte et retard au diagnostic

Les anecdotes cliniques abondent dans ce domaine : ainsi, Agorastos *et al.* ont récemment rapporté le cas d'un jeune homme qui s'était inséré un crayon dans la base thoracique, dans une intention suicidaire ; le corps étranger ne fut découvert que plusieurs semaines après l'incident, en raison d'une fièvre persistante et d'une gêne douloureuse de l'hypochondre [18]. Singh *et al.* ont colligé une soixantaine d'observations analogues, pour lesquelles le diagnostic (pathologie abdominale essentiellement) et la prise en charge chirurgicale furent significativement retardés par l'absence ou l'atypicité des plaintes des patients. Dans des séries cliniques plus importantes rapportées dans le même article, la proportion de patients ne présentant pas de douleur allait de 37 % (fracture du fémur, ulcère gastrique, appendicite aiguë) à 60-87 % (maladies coronariennes) [12]. Cette dernière statistique est évidemment particulièrement préoccupante puisqu'il s'agit d'une maladie à mortalité élevée, et à prévalence élevée chez les patients atteints de schizophrénie.

Un accès aux soins insuffisant

L'ensemble de ces données préoccupantes sur l'état sanitaire des patients est à mettre en parallèle avec des difficultés spécifiques, et non moins préoccupantes, quant à leur accès aux soins. Dans ce domaine, se conjuguent :

- la difficulté pour les intéressés eux-mêmes de formuler une demande de soins et de suivre les recommandations ;
- la pénurie de médecins généralistes et/ou d'intervenants de première ligne en santé physique, ainsi que la réticence éventuelle de ceux-ci à prendre en charge des patients atteints de maladies psychiatriques sévères ;
- la réticence tout aussi traditionnelle des psychiatres à prendre en charge les aspects somatiques de la santé de leurs patients ;
- le coût et la difficulté à mettre en place des services de santé intégrés associant médecine somatique et psychiatrie, qui serait évidemment la réponse la plus ambitieuse et la mieux adaptée aux besoins spécifiques de cette population.

En conséquence, les patients atteints de schizophrénie reçoivent en général des soins médicaux inférieurs à ceux de la population générale,

et en tout cas inférieurs au niveau requis par leur condition physique. Ainsi, en ce qui concerne le suivi métabolique, les taux de non-traitement pour le diabète atteignent 45,3 % et le contrôle lipidique et glycémique est suboptimal dans 20 % des cas ; par rapport à la population générale, les patients atteints de schizophrénie présentent environ 25 % plus de risques de ne pas avoir de suivi ophtalmologique, de dosage de l'hémoglobine glyquée ou de dosage du cholestérol LDL. Le contrôle de la pression artérielle et la prise en charge d'une éventuelle hypertension ne sont pas réalisés dans 62 % des cas. La prescription de statines et la prise en charge de la maladie coronarienne sont également inférieures à celles des populations contrôles [16], ce que confirme Mitchell et Lord [19].

L'absence de plainte douloureuse a-t-elle un impact sur la surmortalité des patients atteints de schizophrénie ?

À notre connaissance, il n'existe pas de données empiriques sur la relation entre l'absence de plainte douloureuse, d'éventuels retards au diagnostic, et la surmortalité des patients atteints de schizophrénie, même s'il est légitime de faire l'hypothèse qu'une telle relation existe. Il est généralement admis que les schizophrènes ont une espérance de vie diminuée de 25 ans environ par rapport aux populations contrôles. Le taux de mortalité standardisé (*standardized mortality ratio* ou SMR) est de 2,58. Le suicide complété est la première cause de surmortalité précoce chez les patients atteints de schizophrénie (prévalence : 5 % ; SMR : 12,86). Parmi les causes naturelles de mortalité, notons les affections cardiovasculaires (SMR : 1,79), les pathologies digestives (SMR : 2,38), génito-urinaires (SMR : 3,70) et néoplasiques (SMR : 1,37), toutes situations dans lesquelles la douleur peut être un signe révélateur et le déclencheur d'une prise en charge précoce [20].

Schizophrénie et douleur : quelques considérations psychopathologiques

Le contact quotidien avec des patients schizophrènes nous confronte à des particularités qui dépassent largement la diminution de la perception de la douleur. Citons par exemple une certaine indifférence (vestimentaire) aux conditions météorologiques, aux soins de sa propre personne et de son environnement physique, ou aux règles implicites, contextuelles, des relations interpersonnelles et de la vie sociale. Toutes ces particularités, qui contribuent malencontreusement à la

stigmatisation de ces personnes, ont frappé d'emblée les psychiatres qui ont repéré et décrit la schizophrénie, Kraepelin et surtout Bleuler. Celui-ci décrit sous le terme d'autisme cette propension à désinvestir le monde extérieur : « *The [...] schizophrenics who have no more contact with the outside world live in a world of their own. They have encased themselves with their desires and wishes [...] ; they have cut themselves off as much as possible from any contact with the external world. This detachment from reality with the relative and absolute predominance of the inner life, we term autism.* » (Bleuler E, cité par Parnas *et al.* [21]). L'autisme manifeste une perturbation du rapport spontané (pré-réflexif) que nous entretenons avec le monde dans lequel nous sommes immergés, les autres avec qui nous sommes en relation, et de notre ipséité (*mineness* en anglais, *Meinhafigkeit* en allemand, soit le caractère de ce qui me constitue, qui est moi, mais aussi qui est à moi, au sens où une expérience est mienne) [22]. Un attribut majeur de cette ipséité est la conscience de soi immédiate, non réflexive, y compris la conscience de notre propre corps cénesthésique, tel que défini plus haut. Il est habituel, dans ce contexte, de distinguer le « moi comme objet » (par exemple, le corps que je peux toucher ou voir dans un miroir) du « moi comme sujet » qui ne saurait se réduire à une telle approche objective [23]. Pour la plupart d'entre nous, le « moi comme sujet » est non problématique à la fois dans la perception de notre propre corps cénesthésique (« *je suis ce corps* ») et dans l'appropriation de notre pensée comme de nos actes intentionnels (« *je suis celui qui a posé ce geste* »).

En revanche, la schizophrénie est précisément associée à une perte de l'évidence du monde et de soi-même, ce qui se repère cliniquement, par exemple, à travers les impressions de transformation du monde, les hallucinations cénesthésiques, les syndromes d'influence ou les impressions de vol, d'imposition ou de diffusion de la pensée.

Le travail de Röhricht et Priebe, cité plus haut [15], a le mérite d'étudier conjointement les plaintes cénesthésiques, les perturbations du schéma corporel, et la psychopathologie associée. Nous rappellerons que la plainte la plus fréquente y est celle de la désomatisation, ce qui ramène directement à une perturbation de l'ipséité : le « moi comme sujet » est ici directement menacé soit dans son existence (désomatisation), soit dans la rassurante stabilité du corps (déformations ou transformations corporelles).

Nous suggérons que des perturbations de l'ipséité permettent également de fournir un cadre d'interprétation aux cas d'automutilation dans la schizophrénie : dans ce cas, c'est le « moi comme objet » qui devient la victime du sujet aliéné par le processus délirant : cette main que je coupe, cet œil que j'arrache sont d'un corps étranger que je ne reconnais plus comme mien.

Qu'en est-il enfin de l'hypoalgésie chez les patients schizophrènes ? Certains des investigateurs dans ce domaine ont mentionné que le déficit ne résultait pas d'anomalies de la perception mais de l'« attitude » des patients. Une lecture possible de cette situation est que, chez les patients atteints de schizophrénie (ou en tout cas de certaines formes de celle-ci), le repli autistique frappe non seulement le monde extérieur, mais également les messages du corps propre qui seraient dépouillés de leur valence affective. Là encore, le rapport d'évidence que chacun d'entre nous entretient avec les manifestations – y compris douloureuses – de son corps cénesthésique, serait pris en défaut dans la schizophrénie, la sensation douloureuse étant invalidée et dévaluée par le processus autistique.

Conclusion et perspectives

Au terme de cette brève mise en perspective, essentiellement clinique, l'intérêt à poursuivre les travaux sur les relations entre schizophrénie et perception de la douleur semble évident. La modélisation animale de la schizophrénie et l'exploration plus systématique de la douleur dans ce contexte, la poursuite de la caractérisation génétique de l'hypoalgésie, et sa place comme possible endophénotype de la schizophrénie, l'investigation de la douleur dans les phases prodromiques de la schizophrénie et son étude psychopathologique et phénoménologique, telles sont les possibles questions qui ressortent de cette brève revue, questions dont l'exploration sera certainement passionnante. Nous ne saurions oublier, toutefois, que la moindre perception de la douleur et plus largement « l'indifférence somatique » qu'elle manifeste, tant de la part du patient que du système de soins, sont au centre d'une série de problèmes dont le résultat le plus frappant est que les patients atteints de schizophrénie sont plus malades et meurent plus tôt.

Références

1. van Os J, Kenis G, Rutten BP (2010) The environment and schizophrenia. *Nature* 468: 203-12
2. Taylor A, Taylor S, Markham J, Koenig J (2009) Animal Models of Schizophrenia (http://www.schizophreniaforum.org/res/models/Animal_Models_04_09.pdf)
3. Fiore M, Talamini L, Angelucci F *et al.* (1999) Prenatal methylazoxymethanol acetate alters behavior and brain NGF levels in young rats: a possible correlation with the development of schizophrenia-like deficits. *Neuropharmacology* 38: 857-69
4. Al Amin HA, Atweh SF, Jabbur SJ *et al.* (2004) Effects of ventral hippocampal lesion on thermal and mechanical nociception in neonates and adult rats. *Eur J Neurosci* 20: 3027-34

5. Lipska BK, Jaskiw GE, Chrapusta S *et al.* (1992) Ibotenic acid lesion of the ventral hippocampus differentially affects dopamine and its metabolites in the nucleus accumbens and prefrontal cortex in the rat. *Brain Res* 585: 1-6
6. Brown AS (2011) Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia. *Front Psychiatry* 2: 63
7. Meyer U, Feldon J (2012) To poly(I:C) or not to poly(I:C): Advancing preclinical schizophrenia research through the use of prenatal immune activation models. *Neuropharmacology* 62: 1308-21
8. Jenkins TA, Harte MK, Stenson G *et al.* (2009) Neonatal lipopolysaccharide induces pathological changes in parvalbumin immunoreactivity in the hippocampus of the rat. *Behav Brain Res* 205: 355-9
9. Boissé L, Spencer SJ, Mouihate A *et al.* (2005) Neonatal immune challenge alters nociception in the adult rat. *Pain* 119: 133-41
10. Meyer U, Feldon J, Dammann O (2011) Schizophrenia and autism: both shared and disorder-specific pathogenesis via perinatal inflammation? *Pediatr Res* 69: 26R-33R
11. Schneider T, Przewlocki R (2005) Behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: animal model of autism. *Neuropsychopharmacology* 30: 80-9
12. Singh MK, Giles LL, Nasrallah HA (2006) Pain insensitivity in schizophrenia: trait or state marker? *J Psychiatr Pract* 12: 90-102
13. Leucht S, Burkard T, Henderson J *et al.* (2007) Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 116: 317-33
14. Jenkins G, Röhricht F (2007) From cenesthesias to cenesthopathic schizophrenia: a historical and phenomenological review. *Psychopathology* 40: 361-8
15. Röhricht F, Priebe S (2002) Do cenesthesias and body image aberration characterize a subgroup in schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand* 105: 276-82
16. De Hert M, Correll CU, Bobes J *et al.* (2011) Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 10: 52-77
17. De Hert M, Cohen D, Bobes J *et al.* (2011) Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 10: 138-51
18. Agorastos A, Huber CG, Dunker S *et al.* (2011) Reduced pain perception in schizophrenia: a case of an undetected intrathoracic pencil. *Am J Psychiatry* 168: 854-5
19. Mitchell AJ, Lord O (2010) Do deficits in cardiac care influence high mortality rates in schizophrenia? A systematic review and pooled analysis. *J Psychopharmacol* 24: 69-80
20. Saha S, Chant D, McGrath J (2007) A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 64: 1123-31
21. Parnas J, Bovet P, Zahavi D (2002) Schizophrenic autism: clinical phenomenology and pathogenetic implications. *World Psychiatry* 1: 131-6
22. Cermolacce M, Naudin J, Parnas J (2007) The “minimal self” in psychopathology: re-examining the self-disorders in the schizophrenia spectrum. *Conscious Cogn* 16: 703-14
23. Legrand D (2006) The Bodily Self: The Sensori-Motor Roots of Pre-Reflective Self-Consciousness. *Phenomenology and the Cognitive Sciences* 5: 89-118

P. Cailliez, P. Hardy

Introduction

Le terme « trouble somatoforme » est apparu pour la première fois dans la classification du DSM III, il y a un peu plus de 25 ans. Le suffixe « forme » étant utilisé en médecine pour désigner un tableau pouvant évoquer un autre syndrome clinique, les troubles somatoformes correspondent à un trouble psychiatrique empruntant les caractéristiques d'un trouble somatique. Situé au croisement entre la médecine somatique et la médecine psychiatrique, le champ des troubles somatoformes représente une demande considérable pour le système de soins actuel, mais aussi probablement l'expression la plus variée de la souffrance psychique, dans laquelle la douleur est une plainte récurrente.

Définition et généralités sur les troubles somatoformes

Les troubles somatoformes sont définis par l'ensemble de troubles caractérisés par la présence de préoccupations et/ou de manifestations somatiques dépourvues de substrat organique, d'origine psychique. Cette entité regroupe un ensemble de troubles, tels que le trouble somatisation, le trouble conversion, le trouble douloureux, l'hypochondrie, ou encore la peur d'une dysmorphie corporelle, correspondant à des plaintes somatiques sans lésion organique retrouvée. Les troubles somatoformes sont à distinguer des troubles psychosomatiques, correspondant à un trouble somatique (avec une lésion organique retrouvée), dont la dimension psychologique est prévalente dans sa survenue et dans son évolution (exemple : l'asthme ou le psoriasis). Par ailleurs, cette catégorie diagnostique implique :

- une participation psychologique à l'étiopathogénie du trouble (facteur prédisposant ou déclenchant) ;

- la non-imputabilité du trouble à un autre trouble mental caractérisé (tel qu'un trouble anxieux, un trouble dépressif ou un trouble délirant), ce qui permet de distinguer les troubles somatoformes de certaines « somatisations » apparaissant comme l'expression masquée d'autres troubles psychiatriques (par exemple, la « dépression masquée » du sujet âgé, qui peut se manifester par des plaintes somatiques isolées) ;
- un niveau significatif de retentissement du trouble (souffrance personnelle, retentissement socioprofessionnel).

Le DSM IV-R [1] et la CIM 10 [2] consacrent aux troubles somatoformes une catégorie distincte, dont les différentes entités sont regroupées dans le tableau I.

Tableau I – Troubles somatoformes au sein des classifications internationales.

DSM IV-R	CIM 10 (F45)
– Trouble conversion	– Somatisation
– Trouble somatisation	– Trouble somatoforme indifférencié
– Trouble somatoforme indifférencié	– Trouble hypochondriaque (incluant la dysmorphophobie)
– Trouble douloureux	– Dysfonctionnement neurovégétatif somatoforme
– Hypochondrie	– Syndrome douloureux somatoforme persistant
– Syndrome : peur d'une dysmorphie corporelle	– Autres troubles somatoformes
– Trouble somatoforme non spécifié	

Le trouble conversion correspond à ce qu'on appelait classiquement la « conversion hystérique ». Dans la CIM 10, le concept d'hystérie se retrouve à la fois dans le trouble de la personnalité de type histrionique (F60.4) et dans la catégorie « Troubles dissociatifs (de conversion) » (F44). De même, dans un souci d'éviter un terme à connotation péjorative, mais aussi pour respecter un cadre se voulant « athéorique », seul le terme « conversion » a été conservé dans la classification américaine. Par ailleurs, si en psychiatrie on parle de « troubles somatoformes », en médecine on préfère utiliser les termes de « symptômes fonctionnels » ou de « symptômes médicalement inexpliqués ». Même si la définition de ces termes est proche de celle des troubles somatoformes, elle n'est pas complètement superposable (par exemple, l'origine ou la participation psychogène n'y figure pas). Les somaticiens posent peu le diagnostic de trouble somatoforme et chaque spécialité médicale a sa terminologie pour désigner les troubles fonctionnels de son domaine. Il est légitime de penser que le diagnostic de troubles somatoformes peut être, dans certains cas, un diagnostic provisoire que viendra modifier la découverte d'une étiologie organique.

Le champ des troubles somatoformes représente une demande très fréquente en médecine générale et dans certaines spécialités médicales (neurologie, rhumatologie, etc.). En psychiatrie, ce sont surtout les psychiatres de liaison qui y sont confrontés. En médecine générale, De Wall *et al.* [3] retrouvent une prévalence des troubles somatoformes de 16,1 %. Dans une autre étude portant cette fois-ci sur des patients consultant un service de neurologie, Fink *et al.* [4] ont montré que 34,9 % des patients avaient les critères pour le diagnostic de trouble somatoforme selon les critères de la CIM 10 ou du DSM IV (27 % pour les hommes et 41,3 % pour les femmes). Il s'agit donc d'une pathologie beaucoup moins étudiée que les autres pathologies mentales, malgré un coût important sur le système de santé, notamment en raison de la diversité des définitions utilisées.

Place de la douleur dans les troubles somatoformes

La douleur est un symptôme clé des troubles somatoformes : si elle représente un symptôme parmi d'autres dans le trouble somatisation et le trouble somatoforme indifférencié, elle occupe une place centrale dans le trouble douloureux d'origine somatoforme.

Trouble somatisation

Le trouble somatisation trouve son origine dans les descriptions cliniques minutieuses de Briquet [5]. Par la suite, l'école américaine de Saint-Louis avait proposé d'appeler ces syndromes polysymptomatiques « syndrome de Briquet », à la place du terme « hystérie » [6]. Le trouble somatisation caractérise une pathologie polysymptomatique constituée de plaintes somatiques multiples, nombreuses et variées, débutant avant l'âge de trente ans (neuf femmes pour un homme), se manifestant pendant de nombreuses années, au cours desquelles le tableau clinique est fluctuant. Ces troubles sont bien souvent contemporains d'événements de vie et donnent lieu à une demande de soins importante. D'après Cathébras [6], « il représente la forme la plus chronique, la plus invalidante et la plus coûteuse de la somatisation ». Même si l'on retrouve le trouble somatisation dans la CIM 10 et dans le DSM IV, les critères diagnostiques qui le caractérisent sont différents. Ainsi la CIM 10 exige la présence de six symptômes dans une liste de quatorze, répartis entre six symptômes gastro-intestinaux, deux cardiovasculaires, trois génito-urinaires et trois cutanés et douloureux, avec un refus de la part des patients de l'explication donnée quant à l'absence d'organicité de leurs troubles. Le DSM IV quant à

lui exige la présence au minimum de huit symptômes, pouvant intervenir à n'importe quel moment de l'évolution, dont au moins quatre du registre des douleurs, au moins deux du registre gastro-intestinal (autre que des douleurs, tels que les nausées ou les vomissements), un du registre sexuel (autre que des douleurs) et un pseudo-neurologique comprenant aussi bien des symptômes du trouble conversion du DSM IV que des symptômes dissociatifs de la CIM 10 tels qu'une amnésie dissociative ou des convulsions dissociatives (tableau II).

Tableau II – Critères diagnostiques simplifiés du trouble somatisation selon le DSM IV-R.

A. Antécédents de plaintes somatiques multiples, débutant avant l'âge de 30 ans, se manifestant pendant plusieurs années et aboutissant à des demandes de traitement et/ou à une altération significative du fonctionnement social.
B. Chacun des critères suivants doit avoir été rempli : 1. Quatre symptômes douloureux 2. Deux symptômes gastro-intestinaux 3. Un symptôme sexuel 4. Un symptôme pseudo-neurologique
C. Un des critères suivants doit être rempli : 1. Aucun des symptômes du critère B ne peut s'expliquer par une affection médicale ou par des effets d'une substance. 2. Quand il existe une relation avec une affection médicale générale, les symptômes ou l'altération du fonctionnement social qui en résultent sont disproportionnés par rapport à ce que laisseraient prévoir les constatations médicales.
D. Les symptômes ne sont pas produits intentionnellement ou feints (comme dans le trouble factice ou la simulation).

Même si cette manière de définir le trouble somatisation peut sembler arbitraire (pourquoi quatre symptômes douloureux plutôt que cinq ?), elle avait pour objectif d'identifier un syndrome faisant l'objet de peu d'études malgré la fréquence importante des consultations motivées par des plaintes somatoformes, en raison notamment d'une hétérogénéité importante dans les définitions alors adoptées. Elle avait aussi pour objectif de distinguer et de regrouper un ensemble de plaintes somatiques sans lésion organique décelée, ou disproportionnées par rapport à une pathologie somatique retrouvée, à l'origine d'un nombre important et coûteux d'examen complémentaires ou même de gestes chirurgicaux pouvant représenter un risque iatrogène non négligeable. En utilisant cette définition, qui apparaît au final très restrictive, le trouble somatisation est rare en population générale [7], puisque sa fréquence ne dépasse pas 2 % chez les femmes et 0,2 % chez les hommes.

Les sujets présentant ce trouble ont souvent une histoire médicale chaotique, faite de consultations multiples chez des médecins différents, d'hospitalisations ou d'interventions chirurgicales nombreuses, avec des examens complémentaires répétés ne retrouvant pas d'anomalies.

Le trouble somatisation est très invalidant au niveau professionnel, puisqu'il est à l'origine de nombreux arrêts de travail. L'épisode dépressif majeur, le trouble panique et les dépendances aux substances sont souvent associés au trouble somatisation. Les troubles de la personnalité les plus fréquemment retrouvés chez les personnes présentant un trouble somatisation sont la personnalité histrionique, la personnalité antisociale et la personnalité *borderline* [6].

Trouble somatoforme indifférencié

Le trouble somatoforme indifférencié regroupe des plaintes somatiques sans substrat organique retrouvé, engendrant une souffrance personnelle significative (clinique ou socio-professionnelle), ne pouvant pas mieux être expliquée par un autre trouble mental, persistant au moins six mois, mais dont le nombre ou la durée ne sont pas suffisants pour poser le diagnostic de trouble somatisation. Il s'agit donc d'un diagnostic résiduel, qui regroupe, avec le trouble somatoforme douloureux, la majeure partie des patients vus en médecine générale pour un trouble somatoforme. Ainsi, dans une population suivie par des médecins généralistes, une étude menée par De Waal *et al.* [3] a retrouvé une prévalence de troubles somatoformes égale à 16,1 %, dont 13,1 % correspondant aux critères du trouble somatoforme indifférencié du DSM IV. Là encore, si le critère de durée n'est pas présent (plus de six mois), on a la possibilité d'avoir recours au diagnostic de « trouble somatoforme non spécifié », proposé par le DSM IV. Cette dernière catégorie permet de regrouper des symptômes dont les manifestations sont plus labiles, mais qui partagent les mêmes caractéristiques et les mêmes modalités de prise en charge que le trouble somatisation ou le trouble somatoforme indifférencié.

Trouble douloureux

Le trouble douloureux tel qu'il est décrit dans le DSM IV-TR (tableau III) est défini par la présence de douleurs dans une ou plusieurs parties du corps. Comme pour les autres troubles somatoformes, les facteurs psychologiques jouent un rôle dans l'évolution du trouble

et ce dernier est à l'origine d'une souffrance clinique ou socioprofessionnelle significative.

Tableau III – Critères diagnostiques du trouble douloureux selon le DSM IV-R.

A. Une douleur dans une ou plusieurs localisations anatomiques est au centre du tableau clinique, et cette douleur est d'une intensité suffisante pour justifier un examen clinique.
B. La douleur est à l'origine d'une souffrance clinique significative ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
C. On estime que les facteurs psychologiques jouent un rôle important dans le déclenchement, l'intensité ou la persistance de la douleur.
D. Le symptôme ou le déficit n'est pas produit intentionnellement ou feint (comme dans le trouble factice ou la simulation).
E. La douleur n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'humeur, un trouble anxieux ou un trouble psychotique et ne répond pas aux critères de la dyspareunie.

Le DSM IV permet de spécifier si le trouble douloureux est « aigu » (moins de six mois) ou chronique, alors que la CIM 10, qui parle de « trouble douloureux somatoforme persistant », exige la notion de chronicité (au moins six mois). De plus, le DSM IV propose deux sous-catégories du trouble douloureux : l'une associée à des facteurs psychologiques uniquement, et l'autre associée à la fois à des facteurs psychologiques et à une affection médicale générale.

Pour la CIM 10, la douleur doit être « non entièrement expliquée par un processus physiologique ou un trouble physique ». Cette notion est en pratique difficile à appliquer, puisqu'elle fait appel à l'impression subjective du médecin, qui est alors amené à juger si la douleur est normale ou excessive pour une pathologie organique donnée.

Dans son étude menée chez des patients suivis en ville par un médecin généraliste, De Waal *et al.* [3] montrent que le trouble douloureux, selon les critères du DSM IV, arrive en termes de prévalence en deuxième position après le trouble somatoforme indifférencié. Il retrouve ainsi une prévalence de 1,6 %. De même, Fink [8] retrouve une prévalence de 1,5 % pour ce trouble, au sein d'une population de patients hospitalisés en service de médecine interne. Dans une autre étude [7], ce dernier retrouve une prévalence du trouble douloureux de 6 %, cette fois-ci dans un service de neurologie. Dans une autre étude réalisée à Genève, citée par Verdu et Stiefel [9], réalisée sur des patients ayant consulté dans un centre ambulatoire de la douleur, le diagnostic de trouble somatoforme douloureux a été posé chez 35 % d'entre eux. Plusieurs descriptions syndromiques retrouvées dans diverses spécialités médicales pourraient de façon légitime trouver leur place au sein

du trouble douloureux somatoforme. On pourrait cependant aussi classer certains diagnostics dans le « dysfonctionnement neurovégétatif somatoforme » de la CIM 10 ou dans le « trouble somatoforme non spécifié » du DSM IV.

Il est de plus difficile de ne pas évoquer la célèbre et controversée fibromyalgie. Il s'agit d'un syndrome douloureux à prédominance axiale d'évolution chronique, plus fréquemment retrouvé chez la femme d'âge moyen, sans lésion organique retrouvée. Sa fréquence dans la population générale est de 2 % tous sexes confondus, 3,4 % chez les femmes et 0,5 % chez les hommes [10]. Elle oscille entre 14 et 20 % en consultation de rhumatologie. Sa définition clinique se base sur les critères de l'ACR (*American College of Rheumatology*) [11] comportant une douleur diffuse depuis au moins trois mois, ainsi qu'une douleur provoquée sur la pression d'au moins 11 sites sur 18 (points douloureux bilatéraux et axiaux) représentés sur un schéma corporel, ou bien sur des définitions comme celle « de Manchester », basée sur des douleurs diffuses chroniques que le patient répertorie sur un croquis. Les symptômes cardinaux de la fibromyalgie sont la douleur diffuse à prédominance axiale et symétrique, la fatigabilité, le sommeil non récupérateur et l'asthénie matinale. Elle est souvent associée à d'autres symptômes fonctionnels, comme le syndrome de fatigue chronique, le syndrome du côlon irritable, des céphalées, mais aussi à des pathologies psychiatriques telles que la dépression ou le trouble anxieux. La fibromyalgie est à l'origine d'un niveau d'incapacité majeur et d'une altération importante de la qualité de vie. Les facteurs de stress quotidien, des antécédents de maltraitance ou d'abus sexuels ont été mis en lien avec ce tableau [10]. L'évolution est chronique, et le traitement nécessite une prise en charge pluridisciplinaire, comme c'est le cas pour les troubles somatoformes. Il existe plusieurs hypothèses étiopathogéniques concernant la fibromyalgie, avec notamment un lien retrouvé entre cette dernière et un désordre central de la modulation de la douleur, ou encore l'hypothèse de l'appartenance au « spectre des troubles affectifs », sur un terrain génétique prédisposant [10]. Ces hypothèses étiopathogéniques font l'objet de recherches à la fois dans le domaine des « soins somatiques » et dans le domaine des « soins psychiatriques ». Des modèles psychodynamiques ont été proposés, et rejoignent ceux mis en avant dans les troubles somatoformes.

Modèles explicatifs

Le modèle de somatisation peut s'articuler autour de trois pôles : les symptômes fonctionnels (la douleur, par exemple), la souffrance psychologique et le recours au système de soins.

Grégory Simon [12] a décrit quatre modèles dans lesquels s'articulent ces trois pôles.

La somatisation comme défense psychologique

Il s'agit du modèle le plus classique : la personne « déplace » sa souffrance psychologique induite par des conflits ou des facteurs de stress sur un symptôme somatique, dans le but d'atténuer la souffrance psychologique ressentie. Ce modèle se rapproche du modèle psychanalytique élaboré par Freud, dans lequel il nomme ce mécanisme de défense inconscient « conversion hystérique ». La conversion hystérique se manifeste habituellement par un syndrome pseudo-neurologique touchant les organes de la vie de relation. Cependant, « *insuffisamment mentionnées par les premières descriptions, les algies hystériques ont échappé aux ouvrages didactiques... Or, en tant que pathologie fonctionnelle touchant à la vie de relation et l'appareil locomoteur, d'importantes douleurs fonctionnelles, plus ou moins handicapantes, à type de paresthésies, spasmes ou hypertonies douloureuses sont retrouvées...* » [10]. D'après Freud, la fonction ou l'organe atteint correspondrait à un choix inconscient, en raison du lien qu'ils auraient, par un mécanisme d'identification ou à une représentation symbolique, avec une personne impliquée dans le conflit inconscient.

Ce modèle rejoint aussi le concept de l'alexithymie, proposé par Sifnéos [13], pour décrire des phénomènes présents chez des patients présentant des troubles « psychosomatiques ». Ces derniers sont caractérisés par une incapacité à verbaliser leurs émotions ou leurs sentiments, une vie imaginaire limitée, une tendance à recourir à l'action pour éviter ou résoudre leurs conflits, et une manière détaillée de décrire des faits ou des événements et leurs symptômes physiques. Ces patients auraient alors tendance à exprimer leurs affects sous la forme d'une symptomatologie somatique.

Une origine organique peut parfois être initialement retrouvée. La plainte somatique peut persister après la guérison de la pathologie somatique, témoignant d'une détresse psychologique, comme si la plainte venait se mettre au service « d'une autre cause ».

La somatisation comme amplification somatique de la détresse

Dans ce modèle, proposé initialement par Barsky (« style perceptif ») [14] à propos de l'hypochondrie, la détresse psychologique s'accompagne à la fois de symptômes somatiques mais aussi de symptômes

psychologiques. Ce modèle repose sur l'attention particulière portée aux sensations corporelles, à la crainte de la maladie et la tendance à attribuer les symptômes à des causes somatiques plutôt qu'à des causes psychologiques.

La somatisation comme utilisation de symptômes corporels banals pour rechercher une aide auprès du système de soins

Dans ce modèle, c'est la détresse psychologique qui fait que les patients, pour des symptômes physiques banals, vont avoir recours à la demande de soins.

La somatisation comme conséquence du recours au système de santé

Ce modèle part du principe que l'offre crée la demande. En effet, en cas de détresse psychologique, du fait de l'orientation « organique » du système de soins actuel, le patient aura l'impression qu'il sera davantage aidé s'il évoque une plainte somatique plutôt qu'une plainte psychologique. Il est probable que la crainte des médecins de passer à côté d'une cause organique et de ce fait la multiplication de prescriptions d'examens complémentaires, contribue à renforcer ce comportement. Certains auteurs [15] s'appuient sur ces modèles et considèrent la somatisation, non pas comme une maladie psychiatrique ou un syndrome fonctionnel organique, mais comme la conséquence d'une « conduite de maladie déviante » (*abnormal illness behavior*) : elle résulterait alors d'une tendance à ressentir et à exprimer des symptômes sans substrat organique retrouvé, de les attribuer à une maladie physique, conduisant à rechercher une aide médicale. Ces modèles ont de plus permis de proposer des approches thérapeutiques efficaces (par une approche cognitivo-comportementale) sur les troubles somatoformes, que nous allons évoquer plus loin.

Prise en charge des troubles somatoformes

Mesures générales

Face à la plainte du patient, le diagnostic de trouble somatoforme nécessite à la fois l'élimination d'une cause organique et la recherche

d'une participation d'une cause psychogène à l'apparition du symptôme. Ces deux étapes devraient dans l'idéal être menées de façon simultanée, afin d'éviter que l'hypothèse psychogène soit abordée comme un « dernier recours », ce qui pourrait être mal vécu par le patient. Il existe de plus la plupart du temps des interactions entre les facteurs organiques et les facteurs psychosociaux, avec une potentialisation possible. La prescription d'examens complémentaires doit être limitée, car leur multiplication peut avoir un effet iatrogène (risque d'anomalies non spécifiques retrouvées, anxiogènes pour le patient). Le contexte psychosocial dans lequel est apparu le symptôme (personnalité, conflits familiaux ou professionnels, événements contemporains à l'apparition du symptôme, bénéfices secondaires, etc.) doit être évalué, ainsi que les connaissances, les représentations et les craintes le concernant. La « légitimité » du symptôme ou de la plainte ne doit pas être contestée, même si une étiologie psychogène est fortement suspectée. De même, le fait de dire au patient « *qu'il n'a rien* » ne le rassurera pas et ne fera qu'entraîner un nomadisme médical et la multiplication des investigations à l'origine d'un coût important de ce type de troubles sur les systèmes de santé. Les explications « positives » seront plutôt mises en avant : mise en évidence des cercles vicieux renforçant la plainte, comme l'aggravation de la fatigue liée au déconditionnement musculaire dans la fibromyalgie. Les pathologies psychiatriques associées, telles que les épisodes dépressifs majeurs ou les troubles anxieux devront être dépistés et traités médicalement. En dehors de ces dernières, l'utilisation à visée symptomatique des traitements médicamenteux devra se faire de manière pondérée. L'alliance thérapeutique entre le médecin et le patient est primordiale dans le cadre du traitement des troubles somatoformes et sera favorisée par une relation de confiance et d'empathie, même si les réactions de contre-transfert négatif sont fréquentes. Un suivi régulier renforcera la qualité de la relation médecin-malade et évitera le recours aux consultations en urgence.

Étant donné la fréquente chronicisation des troubles somatoformes, les remaniements importants liés aux conséquences socioprofessionnelles (perte d'un emploi, détermination d'un taux d'incapacité, etc.) engendrés par la plainte mise en avant par le patient, le traitement de ces troubles (et notamment celui du trouble douloureux) reste limité, même si les facteurs psychologiques à l'origine du symptôme sont verbalisés et intégrés par le patient : en effet, « *il n'est pas facile pour n'importe quel patient de renoncer à un symptôme douloureux devenu partie intégrante de son identité, sans perdre la face et sans craindre de mettre en péril les liens médicaux, mais aussi sociaux ou affectifs, que la plainte douloureuse a contribué à nouer ou maintenir* » [16, 17]. Les objectifs d'un tel traitement doivent donc rester modestes, et viser la

diminution des symptômes et un moindre retentissement psychosocial plutôt que la guérison complète.

Les patients présentant des troubles somatoformes sont rarement pris en charge dans les services de psychiatrie. On les retrouve la plupart du temps dans les services de soins somatiques, sauf en cas d'association à des troubles anxieux ou dépressifs. Dans ce cas, le recours à un psychiatre devra être présenté comme un moyen supplémentaire pour approfondir la recherche diagnostique et comme un soutien dans le cadre d'une maladie invalidante, plutôt que comme un relais définitif. La prise en charge des troubles somatoformes doit en effet être pluridisciplinaire. Le lien entre le psychiatre et le médecin somaticien (et le médecin généraliste) doit être maintenu. Plusieurs études [18, 19] ont montré qu'une lettre adressée au médecin généraliste, dans laquelle le diagnostic de trouble somatoforme était confirmé par le psychiatre et accompagné de recommandations spécifiques de prise en charge, était à l'origine d'une amélioration symptomatique significative et stable dans le temps, ainsi que d'une réduction des coûts des soins médicaux nécessaires.

Une approche intégrative médicale et psychiatrique du patient somatisant semble donc nécessaire. Dans les années quatre-vingt se sont développées aux États-Unis les premières « unités combinées médico-psychiatriques », afin de favoriser ce type de prise en charge en milieu hospitalier. Les patients souffrant de troubles somatoformes pouvaient y être accueillis, en même temps que des patients présentant des comorbidités psychiatriques et organiques ou d'autres présentant des troubles du comportement alimentaire. Des études ont montré l'intérêt de ce type d'unités : diminution du coût des soins, diminution du nombre de réhospitalisations, avec une hospitalisation jugée comme « bénéfique » par le médecin traitant interrogé ensuite par courrier [20].

Mesures spécifiques

- Les traitements antidépresseurs peuvent être utilisés en cas de troubles psychiatriques associés, mais aussi dans le cadre des plaintes douloureuses des troubles somatoformes. L'efficacité des antidépresseurs tricycliques et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine a été démontrée dans plusieurs études [19] dans le cadre des troubles somatoformes.
- L'hypnose, célèbre par son utilisation historique dans le cadre des conversions hystériques, continue à être utilisée dans ce contexte lorsqu'un facteur déclenchant « refoulé » est suspecté. Les apports de la neuro-imagerie ont permis de renforcer l'idée qu'il existerait

un « processus cérébral commun » entre les patients en état d'hypnose et les patients présentant un trouble conversif [21]. Si certaines études ont montré des résultats positifs concernant l'utilisation de l'hypnose dans le cadre des conversions [22], d'autres ont mis en avant des résultats plus mitigés, notamment l'une d'entre elles qui a montré qu'elle n'apportait pas de bénéfice supplémentaire dans le cadre d'un programme spécifique de prise en charge des conversions motrices [23]. Une conception plus moderne de l'hypnose, dite « hypnose ericksonnienne », qui utilise les capacités psychiques du patient (qui apprend alors à « s'autohypnotiser ») plutôt que le rôle d'influence et de suggestion du thérapeute, trouve une place dans le contrôle de la douleur [24]. Plusieurs syndromes « fonctionnels », comme le syndrome du côlon irritable ou le syndrome algodysfonctionnel de l'appareil mandicateur (SADAM) peuvent y trouver un intérêt.

- Une approche thérapeutique cognitive et comportementale dans le cadre des troubles somatoformes a été rendue possible par les auteurs qui ont considéré la somatisation dans un contexte global comme une « conduite de maladie déviante » (concept développé dans les années soixante par Mechanic et Pilowski) [25]. Le processus qui conduit une personne à considérer une sensation corporelle comme un symptôme résulte alors de l'intrication entre plusieurs éléments, comme l'éducation, le niveau de stress psychosocial, ou l'état physiologique. Cette approche repose sur la dimension de ressenti subjectif (la douleur par exemple), la dimension cognitive (l'amplification somatique, le défaut d'attribution) et la dimension comportementale (la demande de soins). Le patient présentant un trouble somatoforme aura en effet tendance à attribuer son symptôme à une cause somatique (une maladie physique), plutôt qu'à une cause psychologique (le stress) ou à une cause externe (le hasard, autrui, etc.). Ainsi, une personne qui présente une douleur abdominale qu'il attribuera à une cause néoplasique se comportera différemment d'une autre personne qui l'attribuera à un stress ou à une nourriture trop épicée, par exemple. L'attribution de la douleur à un cancer peut être renforcée par la recherche d'autres signes (et une attention centrée sur les sensations corporelles) confirmant le diagnostic, aboutissant à une demande de soins spécifique. Les techniques de thérapie cognitivo-comportementale (TCC) auront pour objectif de corriger ces attributions dysfonctionnelles. Elles devront aussi déterminer et agir sur les facteurs déclenchants, les facteurs prédisposants, les facteurs renforçateurs et les facteurs d'entretien du symptôme (tableau IV). Plusieurs études [18, 19] ont montré une efficacité des TCC sur les symptômes des troubles somatoformes, permettant la diminution des plaintes physiques, de la souffrance psychologique et des

dépenses de santé. Selon Kroenke [19], il s'agit même du type de traitement le plus efficace sur les troubles somatoformes. Ces thérapies sont par ailleurs souvent plus facilement acceptées par les patients dans la mesure où elles agissent sur les facteurs d'entretien ou d'aggravation des troubles, et font abstraction de l'origine psychogène de ces derniers.

- Les techniques de relaxation, qui peuvent être associées à l'apprentissage d'exercices respiratoires, sont souvent intégrées aux techniques de thérapie cognitivo-comportementale.
- Le biofeedback, ou rétrocontrôle biologique, a pour objectif de faire ressentir au patient des réactions physiques liées au fonctionnement de son système nerveux autonome, ces dernières étant mises en évidence par des signaux sonores, afin qu'il puisse les contrôler. Par exemple, il pourra de cette façon percevoir puis contrôler certaines tensions musculaires à l'origine de ses douleurs (céphalées, lombalgies, dorsalgies, etc.). Le biofeedback peut être utilisé dans le cadre de la fibromyalgie, des céphalées de tension, des dyspareunies, des algies pelviennes chroniques et du SADAM (syndrome algodysfonctionnel de l'appareil mandicateur) [26].
- Les psychothérapies systémiques, familiales ou de couple, peuvent permettre d'agir sur certains facteurs de renforcement et d'entretien liés au fonctionnement interpersonnel familial, comme le renforcement du rôle du malade par les proches. Elles trouvent notamment un intérêt dans le trouble conversion ou dans les cas de somatisation chez les enfants ou les adolescents.
- Les psychothérapies d'inspiration analytique peuvent trouver une place dans le traitement des troubles somatoformes si le patient parvient à faire des liens entre les symptômes physiques ressentis et sa vie psychique. « *Leur indication repose moins sur une typologie de troubles somatoformes précise que sur la présence de difficultés relationnelles et existentielles plus générales, au sein desquelles les plaintes somatiques pourraient correspondre à une forme de vulnérabilité et de relation aux autres particulière.* » [16].
- L'exercice physique peut apporter une aide thérapeutique efficace sur les douleurs chroniques ou la fatigue présents dans les troubles somatoformes. Une étude récente [27] a montré, chez des patients présentant des douleurs lombaires chroniques, une amélioration clinique significative et durable (diminution de la douleur et amélioration de la qualité de vie) après huit semaines d'exercice d'aérobic. L'amélioration a aussi été retrouvée dans l'autre groupe de patients recevant des soins de physiothérapie, sans différence significative d'efficacité retrouvée entre les deux types de techniques thérapeutiques. Enfin, même s'il en existe peu actuellement, des études commencent à montrer l'intérêt des « médecines alternatives »

(acupuncture, chiropraxie) dans le cadre des douleurs chroniques d'origine fonctionnelle.

Tableau IV – Facteurs déclenchants, facteurs prédisposants, facteurs d'entretien des troubles somatoformes.

Facteurs déclenchants	Facteurs prédisposants	Facteurs de renforcement et d'entretien
<ul style="list-style-type: none"> – Maladie organique – Stress – Événement de vie 	<ul style="list-style-type: none"> – Antécédents médicaux – Trouble de la personnalité – Génétique – Modèle familial des conduites de maladie – Maltraitements dans l'enfance – Traumatismes 	<p>Psychosociaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> – conflit avec les organismes sociaux ; – renforcement du rôle de malade par les proches (bénéfices secondaires) ; – dépression, anxiété <p>Biologiques et comportementaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> – réactions physiologiques émotionnelles ; – hyperventilation ; – troubles du sommeil ; – déconditionnement musculaire

Conclusion

La catégorie des troubles somatoformes représente donc un mode d'expression particulièrement protéiforme de la souffrance psychique, dans laquelle la douleur occupe une place privilégiée. L'aspect subjectif propre à ce dernier symptôme, mais aussi l'absence de lésion organique retrouvée caractérisant cette catégorie, sont deux aspects qui rendent à la « douleur somatoforme » un côté d'autant plus difficile à saisir.

Le diagnostic de « troubles somatoformes » en tant que catégorie psychiatrique spécifique a par ailleurs fait l'objet de beaucoup de critiques [28, 29] ces derniers temps. À l'origine mis en place pour que les somatisations d'origine psychogène soient davantage considérées et étudiées, du fait de leur fréquence importante et des coûts qu'elles engendrent sur le système de soins, on lui reproche aujourd'hui le côté particulièrement arbitraire des définitions proposées. En pratique, les psychiatres ont du mal à poser ce diagnostic, et les « somaticiens » ne l'utilisent pas, préférant employer une dénomination propre à chaque spécialité.

On reproche aussi à cette catégorie d'être à l'origine d'une approche trop dualistique « corps psyché » tant sur le plan étiopathologique que

sur ses conséquences concernant la prise en charge des patients présentant ces troubles. Le diagnostic de trouble somatoforme devrait au contraire permettre d'intégrer les éléments somatiques, psychiques et environnementaux présentés par le patient, afin qu'une prise en charge globale et pluridisciplinaire, prenant en compte ces différents facteurs, puisse être mise en place.

Références

1. American Psychiatric Association (2004) DSM IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (texte révisé, 4^e éd.) Masson, Paris
2. Organisation mondiale de la santé (1993) Classification internationale des maladies, 10^e éd. Masson, Genève
3. De Wall MWM, Arnold IA, Eekhof JAH, Van Hemert AM (2004) Somatoform disorders in general practice: prevalence, functional impairment and comorbidity with anxiety and depressive disorders. *Brit J Psychiat* 184: 470-6
4. Fink P, Steen Hansen M, Sondergaard L (2004) Somatoform disorders among first-time referrals to a neurology service. *Psychosomatics* 46: 540-8
5. Briquet P (1859) *Traité clinique et thérapeutique de l'hystérie*. JB Ballières et fils, Paris
6. Cathébras P (2006) *Troubles fonctionnels et somatisation. Comment aborder les symptômes médicalement inexplicés*. Masson, Paris
7. Creed F, Barsky A (2003) A systematic review of epidemiology of somatisation disorder and hypochondriasis. *J Psychosom Res* 56: 391-408
8. Fink P, Steen Hansen M, Oxhoj ML (2004) The prevalence of somatoform disorders among internal medical inpatients. *J Psychosom Res* 56: 413-8
9. Verdu B, Stiefel F (2008) *Troubles somatoformes : enjeux des classifications à travers l'entité du trouble douloureux*. EMC : psychiatrie, Masson. p 37-402-A-20
10. Sordet Guepet H (2010) *Approche psychiatrique de la fibromyalgie*. EMC : psychiatrie, Masson. p 37-402-A-25
11. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB *et al.* (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rhum* 33: 160-72
12. Simon GE (1991) Somatization and psychiatric disorders. In: Kirmayer LJ, Robbins JM, *Current concepts of somatization: research and clinical perspectives*. American Psychiatric press, Washington DC, p 37-63
13. Sifneos PE (1996) Alexithimia: past and present. *Am J Psychiatry* 153: 137-42
14. Barsky AJ (1992) Amplification, somatization, and the somatoform disorders. *Psychosomatics* 33: 28-34
15. Lipowski ZJ (1988) Somatization: the concept and its clinical application. *Am J Psychiatry* 145: 1358-68
16. Hardy P, Consoli S (2007) *Troubles somatoformes et intrications médicopsychiatriques* In : Guelfi JD, Rouillon F, *Manuel de psychiatrie*. Masson, Paris, p 301
17. Allaz AF (2003) *Le messenger boiteux : approche pratique des douleurs chroniques*. Médecine et hygiène, Genève-Paris

18. Sumathipala A (2007) What is the evidence for the efficacy of treatments for somatoform disorders? A critical review of previous intervention studies. *Psychosom Med* 69: 889-900
19. Kroenke K (2007) Efficacy of treatment for somatoform disorders: a review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 69: 881-8
20. Jung Wiggins E (2000) Thèse de médecine : Patients souffrant de troubles somatoformes : évaluation d'une prise en charge intégrée médico-psychiatrique et revue de la littérature. Genève.
21. Bell V, Oakley DA, Halligan PW, Deeley Q (2011) Dissociation in hysteria and hypnosis: evidence from cognitive neuroscience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(3): 332-9
22. Moene FC, Spinhoven P, Hoogduin KA, Van Dick R (2003) A randomized controlled clinical trial of hypnosis-based treatment for patients with conversion disorder, motor type. *Int J Clin Exp Hypn* 51: 19-50
23. Moene FC, Spinooven P, Hoogduin KA, Van Dick R (2002) A randomized controlled clinical trial of hypnosis-based treatment program for inpatients with conversion disorder of the motor type. *Psychother Psychosom* 71: 66-76
24. Feldman JB (2009) Expanding hypnotic pain management to affective dimension of pain. *Am J Clin Hypn* 51(3): 235-54
25. Mechanic D (1986) The concept of illness behaviour: culture, situation and personal predisposition. *Psychol Med* 16:1-6
26. Nanke A, Rief W (2004) Biofeedback in somatoform disorders and related syndromes. *Curr Opin Psychiatry* 17: 133-8
27. Chan CW (2011) Aerobic exercise training in addition to conventional physiotherapy for chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 92(10): 1681-5
28. Noyes R, Stuart PS, Watson DB (2008) A reconceptualization of somatoform disorders. *Psychosomatics* 49:14-22
29. Voigt K, Nagel A, Meyer B *et al.* (2010) Towards positive diagnostic criteria: a systematic review of somatoform diagnoses and suggestions for future classification. *J Psychosom Res* 68: 403-14

A. Yrondi, J.-F. Corbin, L. Schmitt

Introduction

L'association de douleurs et d'un état de stress post-traumatique apparaît d'autant plus fréquente qu'un accident, des blessures, ou une atteinte physique sont liés au traumatisme. L'état de stress post-traumatique (ÉSPT), défini dans le DSM-IV-TR [1], confronte un sujet « au réel de la mort » et de manière plus générale à la mort ou à des blessures graves chez d'autres individus. Ceci se traduit par une peur intense, une détresse, un sentiment d'impuissance ou d'horreur. Le sujet est considéré en stress aigu dans le mois qui suit l'événement. Le stress post-traumatique survient au-delà de ce mois, il comporte des reviviscences du traumatisme, l'évitement de situations similaires, un émoussement affectif et une hyperactivation du système neurovégétatif avec une hypervigilance. Ces symptômes persistent au moins un mois. La prévalence d'un ÉSPT varie selon les traumatismes : 39 % chez les sujets survivant à un accident de la voie publique [2], 39 % chez les victimes d'une agression [3], 7 % chez les survivants d'un homicide [4]. Souvent, ces états post-traumatiques s'accompagnent d'autres affections comorbides tels les troubles de l'humeur, des symptômes anxieux, l'abus de substance [5, 6]. Parmi les comorbidités figurent les troubles douloureux ; ils peuvent être plutôt associés à la cause du stress traumatique, à la suite d'une blessure accidentelle ou de guerre, mais aussi s'inscrire comme une conséquence, comme le sont parfois les troubles musculosquelettiques. Selon le DSM-IV-TR [1], le trouble douloureux associe des facteurs psychologiques et une affection médicale générale. On parle de douleur chronique si ce trouble persiste au-delà de six mois. Les facteurs psychologiques jouent un rôle majeur dans le déclenchement, l'intensité, l'aggravation, ou la persistance

A. Yrondi (✉), Interne des Hôpitaux de Toulouse, DES psychiatrie, Hôpital de Casselardit Purpan, 31059 Toulouse Cedex

E-mail : antoineyrondi@hotmail.fr

J.-F. Corbin (✉), Département universitaire de psychiatrie, CHU Sherbrooke, CHUS-Hôtel-Dieu, Québec, Canada

L. Schmitt (✉), Faculté de médecine de Toulouse Rangueil, Hôpital de Casselardit Purpan, 31059 Toulouse Cedex

de la douleur. Les grandes étiologies de la douleur comportent l'excès de nociception dû à une stimulation des nocicepteurs. Les douleurs neurogènes impliquent des lésions nerveuses périphériques et/ou centrales. D'autres douleurs ont une étiologie mixte. Le syndrome douloureux peut être complexe, psychogène et idiopathique. Les plus fréquentes des douleurs chroniques, les lombalgies, se retrouvent chez une grande proportion de la population générale à un moment donné de leur vie. Parmi les différentes causes de douleurs chroniques, deux fréquentes concernent les accidents du travail [7] et les accidents de la voie publique [5]. La douleur chronique, elle aussi, s'associe à des comorbidités : l'épisode dépressif majeur, l'abus de substance, les troubles anxieux ainsi que les troubles de la personnalité [8].

Liens anatomiques et physiologiques entre douleur et ÉSPT

De la nociception à la perception de la douleur, l'information douloureuse est transmise en trois étapes : le protoneurone (neurone primaire) conduit l'influx nerveux des nocicepteurs jusqu'à la corne postérieure de la moelle ; le deutoneurone (neurone secondaire) assure la transmission spinothalamique de la moelle vers le thalamus ; le troisième neurone effectue la transmission thalamo-corticale. Par ailleurs, il existe différents systèmes de modulation de la douleur. Le contrôle neurochimique met en jeu, entre autres, le système opioïdergique. Le système de contrôle spinal représenté par la théorie du portillon ou *gate control theory*. Un contrôle supraspinal implique des systèmes descendants cérébro-médullaires à médiation sérotoninergique et noradrénergique ainsi que les contrôles inhibiteurs diffus induits par des stimulations nociceptives (voir chapitre 2 sur la neurophysiologie de la douleur).

Dans l'état de stress post-traumatique, les études neuro-anatomiques mettent en évidence trois structures cérébrales en jeu : l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal médian [9]. Selon Brunet *et al.* [10], l'amygdale serait impliquée dans la mémoire émotionnelle et l'hippocampe dans la mémoire contextuelle. Au moment du traumatisme, l'hippocampe dysfonctionnerait, l'encodage serait déficient pour l'information contextuelle et responsable des symptômes de reviviscence. L'amygdale serait pour sa part en hyperactivité et produirait le conditionnement de peur à l'origine des symptômes intrusifs et d'hyperéveil. Ainsi, il y aurait une surconsolidation du souvenir traumatique à composante émotionnelle et un encodage déficitaire des éléments contextuels de l'événement. Enfin, le dysfonctionnement du cortex préfrontal médian entraînerait un défaut d'extinction du

conditionnement aversif (correspondant à la chronicisation des symptômes) [10]. Les recherches actuelles s'intéressent à l'axe corticotrope et à la notion de surcharge allostatique [11]. Les effets du stress sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et le système nerveux autonome ont été étudiés et les mécanismes de régulation de ces systèmes sont regroupés sous le terme de surcharge allostatique. Ce terme fait référence à « l'usure du corps », aux cycles répétés de stress [12]. Le processus d'adaptation au stress est initié par des médiateurs primaires, le cortisol, les catécholamines et le déhydroépiandrostérone. Ils modulent l'activation de nombreux systèmes tels que cardiovasculaire, immunitaire et hormonal, par exemple. À long terme, l'effet cumulé de ces médiateurs sur l'organisme donne lieu à des changements physiologiques secondaires : hypertension artérielle, dyslipidémie [13, 14]. D'autres études conduites sur des populations de vétérans militaires montrent des intrications de facteurs associant les altérations biologiques décrites plus haut et les facteurs psychosociaux [15]. Dans les facteurs de chronicité d'un stress post-traumatique interviennent la possibilité d'une réparation financière ou l'existence d'un tiers payeur identifiable.

Douleurs retrouvées dans le cadre d'un état de stress post-traumatique

Syndrome fibromyalgique

Le syndrome fibromyalgique se définit comme un ensemble de douleurs à plusieurs localisations anatomiques spécifiques décrit par l'*American College of Rheumatology* (ACR). La fibromyalgie est dix fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes et sa prévalence dans la population générale varie de 2 % à 20 ans et de 8 % à 70 ans [16]. La fibromyalgie présente de nombreuses comorbidités avec les états de stress post-traumatique. Anderberg *et al.* [17] ont observé que la survenue d'événements de vie stressants et/ou négatifs était un facteur favorisant les symptômes de fibromyalgie. Ils ont mis en évidence une fréquence plus importante d'événements de vie négatifs dans l'enfance et dans l'adolescence chez les femmes présentant des symptômes de fibromyalgie comparées au groupe contrôle. De plus, Cohen *et al.* [18] ont montré que plus de la moitié de leurs 77 patients présentant des symptômes de fibromyalgie présentaient également les critères de l'état de stress post-traumatique. On retrouve un taux plus important d'état de stress post-traumatique chez des patients présentant les

critères ACR de fibromyalgie comparativement à certaines pathologies psychiatriques telles que les épisodes dépressifs [19].

Migraines et céphalées

De Leeuw *et al.* [20] ont suggéré que l'association de céphalées et d'un état de stress post-traumatique avait une particulière fréquence. La migraine et l'état de stress post-traumatique s'associent trois fois plus fréquemment dans la population féminine que masculine [21]. Cette différence de prévalence survient après la puberté ; ceci suggère donc le rôle important des hormones gonadiques. Cependant, l'association des deux est plus sévère dans la population masculine [22]. De nombreuses études mettent en évidence une augmentation du rapport de cote de l'état de stress post-traumatique chez les patients présentant des migraines épisodiques par rapport à d'autres pathologies psychiatriques comme l'état dépressif majeur ou le trouble anxieux généralisé [22, 23]. Il a été montré que ces deux pathologies se potentialisent mais présentent aussi des risques de survenue commune tels les abus sexuels [24].

Aucun mécanisme neurobiologique n'a pu être clairement identifié à ce jour pour expliquer comment l'état de stress post-traumatique s'associe à la survenue de migraine mais des hypothèses sont avancées. Parmi elles, une dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du système nerveux autonome expliquerait cette association. Il a été retrouvé des taux abaissés de sérotonine et de noradrénaline dans les deux pathologies, probablement secondaires à la dysfonction du système sympathique [25-27]. De plus, une hypersensibilité adrénergique périphérique et des symptômes cliniques associés relatifs à une dysfonction du système sympathique (en exemple des troubles de l'orthostatisme et des variations pupillaires) ont été rapportés chez les patients migraineux [28]. Des études ont examiné l'état de base de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien au cours d'un état de stress post-traumatique et ont mis en évidence des taux élevés de cortisol chez les personnes exposées à un événement traumatique mais des taux très abaissés chez ceux ayant déjà développé un état de stress post-traumatique [29, 30]. Ces faibles taux de cortisol chez les patients présentant un état de stress post-traumatique correspondraient à une réponse compensatoire aux taux élevés survenus au décours de l'événement traumatique (des taux élevés étant prédictifs du développement futur d'un état de stress post-traumatique) [29, 30]. De plus, de nombreuses études ont relevé des taux de base élevés de cortisol chez les patients migraineux [31]. Par ailleurs, une étude a mis en évidence une décroissance du cortisol sérique en réponse à un stress de faible

intensité chez les patients migraineux [32]. Ces données suggèrent que les patients migraineux présentent un risque biologique plus important de développer un état de stress post-traumatique lorsqu'ils sont exposés à un événement traumatique, ceci étant dû à une réponse anormale de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien secondaire au stress [22]. Des anomalies dans la réponse immunitaire de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien contribueraient à l'association entre migraine et état de stress post-traumatique. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien a un lien avec le système immunitaire et l'élévation du taux de cortisol est associée à une suppression des cytokines [33]. Il a également été mis en évidence que l'état de stress post-traumatique s'associe, outre à de faibles niveaux de cortisol, à une élévation de plusieurs cytokines pro-inflammatoires incluant les TNF- α , les interleukines 1 β et 6 [33]. Il est donc possible que la présence d'un état de stress post-traumatique soit responsable d'une augmentation des cytokines pro-inflammatoires et contribue ainsi au développement ou au maintien de la migraine [22].

Symptômes et types de traumatismes à l'origine des douleurs chroniques

Détresse péritraumatique

La détresse péritraumatique a été proposée comme une mesure d'intensité pour le critère A2 du ÉSPT issu du DSM IV [34]. Elle fait référence au sentiment de « peur, d'impuissance et d'horreur » éprouvé par les individus pendant ou immédiatement après l'exposition à l'événement traumatique. Les individus présentant un niveau élevé de détresse péritraumatique risquent plus souvent de développer un ÉSPT [35-38]. Ceci entraînerait une augmentation de risque de présenter ou de maintenir une douleur chronique ou un symptôme douloureux.

Dissociation péritraumatique

La dissociation péritraumatique fait référence à l'altération de la perception de l'écoulement du temps, des rapports à l'espace et des relations aux personnes. La dissociation psychique peut être définie comme la rupture de l'unité psychique, c'est-à-dire la désunion de fonctions normalement intégrées que sont la conscience, la mémoire, l'identité ou la perception de l'environnement [1]. De nombreuses

études plaident pour un lien entre la dissociation péritraumatique et la survenue d'un état de stress post-traumatique [39-41]. Il reste difficile de mettre en évidence un lien précis entre dissociation péritraumatique, état de stress post-traumatique et survenue de symptômes douloureux ou de douleurs chroniques. Néanmoins, ces trois entités étant fréquemment associées, la réalisation de nouvelles études prospectives permettrait d'établir la relation entre elles.

Traumatismes de guerre

Les militaires risquent de développer un état de stress post-traumatique et de présenter des douleurs chroniques associées. Une étude réalisée par Benedikt et Kolb [42] relève que 10 % des vétérans de l'armée américaine suivis pour des douleurs chroniques présentaient les symptômes de l'état de stress post-traumatique. Une autre étude, dans une population de 85 vétérans militaires (Vietnam, Iraq et guerre de Corée), a mis en évidence que 66 % des vétérans inclus présentant des symptômes de stress post-traumatique depuis au moins cinq ans avaient comme comorbidité une douleur chronique [43].

Accidents de la voie publique

Norris a mis en évidence que les accidents de la voie publique étaient une des causes principales de survenue d'état de stress post-traumatique, juste derrière les abus sexuels et les agressions physiques [44]. Une autre étude [45] a mis en évidence que parmi les admissions dans un service d'urgence après un accident de la voie publique, 11 % des personnes présentaient les critères d'état de stress post-traumatique l'année suivante. Chez 967 patients admis dans un service d'urgence dans les suites d'un accident de la voie publique et évalués à trois mois et un an, un diagnostic d'état de stress post-traumatique a été réalisé chez 23 % d'entre eux à trois mois et chez 16,5 % au bout d'un an [46]. De plus, des études ont montré des taux d'état de stress post-traumatique compris entre 30 et 50 % chez les patients présentant des douleurs secondaires à leurs accidents [47].

Catastrophes naturelles

Certaines études ont montré une augmentation du taux d'état de stress post-traumatique à la suite de catastrophes naturelles, en lien

avec des douleurs aiguës et des blessures traumatisantes. Une étude sur les conséquences du tsunami en Thaïlande [48] a évalué les conséquences en termes d'état de stress post-traumatique et de dépression de cette catastrophe. Cette étude compare un groupe de sujets dont la gravité et l'intensité des sinistres avaient nécessité une délocalisation (371 individus), un groupe n'ayant pas dû être délocalisé (322 individus) mais résidant dans la région proche du sinistre et un troisième groupe (368 individus) composé de personnes originaires d'une région située à distance de celle touchée. De manière significative, plus les individus sont proches de la catastrophe, plus ils présentent une douleur physique par blessure de gravité variable ou par douleur morale en cas de perte d'un proche. Et de fait, ils présentent un taux d'état de stress post-traumatique plus important que les deux autres groupes de manière significative. Cela permet de penser que plus la douleur initiale est importante, plus le risque de développer un état de stress post-traumatique au décours d'une catastrophe naturelle est grand.

ÉSPT de l'enfance

Les traumatismes de l'enfance et de l'adolescence peuvent être à l'origine d'un état de stress post-traumatique différé à l'âge adulte associé à des douleurs chroniques. Récemment, Raphael et Widom [49] ont comparé 458 sujets ayant subi un traumatisme dans l'enfance ou dans l'adolescence sous la forme de négligence, d'abus ou de sévices sexuels à un groupe de 349 personnes sans antécédent ni autre différence significative. Dans chaque groupe, l'ensemble des douleurs présentes a été étudié : les douleurs secondaires au traumatisme, à des blessures, à une maladie, ainsi que les diagnostics de douleurs chroniques. Une évaluation des symptômes d'état de stress post-traumatique a été réalisée selon le *Diagnostic Interview Schedule* (DIS) du DSM III-R [50]. Les patients inclus avaient une moyenne d'âge de 41 ans et les traumatismes remontaient à l'enfance ou à l'adolescence, soit une trentaine d'années plus tôt. Selon cette étude, la présence de négligence, d'abus et/ou de sévices sexuels dans l'enfance ou à l'adolescence et la présence d'un état de stress post-traumatique entraînent un risque important de présenter un symptôme douloureux ou des douleurs chroniques à l'âge adulte. L'association de ces types de traumatismes dans l'enfance ou l'adolescence avec un état de stress post-traumatique augmente le nombre et l'intensité des plaintes. On retrouve aussi une dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien rendant compte de l'origine ou du maintien des douleurs secondaires avec un taux anormalement bas de cortisol sérique [22, 29, 30].

Modèles théoriques de la relation entre douleur chronique et état de stress post-traumatique

Modèle d'entretien mutuel

Ce modèle a été développé par Sharp et Harvey [51]. Il y a sept facteurs spécifiques par lesquels le maintien mutuel entre une douleur chronique et un état de stress post-traumatique peut survenir (fig. 1) :

- des biais attentionnels peuvent être présents chez les patients présentant des douleurs chroniques et des états de stress post-traumatiques tels que des stimuli douloureux et menaçants ;
- la sensibilité anxieuse peut contribuer à favoriser la vulnérabilité des patients au catastrophisme ;
- la douleur peut faire resurgir l'événement traumatique ; elle peut servir de « gâchette » à une réponse donnée et être à l'origine d'un évitement de la cause de la douleur ;
- dans les deux pathologies, l'évitement peut être utilisé pour diminuer la douleur ou les pensées envahissantes ;
- la fatigue et la léthargie associées à la dépression peuvent contribuer au développement des deux pathologies ;
- l'anxiété favorise la survenue et le maintien des deux pathologies ;
- les exigences cognitives des symptômes de la douleur et de l'état de stress post-traumatique limitent l'utilisation des stratégies de *coping* .

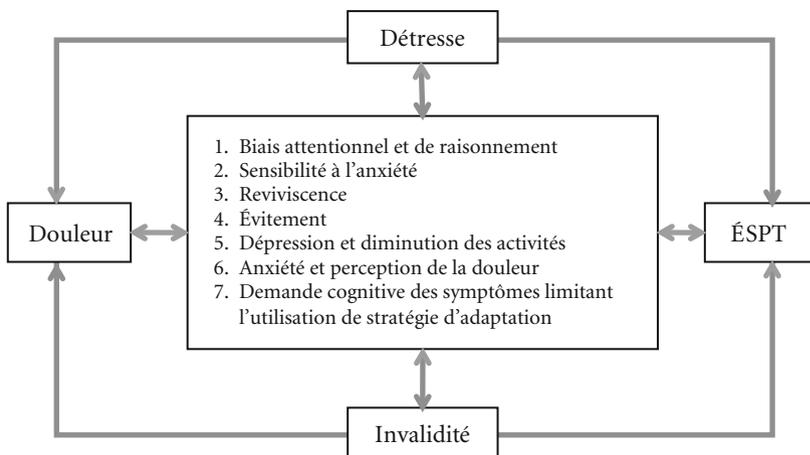


Fig. 1 – Douleur chronique et état de stress post-traumatique : maintien mutuel (d'après [51]).

En résumé, les composantes cognitives, affectives et comportementales de la douleur chronique peuvent exacerber et maintenir un état de

stress post-traumatique. De manière simultanée, les composantes physiologiques, affectives et d'évitement de l'état de stress post-traumatique maintiennent et exacerbent les problèmes associés à la douleur chronique.

Modèle de vulnérabilité partagée

Asmundson *et al.* [52] ont proposé un modèle de vulnérabilité partagée entre douleur chronique et l'état de stress post-traumatique. Dans leur modèle, la sensibilité anxieuse est un facteur prédisposant contribuant au développement des deux états. Ainsi, une personne ayant un niveau élevé de sensibilité à l'anxiété a des chances d'être plus apeurée lors de sensations physiques en estimant ses symptômes comme le signal d'un danger imminent. Quand des personnes avec ce haut niveau de sensibilité anxieuse sont confrontées à un stress traumatique, à une douleur ou aux deux, ils ont une réponse moins adaptée. Ils présentent plus de craintes et de peurs que des sujets dont le niveau de sensibilité anxieuse est moindre.

Modèle d'évitement de la peur

Norton et Asmundson [53] ont plus récemment proposé un autre modèle des douleurs chroniques qui souligne largement la contribution des symptômes physiologiques. Les symptômes physiologiques comme l'augmentation de la fréquence cardiaque et la tension musculaire induisent directement une sensation de douleur et de renforcement des peurs. Lorsque les craintes et les croyances négatives sont confirmées, les comportements d'évitement augmentent. Plusieurs caractéristiques similaires peuvent être trouvées entre le modèle d'évitement des peurs de la douleur chronique et les modèles d'état de stress post-traumatique développés par Keane, Zimering, et Cad-dell [54]. Ils proposent qu'un générateur de stress, comme un événement traumatique, active des stimuli non conditionnés qui peuvent créer une sorte d'apprentissage avec des stimuli internes ou externes (tels que les sons, les goûts, les odeurs, etc.). Après que ces associations conditionnées soient établies, des stimuli neutres peuvent déclencher des réponses physiologiques automatiques similaires à celles ressenties en réponse au générateur de stress. Les modèles de douleur chronique et d'état de stress post-traumatique suggèrent que des vulnérabilités personnelles peuvent contribuer au développement et au maintien de chaque pathologie.

Modèle de triple vulnérabilité (*Triple Vulnerability Model*)

En prenant comme exemple le modèle de triple vulnérabilité de l'anxiété et de l'état de stress post-traumatique, qui se base sur trois types de vulnérabilité nécessaire pour développer l'anxiété (une vulnérabilité biologique, une vulnérabilité psychologique basée sur les expériences de contrôle des événements marquants et une vulnérabilité psychologique plus spécifique basée sur le fait d'apprendre à se concentrer sur l'anxiété dans des situations particulières), Keane et Barlow [55] proposent un modèle de développement spécifique de l'état de stress post-traumatique. Suivant ce modèle, des alarmes se développent durant l'exposition à des situations qui symbolisent ou ressemblent à l'événement traumatique. Cependant, l'expérience de l'alarme n'est pas suffisante au développement de l'état de stress post-traumatique. Le développement d'un état de stress post-traumatique nécessite de développer une réaction anxieuse incluant une forte réaction émotionnelle à des événements de manière imprévisible et incontrôlée. Donc, quand surviennent, de manière incontrôlée, des événements négatifs, un état de stress post-traumatique peut émerger. Ce modèle implique une vulnérabilité biologique et psychologique dans le développement des troubles.

Bien qu'initialement construit pour décrire le développement de l'état de stress post-traumatique, ce modèle peut également être utilisé pour expliquer le développement de la douleur chronique. De nombreuses études montrent que les souffrances induites par de nombreuses douleurs chroniques sont dues à un manque de contrôle de soi [56]. La relation entre le contrôle du ressenti et la douleur a été démontrée dans différents types de douleur chronique comme la migraine [57] et les atteintes rhumatologiques comme les lombalgies [58]. Quand les individus ressentent que leur douleur devient incontrôlable, la sensation de perte ou du moins de diminution du contrôle de soi peut être à l'origine, sur la durée, de ressentis négatifs. Donc, la peur peut être à l'origine de situations dans lesquelles la douleur peut se développer pour aboutir à des situations d'évitement dans la vie de tous les jours et donc à l'origine d'une sensation de perte de contrôle [59]. De manière similaire à ce que l'on retrouve dans la revue de la littérature de l'état de stress post-traumatique, la douleur est modulée par différentes variables dont la présence des capacités à faire face (*coping*) de manière adaptée [60]. Ainsi, que l'alarme soit le souvenir d'un traumatisme ou le souvenir d'une douleur, le développement de la sensation de perte de contrôle peut précéder le développement d'une douleur chronique ou d'un état de stress post-traumatique.

Traitements

Non médicamenteux

De nombreuses études proposent des stratégies thérapeutiques permettant de prendre en charge de manière associée la douleur et l'état de stress post-traumatique, notamment l'étude STRONGSTAR [61]. Cette étude comporte quatre bras : un bras traite la douleur, un uniquement l'état de stress post-traumatique, un combine la prise en charge de la douleur et le traitement de l'état de stress post-traumatique et un bras témoin.

Le traitement combiné de la douleur et de l'état de stress post-traumatique donnerait un meilleur résultat d'un point de vue psychosocial. La douleur était traitée selon le protocole FORT [61]. Il utilise le modèle de « restauration fonctionnelle » ; ce modèle interdisciplinaire de prise en charge de la douleur utilise la médecine du sport et a montré son efficacité dans la diminution de l'intensité de la douleur et de la perception des sensations désagréables. L'état de stress post-traumatique était pour sa part pris en charge en utilisant un protocole d'exposition prolongée et de thérapie cognitive et comportementale.

Le volet psychothérapeutique du processus de soin s'orientait vers une approche psychosomatique, approfondissant tous les liens entre le traumatisme psychique et les aspects physiques. Cette étude montre la nécessité de traiter la douleur et l'ÉSPT sans toutefois documenter l'intérêt de le réaliser dans un ordre plutôt qu'un autre.

Médicamenteux

L'approche pharmacologique utilisera des antidépresseurs du type inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, tels que la paroxétine ou sertraline, etc. Ils ont une action sur le stress post-traumatique et aussi diminuent certaines composantes de la douleur. Les études les plus prometteuses concernent les biaminergiques : duloxétine, venlafaxine, milnacipran. Elles témoignent d'une efficacité aussi bien dans le traitement de syndrome douloureux que dans les états de stress post-traumatique [62]. À ce jour, aucune étude n'a évalué l'efficacité des biaminergiques lors de l'association synchrone de syndrome douloureux et d'un état de stress post-traumatique. Pour l'efficacité de la venlafaxine dans l'état de stress post-traumatique, l'étude de Davidson *et al.* [63] compare trois groupes de patients présentant des diagnostics d'état de stress post-traumatique portés grâce à un entretien structuré

selon la CAPS : le premier (n = 179) reçoit de la venlafaxine, le deuxième (n = 173) reçoit de la sertraline, le troisième (n = 179) est traité par placebo. Les résultats mettent en évidence l'efficacité de la venlafaxine par rapport au groupe placebo à partir de la deuxième semaine de traitement sur l'évitement et l'hypervigilance ; aucune différence significative par rapport à la sertraline n'a été démontrée.

Dharmshaktu *et al.* [64], pour leur part, discutent dans leur étude de l'efficacité des antidépresseurs biaminergiques dans les douleurs chroniques et les recommande dans les douleurs neurogènes, les migraines et la fibromyalgie.

Pour d'autres molécules, comme la naltrexone, l'hypothèse d'une dysrégulation du système opioïde avec une augmentation de l'élévation du taux de β -endorphines a été soulevée [65]. Cette étude, limitée à huit sujets, oriente vers une efficacité de la naltrexone dans l'hypervigilance mais pas dans les symptômes d'évitement [66].

L'utilisation de la carbamazépine, dans un échantillon de 28 enfants présentant des symptômes d'état de stress post-traumatique secondaires à des abus sexuels, montre une diminution de la fréquence des cauchemars [67].

Fait intéressant, un cas rapporté d'utilisation de 100 mg de gabapentine par jour dans le traitement de l'état de stress post-traumatique, en plus du traitement habituel, montre une diminution des symptômes de reviviscence et des comportements d'évitement [68].

Enfin, chez les rats présentant des symptômes d'état de stress post-traumatique, l'utilisation de prégabaline à des doses comprises entre 100 mg/kg et 300 mg/kg diminue les comportements anxieux présents chez ces animaux [69].

Conclusion

L'association de douleurs et d'un état de stress post-traumatique est une éventualité fréquente. Plusieurs facteurs y contribuent, soit en tant que causes (lors d'accidents violents ou de blessures de guerre), soit en tant que messages de stress s'exprimant par des douleurs chroniques. Le clinicien veillera à rechercher des éléments traumatiques récents ou anciens chez un douloureux chronique. Il s'attachera à préciser la chronologie réciproque de chacune des affections. Des modèles physiologiques expliquent les liens qui s'expriment ainsi. Enfin, des pistes thérapeutiques existent et permettent d'améliorer les symptômes douloureux et de stress post-traumatique.

Références

1. American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association, Washington DC
2. Blanchard EB, Hickling EJ, Barton KA *et al.* (1996) One-year prospective follow-up of motor vehicle accident victims. *Behav Res Ther* 34: 775-86
3. Resnick *et al.* (1989) Antisocial behavior and post-traumatic stress disorder in Vietnam veterans. *J Clin Psychol* 45(6): 860-6
4. Kilpatrick DG, Amick A, Resnick HS (1988) *Treating the trauma of rape: cognitive-behavioral therapy for PTSD*. Guilford Press, London
5. Blanchard EB, Hickling EJ (1997) *After the crash: assessment and treatment of motor vehicle accident survivors*. American Psychological Association, Washington DC
6. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E *et al.* (1995) Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiat* 52: 1048-60
7. Fordyce W (1995) *Back pain in the workplace*. IASP Press, Seattle
8. Polatin P, Kinney R, Gatchel R *et al.* (1993) Psychiatric illness and chronic low-back pain: the mind and the spine — which goes first? *Spine* 18: 66-71
9. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK (2006) Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann NY Acad Sci* 1071: 67-79
10. Brunet A, Sergerie K, Corbo A (2006) Une théorie neurocognitive des processus impliqués dans le développement et la rémission des psychotraumatismes. In : Guay S, Marchand A (eds), *Les troubles liés aux événements traumatiques : dépistage, évaluation et traitements*. Les Presses de l'Université de Montréal, Montréal, p 119-36
11. McEwen BS, Stellar E (1993) Stress and the Individual. Mechanisms Leading to Disease. *Arch Intern Med* 153(18): 2093-101
12. McFarlane AC (2010) The long-term costs of traumatic stress: intertwined physical and psychological consequences. *World Psychiatry* 9(1): 3-10
13. Karlamangla AS, Singer BH, McEwen BS *et al.* (2002) Allostatic load as a predictor of functional decline: MacArthur studies of successful aging. *J Clin Epidemiol* 55(7): 696-710
14. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH (2001) Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(8): 4770-5
15. Spitzer C, Barnow S, Völzke H *et al.* (2009) Trauma, Posttraumatic Stress Disorder, and Physical Illness: Findings from the General Population. *Psychosom Med* 71(9): 1012-7
16. Wolfe F, Ross K, Anderson J *et al.* (1995) The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 38(1): 19-28
17. Anderberg UM, Marteinsdottir I, Theorell T, von Knorring L (2000) The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. *Eur Psychiatry* 15(5): 295-301
18. Cohen H, Neumann L, Haiman Y *et al.* (2002) Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: Overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum* 32(1): 38-50
19. Amital D, Fostick L, Polliack ML *et al.* (2006) Posttraumatic stress disorder, tenderness, and fibromyalgia syndrome: are they different entities? *J Psychosom Res* 61(5): 663-9

20. De Leeuw R, Schmidt JE, Carlson CR (2005) Traumatic stressors and post-traumatic stress disorder symptoms in headache patients. *Headache* 45(10): 1365-74
21. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K *et al.* (2002) Migraine in the United States: Epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 58(6): 885-94
22. Peterlin BL, Rosso AL, Sheftell FD *et al.* (2011) Post-traumatic stress disorder, drug abuse and migraine: New findings from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Cephalalgia* 31: 235-44
23. Saunders K, Merikangas K, Low NCP *et al.* (2008) Impact of comorbidity on headache related disability. *Neurology* 70(7): 538-47
24. Peterlin BL, Tietjen GE, Brandes JL *et al.* (2009) Posttraumatic stress disorder in migraine. *Headache* 49(4): 541-51
25. Videlock EJ, Peleg T, Segman R *et al.* (2008) Stress hormones and post traumatic stress disorder in civilian trauma victims: a longitudinal study. Part II: The adrenergic response. *Int J Neuropsychopharmacol* 11(3): 373-80
26. Kosten TR, Mason JW, Giller EL *et al.* (1987) Sustained urinary norepinephrine and epinephrine elevation in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 12(1): 13-20
27. Denuelle M, Fabre N, Payoux P *et al.* (2007) Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 47(10): 1418-26
28. Keary TA, Hughes JW, Palmieri PA (2009) Women with posttraumatic stress disorder have larger decreases in heart rate variability during stress tasks. *Int J Psychophysiol* 73(3): 257-64
29. Elzinga BM, Schmahl CG, Vermetten E *et al.* (2003) Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. *Neuropsychopharmacology* 28(9): 1656-65
30. Reul JM, Nutt DJ (2008) Glutamate and cortisol – a critical confluence in PTSD? *J Psychopharmacol* 22(5): 469-72
31. Peres MF, Sanchez del Rio M, Seabra MLV *et al.* (2001) Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 747-51
32. Leistad RB, Stovner LJ, White LR *et al.* (2007) Noradrenaline and cortisol changes in response to low-grade cognitive stress differ in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain* 8(3): 157-66
33. Gill J, Vythilingam M, Page GG (2008) Low cortisol, high DHEA, and high levels of stimulated TNF-alpha and IL-6 in women with PTSD. *J Trauma Stress* 21: 530-9
34. Brunet A, Weiss DS, Metzler TJ *et al.* (2001) The Peritraumatic Distress Inventory: A Proposed Measure of PTSD criterion A2. *Am J Psychiat* 158: 1480-5
35. Allenou C, Olliac B, Bourdet-Loubère S *et al.* (2010) Symptoms of traumatic stress in mothers of children victims of a motor vehicle accident. *Depress Anxiety* 27(7): 652-7
36. Boudou M, Séjourné N, Chabrol H (2007) Douleur de l'accouchement, dissociation et détresse périnatales comme variables prédictives de symptômes de stress post-traumatique en post-partum. *Gynecol Obstet Fertil* 35(11): 1136-42
37. Bui E, Brunet A, Allenou C *et al.* (2010) Peritraumatic reactions and posttraumatic stress symptoms in school-aged children victims of road traffic accident. *Gen Hosp Psychiat* 32(3): 330-3
38. Bui E, Joubert S, Manetti A *et al.* (2010) Peritraumatic distress predicts posttraumatic stress symptoms in older people. *Int J Geriatr Psychiatry* 25(12): 1306-7

39. Birmes P, Carreras D, Charlet JP *et al.* (2001) Peritraumatic dissociation and posttraumatic stress disorder in victims of violent assault. *J Nerv Ment Dis* 189(11): 796-8
40. Birmes P, Brunet A, Carreras D *et al.* (2003) The predictive power of peritraumatic dissociation and acute stress symptoms for posttraumatic stress symptoms: a three-month prospective study. *Am J Psychiat* 160: 1337-9
41. Lensvelt-Mulders G, van der Hart O, van Ochten JM *et al.* (2008) Relations among peritraumatic dissociation and posttraumatic stress: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 28: 1138-51
42. Benedikt RA, Kolb LC (1986) Preliminary findings on chronic pain and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiat* 143(7): 908-10
43. Shipherd JC, Keyes M, Jovanovic T *et al.* (2007). Veterans seeking treatment for posttraumatic stress disorder: what about comorbid chronic pain? *J Rehabil Res Dev* 44(2): 153-66
44. Norris F (1992) Epidemiology of trauma: frequency and impact of different potential traumatic events on different demographic groups. *J Consult Clin Psych* 60: 409-18
45. Mayou R, Bryant B, Duthie R (1993) Psychiatric consequences of road traffic accidents. *BMJ* 307(6905): 647-51
46. Ehlers A, Mayou R, Bryant B (1998). Psychological predictors of chronic posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *J Abnorm Psychol* 107(3): 508-19
47. Hickling EJ, Blanchard EB, Silverman DJ, Schwarz SR (1992) Motor Vehicle Accidents, Headaches, and Post-Traumatic Stress Disorder: Assessment Findings in a Consecutive Series. *Headache* 32(3): 147-51
48. van Griensven F, Chakkraband ML, Thienkrua W *et al.* (2006) Mental health problems among adults in tsunami-affected areas in southern Thailand. *JAMA* 296(5): 537-48
49. Raphael KG, Widom CS (2011) Post-traumatic stress disorder moderates the relation between documented childhood victimization and pain 30 years later. *Pain* 152(1): 163-9
50. Spitzer RL, Williams, JBW, Gibbon, M, First MB (1992) The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). *Arch Gen Psychiatry* 49(8): 624-9
51. Sharp TJ, Harvey AG (2001) Chronic pain and posttraumatic stress disorder: mutual maintenance? *Clin Psychol Rev* 21(6): 857-77
52. Asmundson GJ, Coons MJ, Taylor S, Katz J (2002) PTSD and the experience of pain: Research and clinical implications of shared vulnerability and mutual maintenance models. *Can J Psychiatry* 47(10): 930-7
53. Norton PJ, Asmundson GJG (2003) Amending the fear-avoidance model of chronic pain: What is the role of physiological arousal? *Behav Ther* 34(1): 17-30
54. Keane TM, Zimering RT, Caddell JM (1985) A behavioral formulation of Post-traumatic Stress Disorder in Vietnam veterans. *Behavior Therapist* 8(1): 9-12
55. Keane TM, Barlow DH (2002) Posttraumatic stress disorder. In: Barlow DH (ed.) *Anxiety and its disorders*, 2nd edition. Guilford Press, New York, p 418-53
56. Turk DC, Rudy TE (1988) Toward an empirically derived taxonomy of chronic pain patients: Integration of psychological assessment data. *J Consult Clin Psychol* 56: 233-8
57. Mizener D, Thomas M, Billings R (1988) Cognitive changes of migraineurs receiving biofeedback training. *Headache* 28(5): 339-43

58. Flor H, Turk DC (1988) Chronic back pain and rheumatoid arthritis: Predicting pain and disability from cognitive variables. *J Behav Med* 11: 251-65
59. Kerns RD, Rosenberg R, Otis JD (2002) Self-appraised problem solving competence and pain relevant social support as predictors of the experience of chronic pain. *Ann Behav Med* 24(2): 100-5
60. Kerns RD, Otis JD, Wise E (2002) Treating families of chronic pain patients: Application of a cognitive-behavioral transactional model. In: Gatchel RJ, Turk DC (ed) *Psychological approaches to pain management*. Guilford Press, New York, p 256-75
61. McGeary D, Moore M, Vriend CA et al. (2011) The Evaluation and Treatment of Comorbid Pain and PTSD in a Military Setting: An Overview. *J Clin Psychol Med* 18: 155-63
62. Mease PJ, Dundon K, Sarzi-Puttini P (2011) Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 25(2): 285-97
63. Davidson J, Rothbaum BO, Tucker P *et al.* (2006) Venlafaxine extended release in posttraumatic stress disorder: a sertraline- and placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 26(3): 259-67
64. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS (2012) Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol* 52(1): 6-17
65. Hamner MB, Hitri A (1992) Plasma beta-endorphin levels in post-traumatic stress disorder: A preliminary report on response to exercise-induced stress. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 4(1): 59-63
66. Weizman A, Shmushkevitz M, Valevski A (2002) Short-term treatment of post-traumatic stress disorder with naltrexone: an open-label preliminary study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 17: 181-5
67. Keck P, McElroy S, Friedman L (1995) Valproate and carbamazepine in the treatment of panic and posttraumatic stress disorders, withdrawal states, and behavioral dyscontrol syndromes. *J Clin Psychopharmacol* 12: 368-418
68. Malek-Ahmadi P (2003) Gabapentin and posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother* 37(5): 664-6
69. Zohar J, Matar MA, Ifergane G *et al.* (2008) Brief post-stressor treatment with pregabalin in an animal model for PTSD: short-term anxiolytic effects without long-term anxiogenic effect. *Eur Neuropsychopharmacol* 18(9): 653-66

Introduction

Malgré l'attention populaire et scientifique considérable portée envers les troubles du spectre autistique (TSA), relativement peu de connaissances empiriques sont encore disponibles pour guider notre compréhension de la douleur et de son traitement chez les enfants autistes. De plus, certaines notions préétablies qui suggèrent que les enfants atteints de TSA seraient indifférents ou même insensibles à la douleur viennent aggraver ce manque de connaissances.

Bien que l'autisme altère les formes typiques de communication, d'intérêts et de comportements de tous les jours, il n'existe pas de données pour soutenir la croyance communément répandue que les enfants présentant ce trouble ressentent moins fréquemment ou sévèrement la douleur que les autres. Les signes de douleur peuvent sembler ambigus, conduisant ainsi à de la confusion et une évaluation hautement subjective, constituant ainsi un énorme défi pour les cliniciens, les chercheurs, les enfants ainsi que leur famille. Même lorsque des comportements de douleur bien spécifiques sont évidents, ils ont été considérés comme altérés, émoussés, ou confondus avec d'autres sources de stress généralisé, d'excitation, ou interprétés à tort comme un signe de stress émotionnel général ou une dérégulation neurovégétative (comportements de rage, par exemple). Cette notion a été renforcée par des textes standardisés (c'est-à-dire le DSM-IV) rapportant que l'autisme est associé à un « seuil élevé de douleur » [1]. Dans l'ensemble, avec le peu de recherches systématiques sur le sujet, notre compréhension de la douleur chez les enfants atteints de TSA est très limitée et dans

T. F. Oberlander (✉), Division of Developmental Pediatrics,
R. Howard Webster Professor in Early Child Development, University of British
Columbia, Director, Complex Pain Service, BC Children's Hospital, Vancouver BC V6
3V4 Canada, E-mail : toberlander@cw.bc.ca
L. Zeltzer (✉), Director, Pediatric Pain Program, Mattel Children's Hospital at UCLA,
Professor of Pediatrics, Anesthesiology, Psychiatry and Biobehavioral Sciences,
David Geffen School of Medicine at UCLA, 22-464 MDCC,
10833 Le Conte Ave., Los Angeles, CA 90095-1752

une grande mesure basée sur des rapports anecdotiques et des études cliniques provenant de populations hétérogènes.

Il est nécessaire de prendre en considération que ce trouble constitue un vaste éventail de comportements, de moyens de communication et de capacité d'engagement social afin de comprendre la façon dont le TSA pourrait influencer l'expérience de la douleur. À une extrémité, les personnes à haut niveau de fonctionnement sont en mesure de faire une auto-évaluation de leur douleur en temps opportun, tandis qu'à l'autre extrémité, les enfants présentant de graves limites cognitives et communicationnelles peuvent se présenter avec une attention non spécifique et des comportements d'automutilation, conduisant ainsi les familles et les cliniciens à rechercher une « source de douleur » ou une irritabilité d'origine inconnue (*pain and irritability of unknown origin* [PIOU]) [2]. Étant donné le peu de littérature sur le sujet (un article de revue de littérature [3] et quelques études fondamentales et cliniques spécifiques à la douleur chez l'autiste), il est nécessaire de s'appuyer sur ce qui peut être appris à partir d'études de la douleur chez les enfants atteints d'autres troubles du développement et les enfants en général. Il est cependant au-delà de la portée de ce chapitre de fournir une revue exhaustive de la douleur chez les enfants présentant un handicap. Pour plus d'informations, les lecteurs sont priés de se référer à l'article de Oberlander et Symon [4]. S'appuyant sur ces connaissances, ce chapitre donnera donc un aperçu de la façon dont le TSA pourrait influencer l'expérience douloureuse et offrira des suggestions pour l'évaluation et la gestion de la douleur chez les enfants atteints d'autisme.

La douleur chez les enfants ayant un trouble du développement

Jusqu'à tout récemment, la douleur chez les enfants souffrant d'un trouble du développement (TD) a reçu peu d'attention scientifique, d'autant plus que les individus avec TD ont été systématiquement exclus des études en lien avec la douleur. Cette pratique a changé [4] et se reflète dans les modifications récentes qu'ont apporté l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) dans leur définition de la douleur : « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en de tels termes » [5]. Toutefois, étant donné que cette définition met l'accent sur l'auto-évaluation et la capacité supposée qu'a un individu à communiquer verbalement, l'IASP a clarifié celle-ci en reconnaissant que « l'incapacité de communiquer verbalement ne nie d'aucune façon la possibilité qu'un individu éprouve de la douleur et qu'il ait besoin d'un

traitement approprié pour soulager sa douleur » [6]. En ce sens, ce nouvel énoncé dans la définition insiste sur la nécessité de reconnaître et d'évaluer les caractéristiques comportementales et physiologiques d'un individu comme étant des indices légitimes d'expression et d'expérience douloureuse. Ainsi est-il nécessaire de développer des stratégies pour gérer cette condition humaine universelle mais très individuelle, indépendamment de la capacité sous-jacente de démontrer ou de signaler des expériences douloureuses.

Que la cause contribuant au TSA soit simple ou multifactorielle (par exemple : génétique/troubles métaboliques), le spectre des troubles cliniques peut être associé à de multiples sources de douleur aiguë et chronique. Au meilleur de notre connaissance, il ne semble pas exister de données épidémiologiques sur la douleur chez les enfants atteints de TSA. Cependant, à partir d'une base de donnée limitée mais émergente concernant la douleur chez les enfants ayant un trouble du développement (TD) [7], Breau *et al.* [8] ont signalé que 78 % des enfants atteints de TD ont vécu un certain type de douleur. Soixante-deux pour cent d'entre eux ont expérimenté une douleur non accidentelle (le type de douleur variant selon l'habileté motrice) et la douleur était d'une sévérité assez importante pour être dérangement, chronique et fréquente. Stallard [9] a pu identifier, à l'aide d'un journal, que 74 % d'un échantillon d'enfants atteints de TD ont vécu une certaine forme de douleur sur une période de deux semaines (pour 68 %, cette douleur a été classée comme étant modérée à sévère). Le plus troublant, c'est qu'aucun de ces enfants n'a été signalé comme recevant un traitement contre cette douleur. Bien qu'on en sache moins au sujet des adultes atteints d'un certain handicap, les études chez les adultes atteints de paralysie cérébrale ont produit des résultats similaires en ce qui concerne les maladies chroniques qui sont les plus susceptibles d'être associées à la douleur [10]. Minihan a pour sa part rapporté que 99 % des résidents en institution présentaient au moins une condition médicale chronique qui nécessitait une surveillance continue [11], telles que des fractures, des problèmes dentaires, ou de l'arthrite, qui produisent de la douleur chronique quotidienne.

L'influence du trouble du spectre autistique sur l'expérience douloureuse

Le trouble du spectre autistique est un trouble de développement de l'enfant, ayant une prévalence estimée entre 1 pour 150 et 1 pour 91 individus [12, 13]. L'autisme est caractérisé par une triade de troubles comportementaux, sociaux et communicationnels, tous ayant la capacité de modifier l'expérience douloureuse. Des relations sociales

anormales et des déficits dans la communication verbale et non verbale sont caractéristiques de l'autisme [14] et sont aggravés par des schémas stéréotypés et restreints de comportement social, de relations interpersonnelles, d'intérêt envers des objets inanimés et une gamme restreinte d'activités [1]. Environ 70 % des enfants autistes ont une déficience intellectuelle [15, 16], bien que l'évaluation de l'état intellectuel soit souvent difficile dans cette population, entraînant une variation phénotypique et un spectre de troubles cognitifs [17]. L'autisme se caractérise également par une altération des comportements non verbaux et interpersonnels, conduisant ainsi à une capacité diminuée à développer des relations sociales [18] et à une focalisation sur des objets inanimés de leur environnement [15, 19]. On trouve fréquemment un faible contact visuel, un sourire social absent ou retardé, une difficulté dans l'utilisation d'autres expressions faciales et une altération du traitement de l'information sensorielle [1, 15, 18]. Étant donné ces caractéristiques et les réactions apparemment paradoxales aux stimuli sensoriels, nous pouvons nous demander quel est l'impact de ce phénotype comportemental et développemental sur l'expérience douloureuse.

Dans l'ensemble, compte tenu de l'altération de l'expression faciale émotionnelle, de la réactivité sociale et de l'utilisation appropriée du langage, il est probable que les expressions typiques observables chez l'enfant vivant une douleur soient altérées chez l'enfant atteint de TSA. Face à un événement de douleur aiguë, un enfant atteint de TSA pourrait ne pas pleurer, ne pas utiliser une communication verbale appropriée ou ne pas chercher du réconfort de la part d'un soignant, conduisant ainsi à une impression que l'enfant ne ressent pas de douleur. S'ajoutant à cela, des difficultés dans l'utilisation des gestes corporels et dans la compréhension du langage d'autrui [18] ne peuvent que contribuer à l'impression que les enfants atteints de TSA ne semblent pas exprimer la douleur ou chercher du réconfort des autres en cas de détresse. Cependant, les parents d'enfants présentant d'autres troubles cognitifs ou neurologiques conduisant à des limitations de communication s'appuient souvent sur le comportement non verbal afin de déterminer si leur enfant est en douleur [20, 21], et il n'y a aucune raison de croire que les enfants atteints de TSA ont des expériences douloureuses différentes.

Ce que nous savons sur la nociception et l'autisme

À ce jour, nous avons une compréhension très limitée de la douleur chez les enfants atteints de TSA. Soit dit en passant, les cliniciens et les parents rapportent une tolérance élevée à la douleur chez ces enfants. Reste maintenant à savoir si cette croyance s'avère une réalité et ce

en utilisant des mesures d'observation ou des biomarqueurs objectifs, reflétant la neurobiologie sous-jacente. Ce sujet doit encore être largement et systématiquement étudié. Les enfants atteints de TSA ont été décrits comme ayant une « *sensibilité réduite à la douleur* » [22-24], « *ne sentant pas la douleur aussi intensément que les autres* » [25], ayant une « *indifférence à la douleur* » [26], et ayant un « *haut seuil de douleur* » [1]. À ce jour, ces rapports concernant une sensation douloureuse altérée se sont appuyés sur des observations anecdotiques et impressions cliniques [27] et ces généralisations n'ont pas été systématiquement examinées par des preuves empiriques adéquates.

Utilisant une perspective socio-communicative, Craig *et al.* [28] ont offert comme explication alternative de cette apparente insensibilité face à la douleur chez les enfants atteints d'autisme, que les perceptions des autres découlent des compétences de communication et des relations sociales inadéquates chez cette population [29]. Kanner, le premier à avoir documenté ce désordre, a considéré le dysfonctionnement social et les réactions inhabituelles à l'environnement social comme deux caractéristiques essentielles de l'autisme [30] et, compte tenu de l'importance de la communication émotionnelle et sociale de la douleur, nous pouvons comprendre comment les croyances sur la douleur dans les TSA ont évolué.

Une réactivité comportementale accrue à la douleur procédurale a été signalée à la suite de procédures de nettoyage dentaire [31] ou de douleur aiguë reliée à une ponction veineuse [26] chez les jeunes atteints de TSA. Nader *et al.* [26] ont observé une plus grande réactivité faciale chez les enfants autistes âgés entre 3 et 7 ans pendant l'insertion de l'aiguille par rapport aux enfants sans TSA. Toutefois, l'utilisation d'une méthode calmante (l'enfant était enveloppé dans une couverture) afin d'aider à la sécurité de la procédure dans cette étude a limité l'interprétation de cette constatation. Pris ensemble, ces résultats reflètent la façon dont un spectre de la fonction – peut-être lié à la cognition – pourrait être relié à une difficulté à « communiquer » une expérience douloureuse plutôt qu'à une anomalie neurologique nociceptive sous-jacente.

Des liens directs entre le substrat neurologique altéré qui sous-tend le TSA et les systèmes nociceptifs restent évasifs, bien que des études neurobiologiques suggèrent un hyperfonctionnement du système opioïdérique endogène [22, 23, 32, 33] et une altération de la fonction du système sérotoninergique [34], tous deux pouvant influencer les systèmes nociceptifs. L'hyperfonctionnement opioïdérique pourrait expliquer l'insensibilité à la douleur maintes fois signalée [23] et pourrait être lié à des anomalies génétiques du système opioïdérique [23] qui pourraient mener à une surproduction ou une dégradation déficiente des opioïdes, des systèmes de messagers anormaux dans les

cellules nerveuses ou des mécanismes de rétroaction déréglés. Une autre hypothèse est que les comportements moteurs répétitifs stéréotypés (incluant l'automutilation) chez certaines personnes avec TSA entraînent des niveaux accrus d'opioïdes au cerveau, de l'euphorie et une apparente insensibilité à la douleur [23].

Les résultats des recherches portant sur le fonctionnement du système opioïdérique chez les enfants atteints d'autisme sont variables [23]. Les premières études sur le sujet [22] étayaient l'hypothèse hyperopioïde, mais les groupes témoins n'étaient pas équivalents (en termes de diagnostic, âge, sexe), les méthodes d'évaluation utilisées n'étaient pas validées et le recours à des données rétrospectives ont davantage affaibli cette hypothèse. Plus récemment, en utilisant le rapport parental des comportements de douleur chez les enfants atteints de TSA classés comme ayant des niveaux faibles/normaux ou très faibles de comportements associés à la douleur, un niveau de sérotonine significativement accru a été observé chez les enfants avec des niveaux très bas de réactivité à la douleur [34]. Par la suite, Tordjman *et al.* [33] ont rapporté chez des enfants atteints de TSA des réponses physiologiques (rythme cardiaque) et hormonales (β -endorphines) accrues suite à un stress procédural de ponction veineuse, et une forte proportion de ces enfants avaient des réponses à la douleur réduites ou même absentes [33]. L'étude de plusieurs phénomènes connexes peut conduire à une compréhension des relations possibles entre le développement neurologique et le système de la douleur.

Pris dans leur ensemble, ces résultats contradictoires sont difficiles à réconcilier, mais pourraient suggérer que l'altération de la sensibilité à la douleur chez l'autiste pourrait être liée à des différences dans le mode d'expression de la douleur ou des niveaux de fonction, couplés à une capacité biologique endogène altérée de monter une réponse nociceptive.

Troubles du développement neurologique et douleur : l'impact du TSA sur la perception de la douleur

Une preuve indirecte des relations possibles entre les troubles neuro-comportementaux et l'altération de la fonction des systèmes de la douleur vient de nouvelles études dans divers contextes cliniques, incluant des troubles génétiques, des maladies dégénératives et hypoxiques, et des blessures ischémiques, qui peuvent offrir quelques éclaircissements sur la douleur chez les personnes atteintes de TSA. Les relations entre la douleur et le système moteur ont été bien décrites [35]. La réponse à la douleur chez un individu éveillé est souvent une réaction motrice

immédiate et évidente, une nécessité biologique et protectrice inhérente. L'intégration sensorimotrice qui se produit dans les noyaux gris centraux est indispensable pour ce type de réaction [35]. Les noyaux gris centraux jouent un rôle dans l'intégration d'une variété de composantes sensori-affectivo-cognitives de la douleur et dans la modulation de l'information nociceptive. Les études sur les effets des lésions des noyaux gris centraux et du lobe frontal aident à la compréhension des interactions entre les troubles neurologiques et la douleur. Des états de douleur centrale persistante et de douleur neuropathique sévère, ainsi que des déficits moteurs, ont été décrits dans des études de cas d'adultes ayant des conditions pathologiques qui impliquent les noyaux gris centraux, y compris la maladie de Huntington [36], l'accident vasculaire cérébral (AVC) et un traumatisme [37]. Des lésions similaires chez les enfants pourraient également entraîner des états de douleur altérés, mais ceux-ci restent à identifier.

Une source comparable d'études permettant une certaine compréhension de la façon dont une atteinte neurologique aiguë peut modifier les signaux douloureux vient des travaux investiguant la douleur suite à un accident vasculaire cérébral ou une lésion de la moelle épinière [38]. Un certain nombre de syndromes douloureux chroniques bien documentés sont associés à des lésions médullaires et d'AVC. Ces conditions de douleur peuvent être liées à une fonction altérée de certains neurotransmetteurs (NMDA, GABA, relâche de peptides, etc.), à une perte d'inhibition descendante, à une excitotoxicité ou à des facteurs anatomiques. Il demeure toutefois à déterminer si ces processus sont responsables de syndromes douloureux complexes chez les enfants présentant des lésions centrales à la naissance ou une lésion cérébrale acquise. Il est à noter que l'impact de ces processus pathophysiologiques sur la modulation de la douleur en est un d'hyperexcitabilité plutôt qu'une absence de douleur.

Le neurotransmetteur monoamine qu'est la sérotonine (5HT) pourrait possiblement lier le substrat neurologique retrouvé dans les troubles du développement à composante génétique, tels que la phénylcétonurie, le syndrome de Downs ou le syndrome de Rett, à un système de la douleur altéré. En effet, il a été démontré que de nombreux troubles génétiques associés à une déficience cognitive sont aussi associés à une altération des niveaux et fonction des amines biologiques (5HT) [39-42]. Étant donné que ces substances neurochimiques sont également impliquées dans la transmission et la modulation des signaux de douleur et qu'elles jouent un rôle clé dans le TSA, il est raisonnable de penser qu'une capacité de modulation de la douleur altérée est présente dans ces conditions. Bien qu'il soit difficile de déterminer si un trouble du développement est la conséquence de phénomènes génétiques ou épigénétiques, la relation possible entre la structure/

fonction monoaminergique altérée, le trouble du développement et des systèmes de douleur altérés mérite une enquête plus approfondie.

Sources de douleur et facteurs de risque

Les activités de la vie quotidienne d'un enfant atteint d'un TSA peuvent conduire à des expériences douloureuses partagées par tous les enfants. Cependant, pour certains, ce trouble du développement peut impliquer l'utilisation d'appareils d'assistance pour le positionnement et la mobilité et apporte avec elle de nouvelles et différentes sources de douleur [43]. La dislocation des hanches, des escarres de rupture de la peau et des blessures causées par une utilisation répétitive d'un membre se produisent et doivent être considérées. La contention et la mise en plâtre peuvent être nécessaires pour prévenir et traiter des contractures et peuvent être associées à des douleurs. Les tubes d'alimentation peuvent entraîner une distension gastrique, en tirant ou en poussant le tube, ou causer une rupture de la peau sur le site d'intubation, devenant ainsi des causes potentielles de douleur sur une base quotidienne. Chez certains enfants atteints de TSA, des déficits moteurs peuvent conduire à plus de tonus, des spasmes, une augmentation des réflexes tendineux et un clonus, couplés à une faiblesse et une perte de la dextérité (paralysie cérébrale). La spasticité et les spasmes peuvent également causer un inconfort important dans les périodes d'éveil et les heures de sommeil. Le traitement de la spasticité implique fréquemment des procédures invasives ; un fort tonus/une forte spasticité peuvent être traités par une intervention chirurgicale (rhizotomie dorsale sélective, implantation d'une pompe intrathécale à baclofène), tandis que la gestion pharmacologique du tonus peut inclure l'injection intramusculaire de toxine botulique A. Des procédures répétées peuvent conduire à un traumatisme d'un nerf et à de la douleur neuropathique. La douleur neuropathique peut être difficile à identifier et à traiter, mais devrait être considérée comme une source « occulte » de douleur chez les personnes souffrant de graves troubles neurologiques avec une douleur prolongée d'origine inconnue.

Sources fréquentes de douleur : le tractus gastro-intestinal

Les parents d'enfants, d'adolescents ou de jeunes adultes atteints de TSA consultent fréquemment leur médecin pour les aider avec les problèmes gastro-intestinaux (souvent de constipation) de leur enfant. Plusieurs études ont montré que les symptômes gastro-intestinaux

étaient plus fréquents chez les enfants avec TSA que chez les enfants sans TSA [44, 45]. Une étude utilisant un questionnaire sur les symptômes intestinaux a comparé 50 enfants atteints de TSA à 35 enfants ayant d'autres troubles du développement et 115 enfants témoins [46]. Les résultats de cette étude ont révélé qu'il y avait une incidence plus élevée de troubles intestinaux dans les groupes d'enfants atteints de TSA ou d'autres troubles du développement par rapport aux enfants du groupe témoin. Que la douleur soit un phénomène plus fréquent dans leur vie quotidienne ou non, une étude récente a indiqué que 35 % des parents d'enfants atteints d'autisme avaient des préoccupations au sujet des intestins de leur enfant et 27 % ont demandé un traitement médical pour ces préoccupations par rapport à 4 % des parents du groupe contrôle [46].

En raison des limitations de communication chez les enfants atteints de TSA, des douleurs abdominales chroniques peuvent passer inaperçues, même s'ils présentent une incidence plus élevée de troubles gastro-intestinaux. La constipation survient chez environ 2 à 5 % des enfants en bonne santé, tandis qu'une incidence plus importante de constipation modérée à sévère est retrouvée chez les enfants autistes. De plus, 54 % des enfants souffrant de douleur abdominale avaient un méga rectum (agrandissement de l'espace rectosigmoïdien par accumulation de selles) [47]. Dans la même étude, la consommation de lait a été jugée comme le meilleur prédicteur de la constipation chez les enfants atteints de TSA, tandis que la fréquence des selles, la consommation de gluten, les souillures, et les rapports parentaux de douleurs abdominales ne sont pas prédictifs de la constipation. Dans une étude de carence en dissaccharidase chez les enfants atteints de TSA, un déficit en lactase a été trouvé dans 58 à 65 % des enfants, et était 1,7 fois plus fréquent chez les garçons atteints de TSA que chez les filles [48]. Il est toutefois important de noter qu'une inflammation intestinale a été trouvée dans seulement 6 % des enfants étudiés, suggérant que la déficience en lactase peut être une source fréquente de douleur abdominales, même sans évidence d'inflammation gastro-intestinale.

Les douleurs abdominales fonctionnelles (DAF) et le syndrome du côlon irritable (SCI) sont tous deux associés à des douleurs abdominales récurrentes et représentent les plaintes les plus fréquentes dans l'enfance, tout de suite après les céphalées [49]. Il n'y a aucune raison de croire que les enfants atteints de TSA seraient épargnés de ces sources fréquentes de douleur. Nous savons peu sur l'incidence des troubles fonctionnels gastro-intestinaux chez les enfants ou adultes atteints de TSA. Ce que nous savons des douleurs abdominales chez les personnes atteintes de TSA peut cependant être extrapolé à partir des études sur les troubles fonctionnels gastro-intestinaux (TFGI) dans la population générale. Les personnes atteintes du SCI présentent

une association d'hypersensibilité rectale et des douleurs abdominales référées anormales suite à une distension rectale [50]. La constipation et l'accumulation de selles dans l'espace rectosigmoïdien sont fréquentes chez les individus atteints de TSA, ce qui conduit à une distension rectale fréquente, contribuant ainsi à une douleur abdominale chronique [48, 50]. De plus en plus de données probantes mettent en évidence une hypersensibilité viscérale qui sous-tend les douleurs abdominales récurrentes dans le SCI ou la DAF, avec un dérèglement sensoriel des communications entre le cerveau et l'intestin (*top down*) et entre l'intestin et le cerveau (*bottom up*) [51]. Lorsqu'elle est suivie sur une longue période de temps, une influence bidirectionnelle de l'hypersensibilité viscérale et de l'état émotionnel sur les douleurs abdominales et les symptômes gastro-intestinaux, tels que la constipation, a été rapportée [52]. Appliquer ces conclusions en faisant un lien entre les douleurs abdominales reliées aux TFGI et une population de TSA nous permet de supposer que l'augmentation de l'hyperalgésie viscérale et les douleurs abdominales chez les individus autistes sont en fait secondaires aux troubles d'intégration et de filtrage sensoriels sous-jacents observés chez ces individus. Compte tenu de l'évidence croissante selon laquelle le traitement neuronal des stimuli viscéraux est altéré dans le SCI (selon des études d'imagerie cérébrale), et que le stress et les émotions négatives semblent contribuer à la fréquence et à la gravité des symptômes, il est possible d'illustrer la façon dont le SCI et la DAF dans les TSA pourraient conduire à une sensibilité accrue à la douleur associée à une diminution de la capacité à réguler une signalisation de l'axe cerveau-intestin déjà désordonnée [53].

Un certain nombre de facteurs génétiques et métaboliques pourraient contribuer à l'altération de la nociception et du traitement du signal de douleur chez les gens atteints de TSA. L'hypothèse a été émise qu'une dysfonction mitochondriale (liée aux variations génétiques dans l'ADN mitochondrial) et les besoins énergétiques des cellules nerveuses, musculaires et inflammatoires impliquées dans la fonction gastro-intestinale sont un facteur qui contribue aux douleurs abdominales associées à des troubles mitochondriaux [54, 55]. Le rôle des maladies mitochondriales dans la douleur et la fatigue est également en cours d'évaluation chez les personnes atteintes de TSA [56], ouvrant ainsi une « fenêtre » intrigante sur un mécanisme biologique qui pourrait sous-tendre l'altération de la fonction du système de la douleur dans les TSA.

Un autre facteur intrigant qui pourrait sous-tendre l'altération de la fonction de ce système dans le TSA est l'ocytocine (OT). Des concentrations plasmatiques d'OT nettement réduites ont été signalées dans l'autisme [57-59]. À ce jour, il n'existe pas d'évidences en ce qui concerne les niveaux d'OT dans le liquide céphalorachidien des sujets atteints de TSA. Cependant, il peut être raisonnable de croire

que l'OT, dans son rôle d'hormone pro-sociale, pourrait être liée aux déficiences socio-émotionnelles qui caractérisent les comportements de douleur liés au trouble du spectre autistique. La façon dont l'ocytocine influence l'expérience douloureuse et son rôle dans la gestion de la douleur chez les enfants atteints de TSA doivent encore être étudiés. Au-delà des facteurs physiologiques, les symptômes gastro-intestinaux chez les enfants atteints de TSA peuvent également être déterminés par la capacité des soignants ou d'autres personnes de reconnaître des comportements comme indiquant de la douleur. Une étude a permis d'observer une association entre les symptômes gastro-intestinaux et la sévérité de l'autisme, suggérant que les enfants atteints d'autisme plus sévère sont susceptibles d'avoir des symptômes gastro-intestinaux plus importants et vice versa, ou que la sévérité des symptômes comportementaux est aggravée ou même partiellement causée par les problèmes gastro-intestinaux sous-jacents [60]. Étant donné la possible altération de la fonction de l'axe cerveau-intestin qui sous-tend l'hypersensibilité viscérale dans le TSA, des recherches futures sont nécessaires pour élucider la nature de la douleur abdominale et identifier les traitements possibles dans cette population [61, 62].

Outils d'évaluation de la douleur

À ce jour, aucun outil spécifique d'évaluation de la douleur n'a été développé pour les enfants atteints de TSA et il reste difficile de savoir comment les déficits de comportements non verbaux et sociaux ainsi que l'incapacité à développer des relations sociales influent sur l'utilisation des approches usuelles d'évaluation de la douleur. Par exemple, comment un contact visuel pauvre ou déviant, une absence d'expression sociale (exemple : un sourire) ou des préférences pour des objets inanimés peuvent-ils influencer la façon dont la douleur est évaluée ? Des échelles d'évaluation (tableau I) visant à évaluer la douleur chez les enfants et les adultes ayant un trouble du développement offrent des moyens d'obtenir un indice de détresse, en particulier dans les cas où la communication et la fonction motrice sont limitées (pour des revues plus détaillées sur le développement d'échelles spécifiques, voir [63, 64]). Les mesures élaborées pour identifier une variété de signaux de douleur chez les personnes atteintes de déficience intellectuelle [65-67] peuvent offrir des moyens d'évaluer la douleur chez l'enfant autiste de bas niveau de fonctionnement. Des échelles pour d'autres populations vulnérables (nouveau-nés, personnes âgées), comme la version révisée du FLACC (*face legs activity cry consolability*) [68], pourraient être adaptées pour une utilisation dans ce cadre. Le tableau I propose des outils à préconiser lorsque la communication verbale est restreinte

Tableau I – Outils d'évaluation de la douleur chez les enfants et les adultes ayant un trouble du développement (adapté de [92]).

Échelle de douleur	Breve description	Propriétés/évidences psychométriques	Recommandations
Échelles de douleur chez l'enfant			
<i>Pain Indicator for Communicatively Impaired Children</i> (PICIC) [9]	<ul style="list-style-type: none"> – 200 indices de douleur provenant de l'entrevue du soignant et réduit à 6 indices principaux 	<ul style="list-style-type: none"> – Précision démontrée – Non retesté pour la validité ou la fiabilité 	<ul style="list-style-type: none"> – Court et simple – Possibilité de mesure préliminaire de la douleur
<i>Pediatric Pain Profile</i> (PPP) [67]	<ul style="list-style-type: none"> – Mesure semi-individualisée prévoyant des catégories de comportements prédéterminés (le parent/soignant peut en ajouter par la suite) 	<ul style="list-style-type: none"> – Valide, fiable et mesure spécifique pour chaque enfant – Ne fournit pas des mesures généralisables entre les enfants 	<ul style="list-style-type: none"> – Permet de distinguer les bonnes journées et les mauvaises journées d'un enfant – Peut être bien adapté pour évaluer la douleur d'un individu sur une longue période
<i>Non-Communicating Children's Pain Checklist-Revised</i> (NCCPC-R) [65]	<ul style="list-style-type: none"> – Outil d'évaluation qui quantifie les réponses de douleur observées par les parents et les soignants – Version postopératoire disponible 	<ul style="list-style-type: none"> – Fiable et valide pour la détection de la douleur/irritabilité 	<ul style="list-style-type: none"> – Utile pour de multiples populations et contextes – Précision constante malgré de courtes périodes d'observation ou observation par des gens non familiers avec l'enfant

Échelle de douleur	Brève description	Propriétés/évidences psychométriques	Recommandations
Échelles de douleur chez l'adulte			
<i>The Pain and Discomfort Scale (PADS)</i> [79, 93]	Mesure la douleur et l'inconfort pendant un examen physique standardisé	<ul style="list-style-type: none"> – Haute fiabilité inter-évaluateur – Sensibilité à la douleur 	<ul style="list-style-type: none"> – Utile pour isoler l'endroit/la source de la douleur
<i>Chronic Pain Scale for Nonverbal Adults with Intellectual Disabilities (CPS-NAID)</i> [76]	Adapté du NCCPC-R pour adultes avec déficience intellectuelle lors d'une douleur chronique ou récurrente	<ul style="list-style-type: none"> – Forte cohérence interne, fiabilité inter-évaluateur et validité de construit ; – Sensibilité à la douleur – Des scores seuils ont été établis 	<ul style="list-style-type: none"> – Le CPS-NAID est adapté pour évaluer la douleur chronique
<i>Non-Communicating Adult Pain Checklist (NCAPC)</i> [77]	Adapté du NCCPC-R pour évaluer la douleur aiguë chez l'adulte ayant une déficience intellectuelle	<ul style="list-style-type: none"> – Forte cohérence interne – Sensibilité à la douleur 	<ul style="list-style-type: none"> – Le NCAPC est couramment recommandé pour l'évaluation de la douleur aiguë ou procédurale chez les enfants et les adultes qui ont des troubles du développement ou de communication

ou idiosyncrasique. Il s'agit notamment de la quantification des vocalisations (par exemple : pleurs, cris, gémissements), de l'expression faciale, des mouvements (augmentés ou diminués), un changement du tonus musculaire (augmentation ou diminution), des postures de protection et des changements dans les activités de la vie quotidienne (l'interaction sociale, les repas et le sommeil). Pour les enfants à haut niveau de fonctionnement, les approches traditionnelles d'évaluation de la douleur devraient être appliquées (voir le tableau I et [69]). Le plus souvent, les échelles sont complétées par un proche, varient quelque peu dans leur temps d'administration, peuvent être utilisées pour l'évaluation initiale et, dans certaines applications, pour l'évaluation répétée de la douleur aiguë, postopératoire et chronique. Des approches centrées sur l'établissement de mesures sensibles et spécifiques des démonstrations faciales non verbales de la douleur (par exemple : l'activité des unités d'action faciales) [26] et la réactivité bio-comportementale (variabilité du rythme cardiaque) [70] ont été étudiées, mais l'utilité clinique de ces approches reste à établir.

Chez l'enfant atteint d'autisme ayant un haut niveau de fonctionnement et présentant des douleurs abdominales, un bon historique développemental et social aidera à déterminer le diagnostic global [71]. L'importance de considérer les changements de comportement reflétant la douleur (souvent appelés « événements déclencheurs ») met en évidence la nécessité d'examiner s'il existe des raisons médicales pouvant expliquer la douleur vécue par la personne autiste [72-74]. Compte tenu de la sensibilité sensorielle fréquente, de la difficulté de filtrage des stimuli sensoriels, de la persévérance sur les symptômes avec difficultés d'auto-apaisement, l'hyperalgésie viscérale est souvent considérée, en particulier lorsque les évaluations médicales sont incapables d'identifier une pathologie définie. La description des selles des enfants souffrant de douleurs abdominales récurrentes peut aider à identifier ceux qui ont une hyperalgésie viscérale [75].

L'historique de la douleur peut être tracé par l'utilisation d'un outil établi qui permet l'évaluation de groupes de symptômes, tels que ceux offerts par Lotan, Breau, Hunt et Burkitt [65, 76-78]. Cette approche pourrait fournir un profil de comportements typiques de tous les jours et la façon dont ils ont changé pendant la période de « douleur » ainsi que d'autres changements associés au fonctionnement/activités de tous les jours (tableau II). Une approche alternative mais complémentaire a été élaborée en appariant l'évaluation et l'examen [79].

Lorsque les habiletés cognitives et communicationnelles sont très limitées, comprendre les changements de comportement à partir d'un niveau de base convenu peut être la façon la plus fiable disponible de mesurer la douleur/détresse. Un historique détaillé devrait inclure un relevé des comportements ou conditions physiques de base connus, les

Tableau II – Que faire lorsque rien ne semble fonctionner : raisons pour expliquer l'« échec thérapeutique ».

1. Connaissances limitées et biais au sujet des TSA et de la douleur
2. Impact d'un système neurologique altéré a. Que savons-nous sur les troubles neurologiques sous-jacents qui influent sur le fonctionnement du système nociceptif chez les enfants atteints de TSA (exemple, dysfonctionnement gastro-intestinal) ?
3. Accès limité à l'expérience douloureuse a. Est-ce qu'il est possible d'évaluer la douleur à l'aide d'un outil standardisé ? b. Avons-nous ciblé le bon critère d'évaluation des symptômes ? c. Quels aspects dans la communication de détresse de l'individu pourraient être spécifiques à la douleur ?
4. Le diagnostic est mis en doute a. Avons-nous cherché une « irritabilité d'origine inconnue » ? b. Diagnostics et conditions de candidats multiples (exemples : troubles du sommeil, nutrition, infection intercurrente, contexte social) ? c. Qu'est-ce que le signal douloureux communique ?
5. Bon médicament... mais toujours inefficace a. Pharmacocinétique, pharmacodynamique et facteurs génétiques b. Interactions médicamenteuses c. Interactions médicament - environnement (exemples : tabagisme, jus de pamplemousse)
6. Facteurs contextuels et professionnels a. Absence d'une « carte de la douleur » b. Soignants multiples mais soins de santé mal coordonnés c. Absence d'un questionnaire de cas d. Absence d'un plan d'évaluation et de gestion continu

séquences temporelles, les facteurs de stress connus, ainsi qu'une compréhension du répertoire typique de signaux verbaux et non verbaux utilisés pour communiquer la douleur et une variété d'états affectifs. Un moyen d'impliquer la famille dans l'élaboration d'une compréhension commune du symptôme pourrait être d'utiliser un bref enregistrement vidéo du comportement et de le regarder en famille. L'influence des perceptions du soignant, de milieu social et de la tolérance de l'individu envers des changements/stress sont les éléments clé de la compréhension de la douleur. Le contexte dans lequel survient le comportement de douleur est crucial. Par exemple, une douleur lors d'un changement de couche suggère une subluxation de la hanche ou d'ulcères sacrés en décubitus, tandis qu'une douleur après avoir mangé ou en prenant une position couchée, de même que le fait de s'auto-frapper le menton, le cou ou la poitrine de façon répéti-

tive, suggère un reflux gastro-œsophagien. Au-delà de l'historique de la douleur, une étude détaillée de tous les systèmes, des médicaments, allergies, régimes alimentaires et procédures récentes, demeure essentielle. Enfin, lors de l'examen physique, une observation attentive, avec l'aide de soignants expérimentés, est indispensable. Tout au long de l'examen, on devrait observer les réactions faciales et vocales de l'individu suite aux manipulations, ainsi que la réaction du parent ou tuteur (comme proxy d'une auto-évaluation ; l'intuition peut parfois aider davantage que de leur demander pour une évaluation plus complexe des comportements de douleur). Dans la quête d'une source d'« irritabilité d'origine inconnue », on doit considérer une large gamme de diagnostics différentiels comme l'illustre la figure 1.

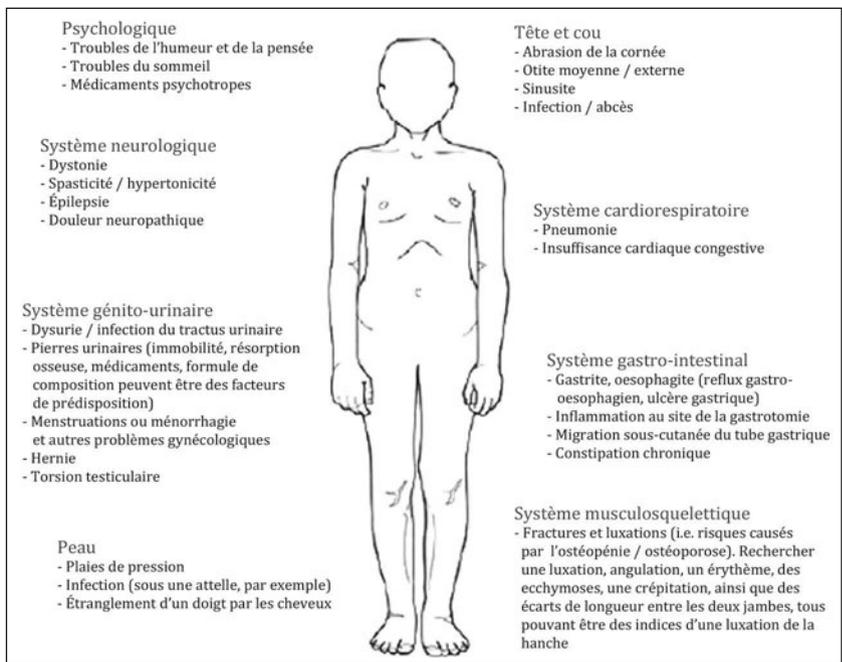


Fig. 1 – Diagnostics différentiels possibles pour une irritabilité d'origine inconnue (*irritability of unknown origin, IUO*) [92].

Gestion de la douleur

À ce jour, aucune directive spécifique de gestion de la douleur n'a été publiée pour les enfants atteints de TSA. Dans une revue récente des méthodes de gestion des problèmes gastro-intestinaux, Buie *et al.* ont suggéré que les stratégies de gestion devraient être guidées par l'adaptation des lignes directrices générales pédiatriques pour la ges-

tion typique des douleurs abdominales, de la constipation chronique, et des troubles de reflux gastro-œsophagien [80]. Ainsi, une gestion typique de la douleur met l'accent sur l'identification de la pathologie sous-jacente conduisant à un diagnostic et des plans de traitement, réduisant ainsi la détresse et facilitant un retour à la fonction de base, tout comme ce serait approprié pour n'importe quel enfant. Même avec une anamnèse et des approches réfléchies lors de l'enquête sur l'irritabilité, l'identification de sources spécifiques de la douleur peut rester incertaine et nous sommes finalement souvent confrontés à la probabilité considérable que le diagnostic final sera une « *douleur médicalement inexplicable* » [81], conduisant à une impasse clinique – « *je ne peux pas diagnostiquer, donc je ne peux pas traiter* » (communication personnelle, C. Montgomery). Un diagnostic de douleur dans ce contexte particulier peut s'avérer impossible ; cependant, même après une évaluation empirique minutieuse, l'identification des facteurs médiateurs et d'exacerbation, un essai de médicaments empirique et une évaluation attentive continue peuvent être les seules options de gestion de la douleur disponibles.

Une gestion de la douleur réussie nécessite trois éléments :

- un plan clairement identifié impliquant les options pharmacologiques et non pharmacologiques ;
- la communication et la prise de décision coordonnée entre l'individu (dans la mesure du possible), les soignants et les cliniciens ;
- un processus d'évaluation continue afin de garder ce plan de gestion sur la bonne voie, en particulier quand la douleur n'a pas été résolue lors de la première ou la deuxième rencontre clinique (« ne pas ralentir dans les efforts »).

Analgésiques

En général, les principes de pharmacothérapie utilisés chez tous les enfants devraient également s'appliquer aux enfants atteints de TSA [82]. Toutefois, les voies d'administration, l'évaluation des réponses et les combinaisons de médicaments multiples peuvent rendre la gestion plus complexe. La voie d'administration des médicaments devrait être la moins invasive possible et appropriée à la condition de l'enfant et à la source de sa douleur. Les voies orale, transdermique ou par sonde de gastrotomie sont préférables. La voie sous-cutanée par utilisation d'un cathéter peut être un moyen approprié pour administrer des opioïdes dans les cas d'états douloureux sévères. Cependant, étant donné la motilité intestinale et gastrique et les préoccupations au sujet de la constipation chez cette population, l'utilisation prolongée d'opioïdes

doit être évitée. De plus, étant donné la douleur ajoutée par des injections multiples et une masse musculaire réduite, les injections intramusculaires devraient être évitées. Les crèmes topiques anesthésiques ou d'autres agents topiques devraient être considérés avant d'effectuer des injections, des ponctions veineuses et d'autres procédures. Le nitrate d'argent et le sulcrate dans de l'oxyde de zinc peuvent être des agents topiques très efficaces pour contrôler une irritation locale sur les sites de sonde gastrique. Dans ce cadre, un essai « n-de-1 » pour déterminer l'efficacité thérapeutique peut être utile, en comparant les réponses du patient à un médicament avec sa propre réponse à un placebo. Ce processus nécessite l'utilisation d'une procédure en double aveugle, souvent à l'aide d'un pharmacien, afin d'utiliser des placebos et les interventions médicamenteuses de façon randomisée. Cela peut aussi être utile pour éliminer le biais des attentes.

Approches non pharmacologiques de gestion de la douleur

À ce jour, il existe une littérature émergente mais très limitée concernant l'évaluation de l'efficacité d'approches non pharmacologiques pour gérer la douleur dans les TSA. Une revue Cochrane récente a trouvé qu'il n'existait aucune preuve actuelle pour appuyer l'utilisation de l'acupuncture pour le traitement des TSA [83] ; cependant, aucun essai randomisé contrôlé n'a été fait à ce jour et des essais de plus grande taille et des études longitudinales sur une plus longue période ont été suggérés. Bien que les traitements de médecine complémentaire et alternative (MCA) puissent être communs dans l'autisme, l'utilisation de ces traitements complémentaires [84] n'a pas été spécifiquement rapportée pour la gestion de la douleur [85]. Fait intéressant, dans les revues sur l'utilisation de la MCA [86] dans la population générale, la douleur est généralement la principale raison pour avoir recours à ce type de traitement. Il demeure toutefois difficile de savoir si c'est la même chose pour l'utilisation de ces méthodes chez les enfants atteints de TSA.

La gestion de la douleur aiguë procédurale ou postopératoire requiert la même approche imaginative utilisée dans d'autres contextes de soins de santé. Au départ, garder à portée de main les soignants primaires peut aider dans l'évaluation et permettre une différenciation d'un comportement d'agitation non spécifique *versus* un comportement de douleur. De même, maintenir la communication avec l'équipe traitante en milieu hospitalier aidera à partager les connaissances accumulées sur la façon dont un individu réagit à la douleur et aux traitements antérieurs, et ainsi améliorer la gestion de problèmes en

cours ou préexistants. Selon la capacité de l'individu de communiquer, de sa réactivité à la stimulation externe et de son niveau cognitif, les interventions comportementales comme la distraction par imagerie guidée et l'hypnose peuvent être utiles dans les TSA [87]. Les approches physiques comme le massage, le toucher, la thérapie par la chaleur ou le froid, peuvent être utiles, même si à ce jour aucune étude sur l'évaluation de ces approches pour cette population n'a été publiée. Malgré le fait qu'elles ont été peu étudiées, d'autres stratégies potentielles apaisantes, telles que la musique et des battements rythmiques, peuvent être des techniques calmantes utiles. Des éléments de distraction associés à la respiration contrôlée comprennent les bulles de savon, les flûtes d'anniversaire, et d'autres jeux de respiration, tandis que certains éléments de distraction peuvent être absorbants, tels que jeux vidéo interactifs, Internet ou iPad. Un travail d'équipe coordonné efficace, incluant un questionnaire de cas global et une carte de l'endroit où la douleur s'inscrit dans la vie de l'individu (c'est-à-dire dessiner une « carte de douleur »), est essentiel afin d'éviter « l'échec thérapeutique » qui peut survenir à la suite d'un certain nombre de facteurs possibles (tableau II).

Échec thérapeutique et interactions médicamenteuses

Chez l'individu qui doit utiliser plusieurs médicaments afin de gérer un nombre varié de conditions, il est particulièrement important d'être conscient des interactions médicamenteuses potentielles et des possibilités de variation génétique dans la réponse aux médicaments et dans leur métabolisme [88]. Les facteurs clés pouvant sous-tendre l'échec thérapeutique sont énumérés dans le tableau II et comprennent les facteurs critiques pharmacologiques liés à l'administration du médicament, l'absorption, le métabolisme et l'élimination. La prédiction de qui répondra et qui ne répondra pas à un analgésique donné repose actuellement principalement sur le jugement clinique et les essais et erreurs. Pour compliquer davantage cette réalité clinique, des résultats de recherche génétique et métabolique en cours [89] montrent que des polymorphismes génétiques peuvent expliquer la variabilité importante de l'activité enzymatique sous-jacente au métabolisme de différents composés. Un système clé – la famille enzymatique des cytochromes P450 – est le principal système enzymatique responsable du métabolisme des médicaments [90]. Des variations génétiques dans le système du cytochrome P450 signifient que la capacité métabolique peut être augmentée ou diminuée chez certains individus. Ainsi, la variabilité de la réponse analgésique qui est observée peut être en

fonction de si l'individu est « métaboliseur » efficace ou inefficace [88]. Sacchetti *et al.* [91], par exemple, ont relevé une réduction de la clairance du lorazépam chez les individus atteints du syndrome de Gilbert. Aggravant davantage les variations génétiques, les interactions médicamenteuses peuvent conduire à une inhibition métabolique compétitive ou même à un métabolisme augmenté [88].

Conclusion

Dans la compréhension de l'expérience douloureuse chez les enfants atteints de TSA, il est essentiel de souligner un certain nombre de points clés. Il n'existe aucune preuve pour étayer l'insensibilité à la douleur chez les personnes atteintes de TSA. Des changements de comportement peuvent être un indice singulier ou majeur d'une condition douloureuse sous-jacente. L'évaluation de la douleur devrait probablement être très individualisée en mettant l'accent sur la nature du comportement, sa fréquence, son intensité et sa durée, ainsi que son contexte et les événements qui y sont associés. La considération d'une étiologie douloureuse garantit une évaluation médicale approfondie ainsi qu'un traitement semblable à ce qui serait nécessaire pour n'importe quel autre enfant. Les symptômes gastro-intestinaux, en particulier la constipation et les douleurs abdominales, sont fréquents chez les personnes atteintes de TSA. Ainsi, tout élément contribuant à la douleur tel que le reflux gastro-œsophagien et la constipation doit être traité et des mesures préventives doivent être prises. L'hypersensibilité viscérale peut être plus fréquente qu'on ne le croyait, étant donné les influences bidirectionnelles cerveau-intestin sur la douleur. Ainsi, la comorbidité de la douleur avec de l'anxiété et de la dépression devrait être considérée et traitée en conséquence.

Il n'existe aucun outil standardisé pour évaluer la douleur chez les individus atteints de TSA. Ainsi, les outils d'évaluation de la douleur chez les autres populations ayant des difficultés de communication combinés à l'évaluation intuitive du soignant peuvent être le meilleur outil actuellement disponible, sans toutefois être optimal. Pour des soins individualisés, il est nécessaire de considérer la variabilité génétique dans le métabolisme des médicaments et les interactions médicamenteuses. La douleur doit être empêchée et traitée comme dans toute population d'individus, et les combinaisons de stratégies pharmacologiques et non pharmacologiques sont optimales autant pour la douleur aiguë que la douleur chronique.

Références

1. American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed (text revision). American Psychiatric Association, Washington
2. Siden H, Oberlander TF (2012) Physician variability in treating pain/irritability of unknown origin in children with severe neurological impairment. in press
3. Dubois A, Rattaz C, Pry R, Baghdadli A (2010) Autisme et douleur – Analyse bibliographique. *Pain Res Manag* 15: 245-53
4. Oberlander TF, Symon FJ (2006) *Pain in Children & Adults with Developmental Disabilities*. Paul H Brookes Publishing Co, Baltimore
5. Merskey H (1986) Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain* 6(Suppl 3): 51
6. <http://www.iasp-pain.org/terms-p.html>. <http://www.iasp-pain.org> 2001
7. Bottos S, Chambers CT (2006) The Epidemiology of Pain in Developmental Disabilities. In: Oberlander TF, Goldetsky G (eds) *Pain in Children and Adults with Developmental Disabilities*. Brookes Publishing Company, Baltimore
8. Breau LM, Camfield CS, McGrath PJ, Finley GA (2003) The incidence of pain in children with severe cognitive impairments. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157: 1219-26
9. Stallard P, Williams L, Velleman R *et al.* (2002) The development and evaluation of the pain indicator for communicatively impaired children (PICIC). *Pain* 98: 145-9
10. Jensen MP, Engel JM, Hoffman AJ, Schwartz L (2004) Natural history of chronic pain and pain treatment in adults with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil* 83: 439-45
11. Minihan PM (1986) Planning for community physician services prior to deinstitutionalization of mentally retarded persons. *Am J Public Health* 76: 1202-6
12. Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA *et al.* (2009) Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics* 124: 1395-403
13. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Multiple Areas of the United States, Surveillance Years 200 and 2002. <http://www.cdc.gov/ncbddd/dd/addmprevalence.htm> 2012
14. Rapin I (1997) Autism. *New Eng J Med* 337: 97-104
15. Peterson TW (1986) Recent Studies in Autism. *Occup Ther Ment Health* 6: 63-75
16. Lockyer L, Rutter M (1970) A five- to fifteen-year follow-up study of infantile psychosis. IV. Patterns of cognitive ability. *Brit J Soc Clin Psychol* 9: 152-63
17. Charman T, Jones CR, Pickles A *et al.* (2011) Defining the cognitive phenotype of autism. *Brain Res* 1380: 10-21
18. Abelson AG (2012) Infantile autism: An overview. *J Psychiat Treat Eval* 5: 31-5
19. Brooker AE, Mareth TR (1982) Infantile Autism: Clinical Features, Diagnosis, Etiology, And Prognosis - A Research Review. *Psychol Rep* 50: 587-92
20. McGrath PJ, Rosmus C, Canfield C *et al.* (1998) Behaviours caregivers use to determine pain in non-verbal, cognitively impaired individuals. *Dev Med Child Neurol* 40: 340-3
21. Fanurik D, Koh JL, Schmitz ML *et al.* (1999) Children with cognitive impairment: parent report of pain and coping. *J Dev Behav Pediatr* 20: 228-34

22. Gillberg C, Terenius L, Lonnerholm G (1985) Endorphin activity in childhood psychosis. Spinal fluid levels in 24 cases. *Arch Gen Psychiatry* 42: 780-3
23. Gillberg C (1995) Endogenous opioids and opiate antagonists in autism: brief review of empirical findings and implications for clinicians. *Developmental Medicine and Child Neurology* 37: 239-45
24. Baranek GT, Berkson G (1994) Tactile defensiveness in children with developmental disabilities: responsiveness and habituation. *J Autism Dev Disord* 24: 457-71
25. Gillberg C (1988) The role of endogenous opioids in autism and possible relationships to clinical features. In: Wing L (ed.) *Aspects of Autism: Biological Research*. Gaskell/The National Autistic Society, London, p 31-7
26. Nader R, Oberlander TF, Chambers CT, Craig KD (2004) Expression of Pain in Children With Autism. *Clin J Pain* 20: 88-97
27. Wing L (1996) *The Autistic Spectrum*. Constable and Robinson, London
28. Craig KD, Lilley CM, Gilbert CA (1996) Social barriers to optimal pain management in infants and children. *Clin J Pain* 12: 232-42
29. DeMyer MK, Hingtgen JN, Jackson RK (1981) Infantile autism reviewed: a decade of research. *Schizophr Bull* 7: 388-451
30. Grossman JB, Carter A, Volkmar FR (1997) Social Behavior in Autism. In: Carter CS, Lederhendler I, Kirkpatrick B (eds) *The Integrative Neurobiology of Affiliation*. Academy of Sciences, New York, p 440-54
31. Daughters H, Palermo T, Koh J (2007) Procedural pain and distress in children with autism- A pilot study. *J Pain* 8: S31
32. Nagamitsu S, Matsuishi T, Kisa T et al. (1997) CSF beta-endorphin levels in patients with infantile autism. *J Autism Dev Disord* 27: 155-63
33. Tordjman S, Anderson GM, Botbol M et al. (2009) Pain Reactivity and Plasma β -Endorphin in Children and Adolescents with Autistic Disorder. *PLoS ONE* 4:e5289
34. Militerni R, Bravaccio C, Falco C et al. (2001) Pain reactivity in children with autistic disorder. *J Headache Pain* 1: 53-6
35. Chudler EH, Dong WK (1995) The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 60: 3-38
36. Albin RL, Young AB (1988) Somatosensory phenomena in Huntington's disease. *Mov Disord* 3: 343-6
37. Yang YJ (1991) Pure sensory stroke confirmed by CT scan. *Chin Med J* 104: 595-8
38. Yezierski RP (1996) Pain following spinal cord injury: the clinical problem and experimental studies. *Pain* 68: 185-94
39. Curtius HC, Niederwieser A, Viscontini M et al. (1981) Serotonin and dopamine synthesis in phenylketonuria. *Adv Exp Med Biol* 133: 277-91
40. Becker LE (1991) Synaptic dysgenesis. *Can J Neurol Sci* 18: 170-80
41. Nielsen JB, Lou HC, Andresen J (1990) Biochemical and clinical effects of tyrosine and tryptophan in the Rett syndrome. *Brain Dev* 12: 143-7
42. Riederer P, Weiser M, Wichart I et al. (1986) Preliminary brain autopsy findings in prodromic Rett syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 1: 305-15
43. Ehde DM, Jensen MP, Engel JM et al. (2003) Chronic pain secondary to disability: a review. *Clin J Pain* 19: 3-17
44. Molloy CA, Manning-Court P (2003) Prevalence of Chronic Gastrointestinal Symptoms in Children with Autism and Autistic Spectrum Disorders. *Autism* 7: 165-71

45. Levy SE, Souders MC, Ittenbach RF *et al.* (2007) Relationship of dietary intake to gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 61: 492-7
46. Smith RA, Farnworth H, Wright B, Allgar V (2009) Are there more bowel symptoms in children with autism compared to normal children and children with other developmental and neurological disorders? *Autism* 13: 343-55
47. Afzal N, Murch S, Thirrupathy K *et al.* (2003) Constipation with acquired megarectum in children with autism. *Pediatrics* 112: 939-42
48. Kushak RI, Lauwers GY, Winter HS, Buie TM (2011) Intestinal disaccharidase activity in patients with autism. *Autism* 15: 285-94
49. Chiou E, Nurko S (2011) Functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in children and adolescents. *Therapy* 8: 315-31
50. Faure C, Wieckowska A (2007) Somatic referral of visceral sensations and rectal sensory threshold for pain in children with functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr* 150: 66-71
51. Camilleri M, Di Lorenzo C (2011) The Brain-Gut Axis: From Basic Understanding to Treatment of Irritable Bowel Syndrome and Related Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* doi: 10.1097/MPG.0b013e31823d34c3
52. Koloski NA, Jones M, Kalantar J *et al.* (2012) The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* doi: 10.1136/gutjnl-2011-300474
53. Kanazawa M, Hongo M, Fukudo S (2011) Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 26(Suppl 3): 119-21
54. Camilleri M, Busciglio I, Carlson P *et al.* (2008) Candidate genes and sensory functions in health and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 295: G219-25
55. Camilleri M, Carlson P, Zinsmeister AR *et al.* (2009) Mitochondrial DNA and gastrointestinal motor and sensory functions in health and functional gastrointestinal disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296: G510-6
56. Frye RE (2011) Mitochondrial dysfunction and myoclonic epilepsy: cause or effect or both? *J Child Neurol* 26: 1332-4
57. Insel TR (2010) The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron* 65: 768-79
58. Modahl C, Green L, Fein D *et al.* (1998) Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 43: 270-7
59. Andari E, Duhamel JR, Zalla T *et al.* (2010) Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 4389-94
60. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD *et al.* (2011) Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol* 11: 22
61. de Theije CG, Wu J, da Silva SL *et al.* (2011) Pathways underlying the gut-to-brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management. *Eur J Pharmacol* 668 (Suppl 1): S70-80
62. Jyonouchi H, Geng L, Streck DL, Toruner GA (2011) Children with autism spectrum disorders (ASD) who exhibit chronic gastrointestinal (GI) symptoms and marked fluctuation of behavioral symptoms exhibit distinct innate immune abnormalities and transcriptional profiles of peripheral blood (PB) monocytes. *J Neuroimmunol* 238: 73-80

63. Bodfish JW, Harper VN, Deacon JM *et al.* (2006) Issues in pain assessment for adults with severe to profound mental retardation: From research to practice. In: Oberlander TF, Symon FJ (eds) *Pain in Children and Adults with Developmental Disabilities*. Paul H. Brookes Publishing Co., Baltimore, p 173-92
64. Breau LM, Stevens B, Eckstein Grunau R (2006) Developmental Issues in Acute and Chronic Pain in Developmental Disabilities. In: Oberlander TF, Symons FJ (eds) *Pain in Children and Adults with Developmental Disabilities*. Paul Brookes Publishing Co., Baltimore, p 89-107
65. Breau LM, McGrath PJ, Camfield CS, Finley GA (2002) Psychometric properties of the non-communicating children's pain checklist-revised. *Pain* 99: 349-57
66. Collignon P, Giusiano B (2001) Validation of a pain evaluation scale for patients with severe cerebral palsy. *Eur J Pain* 5: 433-42
67. Hunt A, Goldman A, Seers K *et al.* (2002) Validation of the paediatric pain profile, a behavioural rating scale to assess pain in children with severe neurological impairment. International Association for the Study of Pain, San Diego, poster 251
68. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C *et al.* (2006) The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth* 16: 258-65
69. Gaffney A, McGrath P, Dick B (2003) Measuring Pain in Children: Developmental and Instrument Issues. In: Schechter NL, Berde C, Yaster M (eds) *Pain in Infants, Children and Adolescents*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p 128-41
70. Oberlander TF, O'Donnell ME, Montgomery CJ (1999) Pain in children with significant neurological impairment. *J Dev Behav Pediatr* 20: 235-43
71. Bursch B, Ingman K, Vitti L *et al.* (2004) Chronic pain in individuals with previously undiagnosed autistic spectrum disorders. *J Pain* 5: 290-5
72. Bauman ML (2010) Medical Comorbidities in Autism: Challenges to Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics* 7: 320-7
73. Coury D (2010) Medical treatment of autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol* 23: 131-6
74. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ *et al.* (2010) Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics* 125 (Suppl 1): S1-18
75. Shulman RJ, Eakin MN, Jarrett M *et al.* (2007) Characteristics of pain and stooling in children with recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44: 203-8
76. Burkitt C, Breau LM (2009) Pilot study of the feasibility of the Non-communication Children's Pain Checklist-revised for pain assessment for adults with intellectual disabilities. *J Pain Manag* 2: 37-49
77. Lotan M, Moe-Nilssen R, Ljunggren AE, Strand LI (2009) Reliability of the Non-Communicating Adult Pain Checklist (NCAPC), assessed by different groups of health workers. *Res Dev Disabil* 30: 735-45
78. Hunt A, Goldman A, Seers K *et al.* (2004) Clinical validation of the paediatric pain profile. *Dev Med Child Neurol* 46: 9-18
79. Bodfish JW, Harper VN, Deacon JR, Symon FJ (2001) Identifying and measuring pain in persons with developmental disabilities: A manual for the Pain and Discomfort Scale (PADS). Western Carolina Center research Reports, Morganton

80. Buie T, Fuchs GJ III, Furuta GT *et al.* (2010) Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics* 125 (Suppl 1): S19-29
81. Mayer EA, Bushnell MC (2009) *Functional Pain Syndromes: Presentation and Pathophysiology*. IASP Press, Seattle
82. Yaster M, Kost-Byerly S, Maxwell LG (2003) Opioid agonists and antagonists. In: Schechter NL, Berded CB, Yaster M (eds) *Pain in Infants, children & adolescents*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p 181-224
83. Cheuk DK, Wong V, Chen WX (2011) Acupuncture for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD007849
84. Wong HH, Smith RG (2006) Patterns of complementary and alternative medical therapy use in children diagnosed with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 36: 901-9
85. Akins RS, Angkustsiri K, Hansen RL (2010) Complementary and alternative medicine in autism: an evidence-based approach to negotiating safe and efficacious interventions with families. *Neurotherapeutics* 7: 307-19
86. Birdee GS, Phillips RS, Davis RB, Gardiner P (2010) Factors associated with pediatric use of complementary and alternative medicine. *Pediatrics* 125: 249-56
87. Fanurik D, Koh JL, Harrison RD *et al.* (1998) Pain assessment in children with cognitive impairment. An exploration of self-report skills. *Clin Nurs Res* 7: 103-19
88. Taddio A, Oberlander TF (2006) Pharmacological management of pain in children and youth with significant neurological impairments. In: Oberlander TF, Symons F (eds) *Pain in Children and Adults with Developmental Disabilities*. Paul H. Brooks Publishing Co., Baltimore, p 193-211
89. Goldstein DB, Need AC, Singh R, Sisodiya SM (2007) Potential genetic causes of heterogeneity of treatment effects. *Am J Med* 120: S21-5
90. Bernard SA, Bruera E (2000) Drug interactions in palliative care. *J Clin Oncol* 18: 1780-99
91. Sacchetti A, Turco T, Carraccio C *et al.* (2003) Procedural sedation for children with special health care needs. *Pediatr Emerg Care* 19: 231-9
92. Oberlander TF, Burkitt C, Symon FJ (2011) Pain in individuals with intellectual disabilities. In: Lynch ME, Craig KD (eds) *Clinical Pain Management: A Practical Guide*. Blackwell Publishing Ltd., Oxford, p 326-34
93. Phan A, Edwards CL, Robinson EL (2005) The assessment of pain and discomfort in individuals with mental retardation. *Res Dev Disabil* 26: 433-9

K. Stavro, S. Potvin

Introduction

Comme signal d'alarme des dangers potentiels à notre organisme, la douleur est essentielle à notre survie. Après une lésion ou une blessure, une douleur aiguë est ressentie dans la région affectée et elle persiste jusqu'à la guérison. Il arrive toutefois que la douleur se chronicise et qu'elle perdure au-delà de la période de guérison. Le traitement de la douleur requiert souvent d'utiliser des opioïdes, qui sont des substances psychoactives ayant un potentiel de dépendance élevé. Les opioïdes sont utilisés en raison de leur rapidité d'action et de leur efficacité analgésique. Le domaine de la douleur chronique est en soi complexe, et l'étude de la toxicomanie représente également un important défi. Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser plus spécifiquement aux interactions complexes entre la douleur et la dépendance aux opiacés afin de procurer au lecteur une vue globale des implications cliniques des relations entre la douleur et la toxicomanie.

Opioïdes endogènes, douleur et récompense

Les mécanismes cérébraux impliqués dans la douleur sont multiples car l'expérience de la douleur se divise en composantes sensorielle, affective et cognitive. Du stimulus nociceptif à l'expérience subjective de la douleur, l'information douloureuse est relayée par le biais de neurones afférents périphériques (les fibres A δ et C) vers la corne postérieure de la moelle épinière, puis à partir des voies spinothalamiques vers le cortex somatosensoriel, ce qui génère la sensation de la douleur [1]. La composante affective de la douleur est plutôt relayée dans le cerveau par l'insula et le cortex cingulé antérieur, alors que la composante cognitive engage le cortex préfrontal [1]. Des facteurs cognitifs (attention, distraction, etc.) et émotionnels (anxiété, dépression, etc.)

peuvent moduler en retour la perception de la douleur, par le biais de voies nociceptives descendantes, qui se projettent du cortex préfrontal et du système limbique vers des structures mésencéphalique et médullaire [1].

La douleur est un phénomène dynamique résultant de l'activité de systèmes endogènes excitateurs et inhibiteurs de la douleur, incluant les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDNs). La théorie des CIDNs postule qu'une stimulation nociceptive intense et tonique d'une large surface du corps peut inhiber une autre stimulation nociceptive si les deux stimulations sont distancées [2, 3]. Des études précliniques ont montré que les CIDNs recrutent les opioïdes endogènes dans la substance grise périaqueducale (SGPA), qui déclenchent la relâche de sérotonine par les neurones du bulbe rostroventral, lesquels atténuent en retour les afférences nociceptives au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière [4]. Une fois recrutés, les CIDNs causent une diminution diffuse de la douleur à travers le corps. Chez l'humain, on soupçonne qu'un déficit des CIDNs jouerait un rôle critique dans le développement de la douleur chronique, incluant la fibromyalgie [1]. Pour ce qui est des bases neurobiologiques de la toxicomanie, des décennies de recherche ont montré que les rongeurs peuvent apprendre rapidement à s'auto-administrer des substances telles que les amphétamines, la cocaïne, l'héroïne et la morphine, lorsqu'injectées dans l'une ou l'autre des régions clés du système de récompense [5, 6]. Ce système se compose de neurones dopaminergiques, dont les corps cellulaires se situent dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) du mésencéphale, et dont les axones se projettent vers la partie ventrale du striatum (noyau accumbens, NAc) et la partie médiane du cortex préfrontal médian [5, 6]. Chez l'animal, il est bien établi que la plupart des substances toxicomanogènes (alcool, amphétamines, cannabis, cocaïne, héroïne, morphine) facilitent la libération de la dopamine dans le système méso-cortico-limbique, plus particulièrement dans le NAc [5, 6]. Des évidences convergentes recueillies à l'aide de la tomographie par émission de positrons (TEP) chez l'humain tendent à corroborer ces observations précliniques [7].

Les bases neurobiologiques de la douleur et de la récompense (plaisir) ont été étudiées en vases clos, alors qu'il y a des évidences grandissantes suggérant qu'il existe des interactions importantes entre les deux phénomènes. Chez l'animal, il a été démontré, en effet, que les agonistes dopaminergiques atténuent la douleur tonique (test à la formaline) et que ces effets antihyperalgésiques sont renversés par des lésions des neurones à dopamine du système mésolimbique par la 6-hydroxy-dopamine [8]. Chez l'humain, il a été démontré expérimentalement que les affects positifs suscités par des stimuli agréables, tels que les odeurs, la musique et l'humour, ont des effets analgésiques

[9]. Des études génétiques et des études en TEP ont aussi montré des liens significatifs entre la neurotransmission dopaminergique et la perception de la douleur induite expérimentalement [10]. Dans la même optique, il a été montré que l'analgésie placebo est associée à une relâche accrue de dopamine dans le striatum [10]. Enfin, il a été montré, à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, que le soulagement de la douleur faisant suite à une stimulation nociceptive tonique est associé à une activation du striatum ventral [11]. Dans cette interface entre le plaisir et la douleur, les opioïdes endogènes constituent, outre la dopamine, l'un des systèmes clés. En schématisant, ce système se compose de quatre neuropeptides, soit la β -endorphine, l'enképhaline (met/leu), la dynorphine et la nociceptine, qui se lient aux récepteurs métabotropiques μ , δ , κ et ORL1 (*Opioid Receptor Like type 1*) [12] (tableau I). Les opioïdes produisent leurs effets analgésiques en périphérie par le biais des récepteurs μ et κ ; au niveau spinal, par le biais des récepteurs μ et δ ; et au niveau supraspinal, par le biais des récepteurs μ [12]. Parmi les mécanismes supraspinaux, les opioïdes endogènes joueraient un rôle critique dans les systèmes endogènes d'inhibition de la douleur au niveau de la SGPA, puisque la stimulation électrique de cette région produit de l'analgésie pouvant être renversée par l'administration de la naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes [1, 4]. En ce qui a trait aux effets renforçateurs des opioïdes, on les explique généralement par le fait qu'en activant les récepteurs μ localisés dans l'ATV, les opioïdes inhibent la relâche de l'acide gamma-amino butyrique dans l'ATV, ce qui entraîne en retour une augmentation de la libération de la dopamine dans le NAc [5]. Fait intéressant : il a été montré que l'effet de récompense des opioïdes n'est que partiellement dopamino-dépendant, puisque l'auto-administration des opioïdes (morphine) dans le NAc n'est pas complètement renversée par les antagonistes dopaminergiques [6]. Étant donné que les récepteurs opioïdiques sont localisés à la fois dans les voies nociceptives et dans le système de récompense, il n'est pas étonnant que les opioïdes aient à la fois des effets analgésiques et un potentiel toxicomanogène. Plus encore, il y a même des évidences préliminaires suggérant que ces effets analgésiques et renforçateurs seraient intimement liés, puisque les opioïdes produiraient leurs effets analgésiques non seulement par le biais de mécanismes périphériques, spinaux et mésencéphaliques, mais également par le biais du système de récompense. En effet, il a été montré, chez l'animal, que les effets antihyperalgésiques de la morphine sont renversés par des lésions des neurones à dopamine du système mésolimbique par la 6-hydroxy-dopamine [8]. Puisque la plupart des opioïdes sont considérés comme ayant un potentiel d'abus élevé, il y a une préoccupation, dans le corps médical, quant au risque de provoquer de la dépendance en utilisant ces

analgésiques chez les patients ayant de la douleur chronique. Les études transversales abordant cette question chez les patients ayant de la douleur chronique traités à long terme avec des opioïdes ont conclu que cette forme de traitement n'est pas forcément associée à un risque substantiellement accru de dépendance, et que le risque varie passablement en fonction des vulnérabilités et des motivations individuelles des patients [13, 14]. La question du risque de dépendance aux opioïdes chez les patients ayant de la douleur chronique demeure cependant ouverte au débat, et ce risque sera mieux évalué lorsque nous aurons mieux compris les mécanismes neurobiologiques communs à la perception du plaisir et de la douleur.

Tableau I – Affinité des opioïdes endogènes pour leurs récepteurs.

Opioïdes endogènes	Récepteurs			
	μ	δ	κ	ORL1
β -endorphine	+++	+++	+++	---
Leu-enképhaline	+	+++	---	---
Met-enképhaline	++	+++	---	---
Dynorphine	++	+	+++	---
Nociceptine (ou orphanine FQ)	---	---	---	+++

ORL1 : *Opioid Receptor Like type 1* ; --- sans affinité ; + faible affinité ; ++ affinité modérée ; +++ forte affinité

Opioïdes

Les opioïdes naturels (opium, morphine et codéine) sont extraits du pavot somnifère ou *Papaver somniferum*, une plante originaire d'Asie [12]. Les opioïdes semi-synthétiques (héroïne, oxydocone, etc.) sont synthétisés à partir des opioïdes naturels et d'autres produits naturels, tels la thébaïne, alors que les opioïdes synthétiques sont fabriqués en laboratoire à partir de produits autres que les opioïdes naturels et sont conçus en vue d'imiter les effets des opioïdes [12, 15] (tableau II). La méthadone est un opioïde synthétique agissant sur les récepteurs opioïdes μ , qui soulage les symptômes de sevrage de l'héroïnomanie tout en diminuant les envies de consommer [16]. La méthadone est également utilisée dans le traitement de la douleur chronique en raison de sa longue demi-vie, de son faible potentiel d'abus et de ses propriétés analgésiques [16]. La voie d'administration influence significativement la biodisponibilité des opioïdes, soit la quantité de la substance qui se retrouve dans la circulation sanguine. Les substances administrées de

façon intraveineuse ont une biodisponibilité de 100 %, alors que les opioïdes administrés par voie orale subissent un métabolisme de premier passage dans l'intestin et le foie, ce qui réduit significativement leur biodisponibilité [12]. Les opioïdes naturels, semi-synthétiques et synthétiques peuvent aussi être administrés par les voies sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire et transdermique, évitant ainsi le métabolisme de premier passage [12]. Une fois qu'ils ont atteint le système nerveux central, les opioïdes exogènes se lient aux récepteurs opioïdes μ , δ et/ou κ dans de multiples régions du cerveau, incluant le système de récompense, d'où leur potentiel addictif, et diverses régions liées à la perception ou modulation de la douleur, d'où leurs effets analgésiques. En plus des agonistes opioïdiques (naturels, semi-synthétiques et synthétiques), la classe des opioïdes comprend également des agonistes-antagonistes et des antagonistes des récepteurs opioïdiques (tableau II).

Tableau II – Classification des opioïdes exogènes.

	Naturels	Semi-synthétiques	Synthétiques
Agonistes	Codéine Morphine Opium	Héroïne Hydrocodone Oxydocone	Fentanyl Mépéridine Méthadone
Agonistes-antagonistes		Buprénorphine	
Antagonistes		Naloxone Naltrexone	

Les médecins traitant la douleur chronique à l'aide d'opioïdes font face à plusieurs défis, où ils doivent mesurer les bénéfices du traitement opioïde et les coûts liés à leur potentiel toxicomanogène. L'opio-phobie, soit la peur de prescrire des opioïdes, est fréquente chez les médecins, principalement en raison du manque de connaissance sur la toxicomanie, la peur d'induire une toxicomanie chez les patients souffrant de douleur, ainsi que le stigma généralement associé à la consommation de drogues [17]. Afin de décider si un patient ayant de la douleur chronique devrait recevoir des opioïdes à long terme, la consultation de la liste de facteurs de risque de la toxicomanie peut simplifier cette prise de décision. L'*American Pain Society* et l'*American Academy of Pain Medicine* ont identifié une série de facteurs prédisposant à la toxicomanie les patients souffrant de douleur chronique prenant des opioïdes à long terme. Parmi ces facteurs, il y a l'histoire d'abus ou de dépendance du patient, l'histoire familiale de toxicomanie, la cooccurrence d'un trouble psychiatrique et le fait d'être jeune. Les traumatismes physiques et psychologiques, particulièrement

chez les individus avec un état de stress post-traumatique (ÉSPT), sont également des facteurs augmentant le risque de développer un abus ou une dépendance avec les opioïdes [18]. L'ÉSPT a surtout été mis en relation avec des douleurs chroniques au dos et à l'abdomen, de même qu'avec des conditions de douleur chronique dont la pathophysiologie demeure inconnue, comme la fibromyalgie [18]. En revanche, des facteurs sociodémographiques, tels que la race, le statut socioéconomique, le salaire et l'éducation, ne semblent pas accroître le risque de développer une dépendance aux opioïdes chez les patients avec de la douleur chronique.

Malgré cette crainte répandue d'induire une toxicomanie chez les patients ayant de la douleur chronique, la recherche a montré que la prévalence de la toxicomanie chez ces patients varie grandement, soit entre 2,8 % et 50 %, et qu'elle diffère selon la définition de l'addiction utilisée. De façon générale, les études évaluant le mésusage (*misuse*) des opioïdes rapportent des prévalences plus élevées [19] que les études référant à un abus d'opioïdes [20], lesquelles décrivent des prévalences plus élevées que les études utilisant des critères de dépendance [14, 19]. Dans ce dernier cas, les estimations gravitent entre 2,8 % et 31 %. Heureusement, le traitement de la douleur aiguë avec les opioïdes ne semble pas augmenter significativement le risque de développer une toxicomanie [21]. Typiquement, c'est l'administration à long terme d'opioïdes pour la douleur chronique, jointe à certains facteurs de risque, qui pose le plus grand risque d'abus ou de dépendance.

Face à des patients présentant des facteurs de risque de la toxicomanie, il devient important d'offrir au patient un traitement minimisant le risque de développer une dépendance. Une analyse coûts-bénéfices doit alors être effectuée, définissant des objectifs thérapeutiques précis, jumelés à un suivi clinique strict [22]. En plus des opioïdes, des traitements non opioïdiques, tels que des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), des antidépresseurs, des anticonvulsivants et des myorelaxants peuvent être utilisés comme adjuvants. L'*American Pain Society* et l'*American Academy of Pain Medicine* suggèrent que les patients répondant à des critères de haut risque de toxicomanie devraient faire l'objet d'une surveillance hebdomadaire (au minimum), comprenant une évaluation de l'intensité de la douleur, des effets (thérapeutiques et secondaires) des opioïdes et du fonctionnement quotidien des patients afin de déterminer si les objectifs thérapeutiques ont été atteints [22]. La surveillance de l'utilisation non médicale des opioïdes devrait quant à elle comprendre des dépistages urinaires réguliers, la prescription d'un nombre limité de comprimés et l'implantation de traitements offerts par une équipe multidisciplinaire incluant des intervenants formés en santé mentale, et plus particulièrement en toxicomanie [22]. Dans le but de mieux détecter les

individus tentant de tromper les médecins afin d'obtenir des comprimés d'opioïdes de prescription, l'équipe soignante peut porter attention à certains signaux d'alarme, tels que la demande constante d'obtenir des doses plus élevées, la demande répétée du renouvellement de la prescription en raison de la perte supposée de comprimés, ou la détérioration générale du fonctionnement du patient [23]. La détection de ces signaux est plus facile à réaliser dans la mesure où une alliance a été formée avec le patient. Si le patient a à la fois une douleur chronique et un trouble psychiatrique co-occurent, le recours à des interventions psychosociales (exemple : thérapie cognitivo-comportementale) devrait être envisagé. L'absence d'amélioration dans la capacité fonctionnelle et l'atteinte d'objectifs thérapeutiques devrait être considérée comme le signe que le traitement avec les opioïdes se bute à un effet plafond.

Oxycodone

Les opioïdes de prescription tels que l'oxycodone et ses dérivés ont récemment été décrits comme étant l'« héroïne légale » des médicaments sur ordonnance [24]. Cependant, lorsqu'ils ont été introduits sur le marché dans les années 1990, ils furent d'abord présentés comme des médicaments miracles, capables de soulager les formes les plus résistantes de douleur chronique. Des efforts substantiels investis dans la commercialisation et la promotion de l'oxycodone comme étant le plus nouveau, le plus sécuritaire et le plus efficace des analgésiques, ont généré des milliards de dollars de revenus pour l'entreprise pharmaceutique au cours des dernières années, faisant de l'oxycodone le médicament le plus prescrit dans le traitement de la douleur chronique bénigne aux États-Unis [25]. L'oxycodone est un agoniste semi-synthétique des récepteurs opioïdes μ , reconnu pour l'efficacité et la rapidité de ses effets analgésiques [15]. L'oxycodone de prescription est typiquement administrée par voie orale, mais les voies intraveineuse, intranasale et rectale peuvent également être utilisées si un patient éprouve de la difficulté à avaler les comprimés [26-28]. Les voies d'administration intraveineuse et intranasale procurent une absorption plus rapide du médicament, des concentrations plasmatiques maximales plus rapidement atteintes et une plus grande disponibilité du médicament, qui accroissent en retour le potentiel d'abus de l'oxycodone [26, 27]. L'OxyContin est le nom commercial de cet analgésique le plus communément prescrit, et il est disponible dans une formulation à libération immédiate et une formulation à libération contrôlée. Lorsque « sniffée » ou injectée, l'oxycodone produit des effets renforçateurs comparables à ceux produits par l'héroïne, ce qui

accroît son potentiel d'abus [28]. Depuis son approbation par la *Food and Drug Administration* en 1995, la popularité de l'oxycodone a crû rapidement, atteignant des ventes de 1,6 milliard de dollars américains en 2002 [28], en comparaison avec 1996, où les ventes du médicament se chiffraient à 48 millions de dollars américains [29].

En plus de l'augmentation de la prescription des opioïdes à libération contrôlée pour le traitement de la douleur chronique, il y a des évidences grandissantes montrant une augmentation significative de leur usage à des fins non médicales en Amérique du Nord. En 2003, la consommation de l'oxycodone à des fins non médicales a été estimée à 13,7 millions d'Américains [28], alors que les admissions dans les centres de traitement de la toxicomanie ont connu une augmentation de 400 % entre 1998 et 2008, faisant en sorte que le mésusage ou l'abus des opioïdes de prescription s'est hissé au second rang des raisons d'admission [24]. Chaque année, environ 2,2 millions d'Américains débutent l'usage d'opioïdes de prescription à des fins non médicales, soit un nombre à peu près équivalent au nombre des personnes s'initiant à la consommation de la marijuana [30]. Avec la venue de l'Internet et des sites web faisant la promotion et la vente de l'oxycodone sans prescription médicale, il n'est pas surprenant de constater qu'il y a une hausse de l'usage et de l'abus de l'oxycodone à des fins non médicales. La consommation d'opioïdes de prescription est également en hausse chez les jeunes, comme en témoigne une étude canadienne rapportant une prévalence à vie d'un abus de l'oxycodone chez 1,3 % des étudiants au secondaire [31]. L'accès facile aux comprimés via les médecins, les ami(e)s, la famille, l'Internet ou le marché noir de la rue contribue à cette tendance vers l'usage des opioïdes de prescription à des fins non médicales.

Avec la hausse de l'usage de l'oxycodone, les effets adverses de l'abus et de la dépendance à cette substance ont attiré l'attention du grand public. Des cas de mort accidentelle due au surdosage à l'oxycodone ont, en fait, dépassé en nombre les morts dues à la toxicité de l'héroïne et de la cocaïne aux États-Unis [32]. De plus, le nombre de décès liés aux opioïdes de prescription a récemment dépassé le nombre de décès causés par les accidents de voiture à Washington en 2006, devenant ainsi la première cause de morts accidentelles dans la capitale américaine [26]. L'une des sources de préoccupation majeures est la combinaison des opioïdes de prescription avec d'autres dépresseurs du système nerveux central, tels que l'alcool et les benzodiazépines, une combinaison qui peut devenir un cocktail léthal. Les opioïdes, l'alcool et les benzodiazépines peuvent causer de la dépression respiratoire par le biais de structures du tronc cérébral [33, 34]. La tolérance aux effets euphorisants des opioïdes se développe rapidement, les récepteurs opioïdes dans l'ATV devenant moins sensibles à la stimulation

opioïdergique [16]. Il devient alors nécessaire de consommer de plus grandes quantités d'opioïdes afin d'obtenir le même effet de récompense. Les récepteurs μ se trouvent non seulement dans le système de récompense, mais également dans différentes structures du tronc cérébral (dont le *locus coeruleus*), où ils régulent la respiration, la pression artérielle et la vigilance [16]. Or, la tolérance aux effets de ralentissement respiratoire des opioïdes se développe moins rapidement que la tolérance aux effets euphorisants de ces substances, ce qui accroît le risque de dépression respiratoire lorsqu'ils sont consommés à fortes doses ou en grandes quantités [16]. Parmi les cas de surdosage léthal avec les opioïdes, il a été observé que, dans plusieurs cas, les opioïdes étaient consommés en combinaison avec de l'alcool et/ou des benzodiazépines [32].

Compte tenu du potentiel d'abus de l'OxyContin et de ses effets néfastes pour la santé, au mois de mars 2012, l'OxyContin a été retirée du marché canadien et remplacée par l'OxyNéo. La *Food and Drug Administration* aux États-Unis a récemment approuvé cette nouvelle formulation de l'oxycodone. L'OxyNéo a été conçue afin de réduire l'abus des opioïdes de prescription en faisant en sorte que les nouveaux comprimés ne puissent plus être coupés, mâchés, écrasés ou dissouts. Dans sa formulation actuelle, l'OxyContin peut facilement être consommée de façon abusive, car elle peut produire, quand elle est « sniffée » ou injectée, des effets euphorisants similaires à ceux produits par l'héroïne [28]. Bien que l'OxyNéo ait été conçue afin de prévenir ce type d'abus, il demeure possible d'en abuser en consommant des doses plus grandes que celles recommandées.

Récemment, des études ont été réalisées afin d'identifier les caractéristiques des gens qui abusent des opioïdes de prescription et cherchant de l'aide. Le *Center for Addiction and Mental Health* (CAMH), le leader au Canada en santé mentale et en toxicomanie, a retracé les cas de patients recevant un traitement de maintien à la méthadone admis au Centre entre 2000 et 2004. En 2004, parmi les 155 patients nouvellement admis, 84 patients avaient une dépendance à l'oxycodone à libération contrôlée, prenant une dose moyenne de 398 mg par jour [35]. Il importe ici de noter que la dose typique d'oxycodone à libération contrôlée utilisée chez les patients ayant de la douleur est en moyenne de 40 mg par jour [15, 25], et que l'effet euphorisant de l'oxycodone peut être atteint à partir de doses qui avoisinent 15 à 70 mg par jour chez les patients qui abusent de la substance aussi bien que chez les sujets sains [30]. Le CAMH a noté deux tendances de fond. D'une part, les patients les plus âgés avaient eu tendance à avoir acquis l'opioïde de prescription par le biais de leur médecin, alors que les patients les plus jeunes avaient eu tendance à l'obtenir sur le marché noir ou par le biais de la famille et des ami(e)s. D'autre part, diverses conditions concomitantes

ont été observées chez les patients, telles qu'une histoire d'abus ou de dépendance à d'autres substances, des troubles psychiatriques (troubles anxieux et dépressifs, surtout) et des douleurs chroniques. Une étude américaine est parvenue à des conclusions similaires [36].

La préoccupante croissance à l'égard du potentiel d'abus des médicaments opioïdes ne devrait pas empêcher qu'on les prescrive aux patients qui ont des plaintes de douleur chronique légitimes. De nombreuses études ont montré l'efficacité et la sécurité de l'oxycodone à libération contrôlée dans le traitement de la douleur dans de nombreuses conditions, incluant des conditions de douleur bénigne (douleur au dos, au cou, douleur abdominale et pelvienne), l'ostéoarthrite, et la douleur aiguë postopératoire [15, 25]. Le soulagement de la douleur obtenu avec les médicaments opioïdes dans les conditions de douleur neuropathique est toutefois plus difficile à montrer. Alors que certaines études rapportent un soulagement de la douleur [37], d'autres décrivent une efficacité minimale. Le soulagement de la douleur neuropathique est atteint avec plus de succès en utilisant les antidépresseurs tricycliques et les anticonvulsivants [38]. En outre, la prégabaline, un anti-épileptique se liant à la sous-unité $\alpha_2\text{-}\delta$ des canaux calciques et réduisant ainsi l'excitabilité neuronale, est considérée comme l'un des deux traitements de première ligne de la douleur neuropathique [39]. Les antidépresseurs (tricycliques, à double action) et les anticonvulsivants ont également une efficacité démontrée dans le traitement de la fibromyalgie et diverses conditions de douleur chronique non cancéreuse [39]. Bien que généralement inefficaces dans le traitement de la douleur neuropathique, les AINS procurent un soulagement significatif de la douleur dans l'ostéoarthrite, l'arthrite rhumatoïde et la lombalgie [39]. Peu d'études ont directement comparé l'efficacité des différentes classes d'analgésiques dans le traitement de la douleur, rendant ainsi difficile la comparaison de l'efficacité relative des traitements opioïdes et non opioïdes. Les opioïdes demeurent toutefois de puissants analgésiques, et ils sont recommandés comme traitement de la douleur lorsque celle-ci est particulièrement sévère.

Le traitement de la douleur chronique avec l'oxycodone et d'autres opioïdes demeure une pratique courante malgré la disponibilité de traitements non opioïdes. Pour les patients répondant à l'oxycodone, l'administration du médicament à toutes les 12 heures, correspondant à des doses quotidiennes moyennes de 40 mg, produit une diminution significative de la douleur, une amélioration de la qualité du sommeil, de l'humeur et de la qualité de vie [15, 25]. De façon intéressante, lorsqu'on compare la consommation d'oxycodone à libération contrôlée chez les patients non toxicomanes et ayant de la douleur chronique à celle des gens qui abusent des opioïdes de prescription, une caractéristique importante émerge. En effet, alors que les patients

non toxicomanes rapportent utiliser l'oxycodone seulement lorsqu'ils ressentent de la douleur, les toxicomanes continuent d'en consommer même en absence de sensations douloureuses [30]. Il ne semble toutefois pas y avoir des différences entre les groupes en ce qui concerne les effets subjectifs agréables rapportés, de même que le degré d'analgésie décrit [30]. Le potentiel d'abus de l'oxycodone est passablement élevé, en raison de ses effets renforçateurs et du nombre limité d'effets désagréables rapportés aussi bien par les sujets sains que les toxicomanes [40, 41]. Parmi les sujets sains, ceux et celles qui ont des traits de recherche de sensations fortes font l'expérience d'effets euphorisants plus intenses [41]. Chez les patients dépendants à l'héroïne, l'usage de l'oxycodone a des effets renforçateurs comparables aux effets de la morphine et de l'héroïne (avec une durée d'action similaire), lorsqu'administrée par voie intraveineuse [40]. L'oxycodone est une option pharmacologique efficace, mais son utilité dans la douleur chronique est mitigée par son potentiel d'abus, qui doit être considéré dans la prise en charge du patient.

La dépendance aux opiacés est typiquement traitée à l'aide d'agonistes partiels ou complets tels que la buprénorphine et la méthadone, respectivement. Durant les phases initiales du sevrage, la méthadone et la buprénorphine sont les options pharmacologiques privilégiées en raison de leur longue durée d'action. Une fois le sevrage endigué, l'une des options thérapeutiques est d'initier un traitement de maintien à la méthadone à long terme, puisqu'elle diminue les envies de consommer, les taux de rechute, en plus de réduire les méfaits pour la santé associés à l'injection de l'héroïne [16]. La recherche récente suggère que le maintien des patients atteints d'une toxicomanie et de douleur chronique à l'aide de la buprénorphine sublinguale est une option à considérer, en raison de son efficacité analgésique, de sa faible incidence de surdosage accidentel, et de ses effets favorables sur l'humeur et le fonctionnement général [12]. Il importe ici de noter qu'en termes d'efficacité analgésique, il semble y avoir un effet de plafonnement avec la buprénorphine, atteint à des doses de 24 mg (environ), soit sous le seuil occasionnant de la dépression respiratoire, réduisant ainsi les risques pour la santé. La Suboxone (combinaison de buprénorphine et de naloxone) a aussi une affinité pour les récepteurs opioïdes μ et elle agit comme la buprénorphine lorsque prise par voie sublinguale telle que prescrite par le médecin. Lorsqu'injectée, la portion naloxone de la Suboxone précipite alors des symptômes de sevrage, ce qui décourage la consommation compulsive du médicament. La naltrexone est aussi utilisée dans le traitement de la dépendance aux opiacés car il s'agit d'un antagoniste des récepteurs opioïdes qui bloque les effets de récompense des opiacés chez l'animal [16]. Traditionnellement administrée par voie orale, mais maintenant disponible sous forme

injectable aux États-Unis, la naltrexone a toutefois une utilité limitée, car elle est mal tolérée par les patients dépendants aux opiacés.

En somme, bien que le risque de développer une toxicomanie en prenant de l'oxycodone à libération contrôlée soit source de préoccupations légitimes, il apparaît que les personnes les plus à risque de développer une dépendance à cette substance sont les individus avec une histoire personnelle ou familiale de toxicomanie, des troubles psychiatriques de même que les individus qui continuent de s'auto-administrer l'oxycodone même après que la douleur se soit dissipée.

Hyperalgésie induite par les opioïdes

Les opioïdes sont utilisés afin de soulager la douleur des patients souffrant de conditions de douleur chronique en raison de leurs propriétés analgésiques. Malheureusement, il arrive que les opioïdes produisent paradoxalement une exacerbation de la douleur au lieu de produire leurs effets analgésiques habituels. On peut penser qu'à force de bloquer constamment les récepteurs opioïdiques, des mécanismes visant à rétablir l'homéostasie dans le système opioïdique se mettent en branle, produisant une exacerbation de la douleur. L'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) est le résultat de ces neuro-adaptations, et elle se caractérise par une hypersensibilité à la douleur suivant l'administration d'opioïdes. Il est difficile de prédire quels sont les individus qui développeront de l'HIO, car cette hyperalgésie peut être causée à faible et à haute dose d'opioïdes, à la suite d'une administration aiguë ou chronique d'opioïdes, qu'elle soit continue ou intermittente. De plus, l'HIO n'est pas influencée par la voie d'administration [42, 43]. L'HIO ne doit pas être confondue avec la tolérance aux opioïdes. Alors que la tolérance correspond à la nécessité d'augmenter les doses afin de produire le même niveau d'analgésie, dans le cas de l'HIO, l'augmentation des doses d'opioïdes se traduit par une aggravation de la douleur. La douleur résultant de l'HIO est typiquement diffuse, elle se manifeste dans des régions du corps extérieures au site initial de la douleur, et elle est décrite par les patients à l'aide de qualificatifs qui diffèrent de la description subjective associée à la stimulation nociceptive initiale [43, 44]. Les causes complètes de l'HIO demeurent à élucider. Toutefois, des recherches menées à la fois chez l'humain et l'animal ont démontré que l'HIO serait influencée par l'activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du glutamate [43, 44]. Le rôle du glutamate dans la sensibilisation centrale (spinale) est bien établi, tant chez l'humain que chez l'animal, et son rôle dans l'HIO est corroboré par des études ayant démontré que des antagonistes des récepteurs NMDA réduisent l'HIO [43, 44].

Même si les mécanismes cellulaires impliqués dans l'HIO demeurent inconnus, certaines stratégies thérapeutiques peuvent permettre de soulager la douleur. Avant tout, le fait de baisser les doses d'opioïdes devrait logiquement réduire l'HIO. Toutefois, afin de contrôler la douleur efficacement, la réduction des doses d'opioïdes devrait être jumelée à l'utilisation d'adjuvants non opioïdes, tels que les anticonvulsivants, les antidépresseurs ou les AINS [43, 44]. Étant donné que les récepteurs NMDA semblent impliqués dans l'HIO, les médicaments agissant comme antagonistes de ces récepteurs, tels que la kétamine ou la dextrométhorphanne, constituent des options pharmacologiques pouvant être considérées. La méthadone est un agoniste des récepteurs opioïdes μ et un faible antagoniste des récepteurs NMDA [43]. Or, cette médication a été utilisée avec succès dans le traitement de l'HIO [44]. L'habileté réelle de la méthadone à réduire l'HIO chez les patients atteints de douleur chronique requiert toutefois d'être corroborée par davantage d'études, puisque le traitement de maintien à la méthadone est associé à une hypersensibilité à la douleur chez les patients dépendants aux opiacés [43, 45, 46]. Dans la mesure où il s'agit de traiter l'HIO par l'utilisation d'un autre opioïde, la buprénorphine est un autre médicament qui, à l'instar de la méthadone, a été utilisé avec succès dans le traitement de l'HIO [44]. Enfin, si les traitements pharmacologiques s'avèrent inefficaces à contrôler l'HIO, il existe des interventions psychosociales pouvant offrir un soulagement de la douleur. Hormis la réduction des doses d'opioïdes et la prescription d'analgésiques non opioïdes, il est fortement recommandé de recourir à des thérapies comportementales, telles que l'exercice, la méditation ou la thérapie cognitivo-comportementale [22, 43, 44].

Évaluation de la perception de la douleur en contexte expérimental

Environ 24 % des patients traités à l'interne dans des centres de toxicomanie souffriraient de douleurs chroniques. Chez les patients ayant une histoire d'abus ou de dépendance aux opiacés et de traitement de substitution à la méthadone, la prévalence de la douleur chronique a été évaluée comme étant encore plus élevée, soit entre 37 et 61 % [18, 46]. Afin de mieux comprendre comment la douleur est perçue chez des patients dépendants aux opiacés, des études expérimentales ont évalué la perception de la douleur auprès de cette population, à l'aide de procédures thermique, mécanique et/ou électrique. Ces procédures ont été utilisées abondamment chez les patients atteints de douleur chronique afin d'élucider les mécanismes physiologiques impliqués dans la perception anormale de la douleur.

Dans les études expérimentales, les seuils de douleur correspondent au moment à partir duquel un individu commence à percevoir une stimulation thermique, mécanique ou électrique comme étant douloureuse, alors que la tolérance à la douleur correspond plutôt au moment où l'individu ne peut plus tolérer la stimulation nociceptive. Utilisant ces paramètres d'évaluation, des études expérimentales ont été entreprises chez des patients avec un abus ou une dépendance (présent ou passé) aux opiacés, et recevant un traitement de maintien à la méthadone. Règle générale, ces études ont montré que ces patients présentent fréquemment des anomalies dans la perception de la douleur [17, 46-48], même en absence d'un diagnostic de douleur chronique. Les patients ayant un diagnostic d'abus ou de dépendance aux opiacés ont généralement une tolérance réduite à la douleur (eau froide) lorsqu'ils sont en sevrage [47]. Même après quatre semaines d'abstinence, la réduction de la tolérance à la douleur (eau froide) persiste [47]. Similairement, les individus traités à la méthadone depuis plus d'un mois affichent également une tolérance réduite à la douleur, lorsqu'elle est induite à l'aide d'un bassin d'eau froide, par exemple [48]. En revanche, les seuils de douleur et de tolérance électrique semblent normaux chez ces patients. Ce profil est comparable à la réponse à des stimuli nociceptifs que l'on peut observer chez des patients ayant de la douleur chronique, et une histoire passée de toxicomanie, qui sont présentement traités à la méthadone [48]. En effet, Hay *et al.* [48] ont démontré que les patients traités avec la méthadone qui souffrent de conditions de douleur chronique (douleur au dos, douleur pelvienne et douleur associée à l'ostéoarthrite) ont un profil nociceptif similaire à celui des patients dépendants aux opiacés et maintenus à la méthadone mais sans douleur chronique, à savoir que les deux groupes affichent une tolérance diminuée à la douleur. Une autre étude a toutefois mis en question l'influence du dosage de la méthadone sur la perception de la douleur des patients en traitement de maintien. Cette étude a montré que la perception de la douleur est influencée par les taux plasmatiques de la méthadone chez les patients ayant un diagnostic passé d'abus ou de dépendance aux opiacés, souffrant de diverses douleurs chroniques, et étant inclus dans un programme de maintien à la méthadone [17]. Plus spécifiquement, l'étude a montré une diminution des seuils de tolérance électrique et thermique chez les patients au moment d'introduire la méthadone. Trois heures plus tard, soit au moment où les concentrations plasmatiques de la méthadone sont maximales, seule la diminution des seuils de douleur thermique était encore observable chez les patients. Ce genre de résultat illustre bien l'influence de la méthadone sur les résultats des études expérimentales réalisées chez les patients aux prises avec une dépendance aux opiacés. Aussi, afin de clarifier la relation entre la perception anormale de la douleur et la

prise incontrôlée d'opiacés, des études ont été menées chez des patients ayant une histoire d'abus ou de dépendance aux opiacés, et ayant cessé leur traitement de maintien à la méthadone. Ces études ont toutefois produit des résultats équivoques à ce jour [46].

À quelques exceptions près, les études mentionnées ci-haut suggèrent que les personnes dépendantes aux opiacés présentent souvent de l'hyperalgésie, qu'elles soient traitées ou non à la méthadone, et que le profil nociceptif des personnes recevant un traitement de maintien à la méthadone est similaire en présence ou en absence de douleur chronique. Il demeure à déterminer si l'hypermensibilité à la douleur des personnes dépendantes aux opiacés est le résultat de leur consommation incontrôlée ou, à l'inverse, si une tolérance réduite à la douleur constitue un facteur de risque dans le développement de la dépendance aux opiacés. Dans le futur, il faudra entreprendre de plus amples recherches expérimentales évaluant la perception de la douleur en contexte expérimental d'ex-toxicomanes ayant cessé depuis longtemps la méthadone. L'absence d'hyperalgésie suggérerait que l'hypermensibilité à la douleur de ces toxicomanes s'explique par un phénomène d'HIO, alors que la persistance d'une hyperalgésie suggérerait, au contraire, que leur hypermensibilité à la douleur constitue possiblement un facteur de risque dans le développement de la dépendance. Dans cette foulée, une étude a récemment démontré, chez des personnes dépendantes aux opiacés et abstinentes, que leur hyperalgésie au froid est associée à de plus fortes envies de consommer induites par des indices environnementaux de la substance [49]. Par ailleurs, il est intrigant de constater qu'aucune étude ne s'est intéressée à mesurer l'efficacité des CIDNs auprès des personnes dépendantes aux opiacés, alors que leur douleur est typiquement diffuse, et que les opioïdes endogènes jouent un rôle clé dans les CIDNs. On devrait s'attendre à observer un déficit des CIDNs auprès de cette population, de la même façon qu'on peut l'observer dans certaines douleurs dites fonctionnelles telles que la fibromyalgie ou le syndrome du côlon irritable.

Le traitement de la douleur chronique bénigne à l'aide d'opioïdes peut parfois occasionner un certain inconfort chez les médecins, surtout lorsqu'il s'agit de traiter la douleur chronique chez des gens aux prises avec une toxicomanie présente ou passée. Dans ces circonstances, les médecins sont fréquemment hésitants à traiter ces patients à l'aide d'analgésiques opioïdes, car ils présentent un potentiel d'abus élevé. Peu d'études contrôlées ont été menées sur l'efficacité et la sécurité des opioïdes chez les patients atteints de douleur chronique ayant une histoire de toxicomanie, ce qui ne facilite pas la tâche du médecin dans sa prise de décision. Il y a eu quelques études, toutefois, qui ont mis en lumière une variété d'approches pouvant être utilisées pour traiter les plaintes somatiques des patients ayant une toxicomanie. Le traitement

recommandé consiste à entreprendre d'abord un sevrage des opiacés, puis à introduire un analgésique non opioïde, jumelé à une thérapie cognitivo-comportementale [50]. D'autres traitements communs incluent le traitement de maintien à la méthadone, la buprénorphine (Subutex) ou la combinaison buprénorphine/naloxone (Suboxone). La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ des opioïdes, et il s'agit d'un choix populaire en raison de son potentiel d'abus relativement faible, de son efficacité à réduire les envies de consommer (*cravings*) et de ses propriétés analgésiques. La combinaison de la buprénorphine et de la naloxone (Suboxone) est également une option intéressante, car la naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes, et son ajout diminue le risque de dépression respiratoire et le potentiel d'abus associés à la prise de la buprénorphine.

Conclusion

Produisant leurs effets par le biais d'un système endogène jouant un rôle critique aussi bien dans le phénomène de récompense que dans la perception et la modulation de la douleur, les opioïdes sont des substances psychoactives produisant de puissants effets analgésiques et présentant un potentiel d'abus élevé. L'augmentation substantielle de la consommation de l'oxycodone à des fins non médicales au cours de la dernière décennie et ses conséquences associées (dépendance, surdosage léthal, etc.) ont ravivé des craintes dans le corps médical quant aux bénéfices réels de la prescription d'opioïdes chez les patients atteints de douleur chronique. L'hésitation à prescrire des opioïdes pour le traitement de la douleur par crainte d'engendrer de la toxicomanie ne devrait toutefois pas empêcher les médecins d'utiliser ces analgésiques efficaces lorsque la situation l'exige. Les patients qui sont à risque de développer une dépendance aux opioïdes ont régulièrement les caractéristiques suivantes : ils ont un trouble psychiatrique co-occurent et ils ont un passé ou une histoire familiale de toxicomanie. Par ailleurs, les motivations qui incitent les toxicomanes et les patients avec de la douleur chronique à consommer des opioïdes sur ordonnance ne sont pas les mêmes : alors que les toxicomanes recherchent avant tout les effets euphorisants de ces substances, les patients avec la douleur chronique les consomment surtout pour leurs propriétés analgésiques. Chez les personnes dépendantes aux prises avec de la douleur chronique, il existe des alternatives thérapeutiques aux opioïdes, telles que les AINS, les antidépresseurs et les anticonvulsivants. Cela dit, en limitant le nombre de comprimés distribués, en effectuant une surveillance stricte, en effectuant des dépistages urinaires réguliers, et en référant les patients à risque à des spécialistes en toxicomanie, il est

possible – bien qu'exigeant – d'encadrer le traitement de la douleur avec des opioïdes chez les personnes vulnérables. La Suboxone et le traitement de maintien à la méthadone sont devenus, par ailleurs, des choix populaires dans le traitement de la douleur et la prévention de la toxicomanie en raison de leur longue durée d'action, de leur faible potentiel d'abus et de leur sécurité.

Outre leur potentiel d'abus, les opioïdes peuvent, dans certaines circonstances, aggraver la douleur des patients souffrant de douleur chronique. Les bases neurobiologiques de cette HIO demeurent méconnues, mais des évidences émergentes suggèrent que la neurotransmission glutamatergique est impliquée dans ce phénomène. Les options thérapeutiques incluent la diminution des doses d'opioïdes, l'utilisation de co-analgésiques ou la prescription de la méthadone, qui est un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate. Le potentiel thérapeutique de cette dernière option est toutefois mitigé par le fait que les patients dépendants aux opiacés et recevant un traitement de maintien à la méthadone présentent fréquemment une tolérance réduite à la douleur. Davantage d'études mesurant expérimentalement la perception de la douleur chez les patients manifestant de l'HIO sont requises dans le futur. En outre, nous avons proposé dans ce chapitre que l'HIO pourrait résulter d'un déficit des systèmes endogènes d'inhibition de la douleur, puisqu'il est bien connu que les opioïdes jouent un rôle clé dans les CIDNs au niveau de la SGPA. Cette hypothèse demeure toutefois à tester empiriquement.

Références

1. Marchand S (2008) The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheum Dis Clin North Am* 34(2): 285-309
2. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurons in the rat. *Pain* 6: 283-304
3. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 6: 305-27
4. Willer JC, Bouhassira D, Le Bars D (1999) Neurophysiological bases of the counterirritation phenomenon: diffuse control inhibitors induced by nociceptive stimulation. *Neurophysiol Clin* 29: 379-400
5. Wise RA (2002) Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron* 36(2): 229-40
6. Potvin S, Benzaliouad F, Rompré PP (2010) Chapitre 15 : La toxicomanie: drogues psychotropes. In : Beaulieu P, Lambert C (éds.) *Précis de Pharmacologie*. Presses de l'Université de Montréal, Montréal, p ? 399-420
7. Koob GF, Volkow ND (2010) Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35(1): 217-38

8. Altier N, Stewart J (1999) The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia. *Life Sci* 65: 2269-87
9. Leknes S, Tracey I (2008) A common neurobiology for pain and pleasure. *Nature* 9: 314-20
10. Potvin S, Grignon S, Marchand S (2009) Human evidence of a supra-spinal modulating role of dopamine on pain perception. *Synapse* 63: 390-402
11. Leknes S, Lee M, Berna C *et al.* (2011) Relief as reward: hedonic and neural responses to safety from pain. *PLoS One* 6(4): e17870
12. Chauvin M, Beaulieu P (2005) Pharmacologie des opioïdes. In : Beaulieu P (ed) *Pharmacologie de la douleur*. Les Presses de l'Université de Montréal, Montréal, p. 39-77
13. Ling W, Mooney L, Hillhouse M (2011) Prescription opioid abuse, pain and addiction: clinical issues and implications. *Drug Alcohol Rev* 30: 300-5
14. Christie MJ (2008) Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *Br J Pharmacol* 154: 384-96
15. Pasero C, McCaffery M (2004) Controlled-released oxycodone. *Am J Nursing* 104: 30-2
16. Kosten T, George T (2002) The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect* 1: 13-20
17. Doherty M, White JM, Somogyi A *et al.* (2001) Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain* 90: 91-6
18. Bailey J, Hurley R, Gold M (2010) Crossroads of pain and addiction. *Pain Med* 11: 1803-18
19. Ives T, Chelminski P, Hammett-Stabler C *et al.* (2006) Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. *BMC Health Serv Res* 4: 1-10
20. Manchikanti L, Singh A (2008) Therapeutic opioids: a ten-year perspective on the complexities and complications of the escalating use, abuse, and nonmedical use of opioids. *Pain Physician* 11: S63-88
21. Compton W, Volkow N (2006) Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: concerns and strategies. *Drug Alcohol Depend* 81: 103-7
22. Chou R (2009) Clinical guidelines from the American Pain Society and the American Academy of Pain Medicine on the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *Pol Arch Med Wewn* 119: 469-77
23. Jung B, Reidenberg M (2007) Physicians being deceived. *Pain Med* 8: 433-7
24. Okie S (2010) A flood of opioids, a rising tide of deaths. *N Engl J Med* 18: 1981-5
25. Coluzzi F, Mattia C (2005) Oxycodone: pharmacological profile and clinical data in chronic pain management. *Minerva Anesthesiol* 71: 451-60
26. Lofwall M, Moody D, Fang B *et al.* (2011) Pharmacokinetics of intranasal crushed oxycodone and intravenous oxycodone in nondependent prescription opioid abusers. *J Clin Pharmacol* Epub ahead of print
27. Takala A, Kaasalainen V, Seppala T *et al.* (1997) Pharmacokinetic comparison of intravenous and intranasal administration of oxycodone. *Acta Anaesthesiol Scand* 41: 309-12
28. Jayawant S, Balkrishnan R (2005) The controversy surrounding oxycodone abuse: issues and solutions. *Ther Clin Risk Manag* 1: 77-82
29. Zee AV (2009) The promotion and marketing of oxycodone: commercial triumph, public health tragedy. *Am J Public Health* 99: 221-7

30. Comer SD, Sullivan MA, Vosburg SK *et al.* (2010) Abuse liability of oxycodone as a function of pain and drug use history. *Drug Alcohol Depend* 109: 130-8
31. Adalf E, Paglia-Boak A, Brands B (2006) Use of oxycontin by adolescent students. *CMAJ* 174: 1303
32. Darke S (2011) Oxycodone poisoning: not just the usual suspects. *Addiction* 106: 1035-6
33. Pattinson KTS (2008) Opioids and the control of respiration. *BJA* 100: 747-58
34. Welliver M (2010) Pharmacological intervention: reversal of sedation. *Gastroenterol Nurs* 33: 446-7
35. Sproule B, Brands B, Li S, Catzz-Biro L (2009) Changing patterns in opioid addiction. *Can Fam Physician* 55: 68-9.e1-5
36. Rawson R, Maxwell J, Rutkowski B (2007) Oxycontin abuse: who are the users. *Am J Psychiatry* 164: 1634-6
37. Papaleontiou M, Henderson C, Turner B *et al.* (2010) Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 58: 1353-69
38. Sindrup S, Jensen T (1999) Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 83: 389-400
39. Turk D, Wilson H, Cahana A (2011) Treatment of chronic noncancer pain. *Lancet* 377: 2226-35
40. Comer S, Sullivan M, Whittington R *et al.* (2008) Abuse liability of prescription opioids compared to heroin in morphine-maintained heroin abusers. *Neuropsychopharmacology* 33: 1179-91
41. Zacny JP (2010) A possible link between sensation-seeking status and positive subjective effects of oxycodone in healthy volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 95: 113-20
42. Behkit MH (2010) Opioid-induced hyperalgesia and tolerance. *Am J Ther* 17: 498-510
43. DuPen A, Shen D, Ersek M (2007) Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Pain Manag Nurs* 8: 113-21
44. Silverman SM (2009) Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician* 12: 679-84
45. Prosser JM, Steinfeld M, Cohen LJ *et al.* (2008) Abnormal heat and pain perception in remitted heroin dependence months after detoxification from methadone-maintenance. *Drug Alcohol Depend* 95: 237-44
46. White JM (2004) Pleasure into pain: The consequences of long-term opioid use. *Addict Behav* 29: 1311-24
47. Pud D, Cohen D, Lawental E, Eisenberg E (2006) Opioids and abnormal pain perception: new evidence from a study of chronic opioid addicts and healthy subjects. *Drug Alcohol Depend* 82: 218-23
48. Hay JL, White JM, Bochner F *et al.* (2009) Hyperalgesia in opioid managed chronic pain and opioid dependent patients. *J Pain* 10: 316-22
49. Ren ZY, Shi J, Epstein DH *et al.* (2009) Abnormal pain response in pain-sensitive opiate addicts after prolonged abstinence predicts increased drug craving. *Psychopharmacol* 204: 423-9
50. Blondell R, Ashrafioun L (2008) Treating opioid dependency and coexistent chronic non-malignant pain. *Am Fam Physician* 78: 1132-3

D. Saravane, A. Serrie

Introduction

La douleur est un phénomène complexe, une expérience subjective. Complexe parce que la douleur comporte plusieurs composantes : la composante sensorielle, la douleur proprement dite ; la composante affectivo-émotionnelle qui charge le vécu de sa tonalité désagréable ; la composante cognitive, intellectuelle, qui permet de prendre conscience, comprendre et interpréter la sensation en tant que douleur ; et la composante comportementale qui constitue l'ensemble des comportements, gestes, attitudes en rapport avec cette douleur. Elle est une des plaintes fréquemment rencontrées en médecine ; elle n'en est pas moins l'une des plus difficiles à prendre en charge en raison du grand nombre de causes possibles, de la variété des réactions individuelles et des facteurs subjectifs qui l'influencent. Et entendre la douleur de l'autre est souvent difficile. Elle a une répercussion sur l'ensemble de l'individu et le médecin y a souvent accès par l'intermédiaire du discours du patient. Mais pour les patients atteints de pathologie mentale, ce processus est loin d'être aisé. Les limites imposées à leur sensibilité, à l'organisation de leur schéma corporel et à leurs moyens de communication constituent de nombreux obstacles. Alors comment déchiffrer la douleur et l'évaluer ? Et dans quelle mesure peut-on proposer les échelles d'évaluation existantes à ces patients ? Dans bien des cas, le discours des patients n'est pas évident, voire même absent. Dans ces conditions, que doit-on faire devant un patient mutique ou même quel sens donner au délire du patient schizophrène ?

La détection de la douleur n'est pas aisée chez ces patients. La douleur s'inscrit dans l'unité somatopsychique en associant les versants somatiques et psychiques. Ces deux versants sont intimement interdépendants. La recherche d'une méthode fiable et reproductible d'évaluation

D. Saravane (✉), Hôpital de Ville-Evrard, Service des spécialités médicales et de médecine polyvalente, 202, avenue Jean-Jaurès, 93330 Neuilly-sur-Marne, Membre associé du Centre de recherche, Clinique Étienne-Le-Bel du CHUS, Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada, E-mail : d.saravane@epsve.fr
A. Serrie (✉), Hôpital Lariboisière, Service de médecine de la douleur et médecine palliative, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris

d'une expérience aussi subjective que la douleur est difficile à mesurer chez les patients atteints de pathologie mentale. Parce que la plainte du douloureux dépend d'une lecture personnelle de son corps, nous devons accepter pour bien la prendre en charge de plonger également dans son contexte socioculturel.

Difficultés de l'évaluation de la douleur en santé mentale

L'évaluation de la douleur ne se limite pas à celle de son intensité, mais implique l'analyse de la cause, de ses mécanismes supposés, de sa place dans l'histoire et la culture du patient, et aussi de l'impact de la douleur sur la pathologie initiale, la qualité de vie et la relation à autrui [1]. Mais qu'en est-il de la douleur en santé mentale, en particulier chez le patient schizophrène où la perception même de la douleur est altérée ? Quel sens donner au délire de ce patient en l'absence d'une plainte douloureuse claire ou face à l'apparente insensibilité à la douleur ?

Kraepelin en 1907 [2] puis Bleuler en 1911 [3] ont décrit une diminution de la sensibilité à la douleur chez les schizophrènes. La littérature est venue confirmer l'existence d'une diminution de la réactivité comportementale à la douleur, voire même dans certains cas d'une véritable analgésie [4-7]. Par ailleurs, l'espérance de vie diminuée de 25 % par rapport à la population générale peut être en rapport avec l'absence de plainte douloureuse et induire un délai de prise en charge, mettant en jeu le pronostic vital.

Plusieurs hypothèses ont été formulées par rapport à cette apparente insensibilité à la douleur [8, 9] (voir chapitres 8 et 9 sur la schizophrénie) :

- l'incidence des psychotropes sur la perception de la douleur ;
- l'apport de l'halopéridol et la liaison de cette molécule aux récepteurs endorphiniques ;
- la perte du sens de la douleur liée à l'évolution de la maladie ;
- la modification du taux d'opioïdes endogènes ;
- la dysrégulation du système glutamatergique de type NMDA, avec une diminution de capacité de transmission des récepteurs ;
- des anomalies neuroanatomiques ont été retrouvées dans l'imagerie fonctionnelle, en particulier une diminution du volume du thalamus ;
- une modification de l'activité dopaminergique.

Les observations cliniques rapportées dans la littérature établissent cette insensibilité à la douleur. On peut remarquer que certaines pathologies psychiatriques s'expriment par une expression douloureuse particulière et d'autres par un déni de la douleur.

En pratique, la douleur en santé mentale constitue un véritable défi pour les soignants, car l'expression et l'évaluation de cette douleur sont complexes,

avec un langage et un comportement qu'il faut savoir décoder en l'absence d'outils d'évaluation spécifiques. Ainsi, chez le schizophrène, une douleur avec un substratum anatomique (ulcère gastrique, brûlure, etc.) peut être exprimée sous forme d'idées délirantes avec parfois des thèmes de persécution. Le patient peut également avoir des hallucinations cénesthésiques douloureuses qu'il intégrera dans le contexte de son délire.

Comment évaluer la douleur en santé mentale ?

L'évaluation de la douleur ne se limite pas à celle de son intensité, mais implique également l'analyse de son étiologie, des mécanismes physiopathologiques supposés, de sa place dans l'histoire et la culture du patient, et aussi de l'impact de la douleur sur la qualité de vie et de la vie relationnelle.

L'existence d'une diminution de la réactivité comportementale à la douleur peut constituer un facteur de gravité lors d'une pathologie organique douloureuse, dans la mesure où elle peut induire un délai de prise en charge et mettre en jeu le pronostic.

La diminution de l'espérance de vie des patients schizophrènes et une surmortalité élevée pourraient être en rapport avec l'absence de plainte douloureuse comme indicateur de gravité [7, 10-13].

L'évaluation de la douleur en santé mentale reste difficile et rencontre de nombreux obstacles :

- comment reconnaître la sensation exprimée par les patients ?
- comment écouter ce patient souffrant ?
- comment l'observer ?
- comment interpréter les signes de la douleur lors d'une situation complexe ?

Dans le cas des patients schizophrènes, pas ou peu de verbalisation de la douleur, associée à des altérations des perceptions et du schéma corporel liées à la pathologie du patient, viennent s'ajouter à d'autres obstacles liés à l'équipe soignante : des médecins niant l'existence de la douleur chez les patients, et l'équipe paramédicale insuffisamment formée dans le domaine de la douleur.

Dans cette démarche d'évaluation, la douleur fait partie intégrante de la prise en charge globale du patient en santé mentale. Comme dans toute démarche clinique, l'examen reste primordial et demeure un moment capital [1, 14].

Cette démarche clinique repose sur le principe de concordance entre le siège, l'intensité, le type de douleur, parfois associés ou non à un dommage tissulaire. Mais cette démarche impose des limites chez nos patients : en effet, il faut considérer le phénomène douloureux dans toute sa complexité et l'intégrer au sein de la pathologie psychiatrique.

Ainsi dans la psychose, les perceptions, les sensations, le vécu subjectif de la douleur peuvent être altérés, voire même supprimés [15].

La démarche clinique commence par l'interrogatoire du patient ou de son entourage, en posant des questions simples :

- avez-vous mal maintenant ?
- où ?
- comment ?
- depuis quand ?

Mais le langage du patient peut prendre une expression polymorphe :

- verbal : mots, images, comparaisons, etc. Ainsi chez les psychotiques peuvent se voir des hallucinations tactiles centrées sur les téguments, la peau, les muqueuses avec des sensations : chaleur, ruissellement, vers rampants sous la peau, ou des hallucinations cénesthésiques à type de déplacement ou de distorsion des membres, ou un membre « comme rempli de fourmis » ;

- non verbal : physiologique, comportement du patient.

Le bilan comportemental est important dans ce contexte :

- ce qui se voit : expression faciale, position, mouvements ;
- ce qui s'entend : vocalisation, verbalisation ;
- ce qui se touche : réaction de crispation ;
- ce qui se mesure : fréquence cardiaque, tension artérielle, fréquence respiratoire.

Dans cette démarche clinique, la palpation peut nous aider en plaçant ses mains tour à tour sur toutes les parties du corps et en demandant au patient si ça lui fait mal. Lors de cette pratique, le schéma topographique permet de noter le (ou les) siège(s) de la (ou des) douleur(s) et les irradiations éventuelles.

Une attention particulière doit être prêtée aux troubles de comportements et changements d'habitudes des patients stabilisés sur le plan psychiatrique. Ces troubles du comportement, à type d'apathie ou d'agressivité soit hétéroagressivité ou autoagressivité, peuvent révéler une pathologie organique douloureuse pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ces observations et les informations transmises par l'équipe soignante prennent ici toute leur importance.

Ainsi, l'expression de la douleur est fonction des ressources du patient, de ses capacités cognitives et psychiques, de ses capacités d'interpellation. On doit pouvoir reconnaître le langage de nos patients, le décodifier et accueillir sans préjugé.

Échelles d'évaluation

Les échelles servent à l'analyse de la douleur, avec toutefois des réserves pour l'utilisation de certains de ces outils pour les patients

atteints de pathologie mentale [15, 16]. L'évaluation paraît simple, pourtant les critères d'évaluation utilisés sont le plus souvent influencés par notre propre subjectivité, avec une plus ou moins grande capacité à écouter, à observer, à tolérer les plaintes des patients.

Les buts de l'évaluation de la douleur sont de deux ordres :

- quantitatif : apprécier l'importance, la sévérité ;
- qualitatif : apprécier la contribution respective de chacune des composantes de la douleur.

Il faut avoir à l'esprit qu'il n'existe pas de relation évidente entre l'importance des lésions, l'intensité de la douleur perçue et le retentissement sur le comportement. Les outils d'évaluation sont nombreux, mais il n'existe pas d'échelle d'évaluation spécifique de la douleur en santé mentale. Certains outils peuvent nous servir dans la pratique quotidienne.

Échelles unidimensionnelles pour les patients communicants

Ces échelles permettent une estimation globale du niveau de la douleur. C'est une évaluation quantitative : « combien j'ai mal ». Les échelles les plus répandues sont : l'échelle verbale simple (ÉVS), l'échelle numérique (ÉN) et l'échelle visuelle analogique (ÉVA).

L'ÉVS est fondée sur le choix du qualificatif correspondant à l'intensité de la douleur :

- 0 = douleur absente ;
- 1 = douleur faible ;
- 2 = douleur modérée ;
- 3 = douleur intense ;
- 4 = douleur extrême.

Malgré le peu de sensibilité de l'ÉVS, cette échelle est utile chez nos patients, surtout le schizophrène et le trouble bipolaire, simple d'utilisation par l'équipe soignante et permet une certaine estimation globale de la douleur [16].

L'ÉVA se présente sous forme d'une réglette horizontale de 10 cm de long avec un curseur que le patient déplace en fonction de l'intensité de la douleur. L'ÉVA est très utilisée et c'est une échelle sensible. Chez les patients schizophrènes et bipolaires, l'ÉVA est d'usage limité. En effet, ces patients s'amuse avec le curseur dont la position est peu reproductible. L'autre limite se situe avec les patients ayant des capacités d'attention altérées et des troubles cognitifs. En revanche, cette échelle peut s'utiliser dans le cas des dépressions légères et moyennes [15, 16].

Enfin, l'échelle des six visages (*Faces Pain Scale-Revised* : FPS-R) (fig. 1) est une échelle utilisée en pédiatrie, chez les enfants à partir de 4-6 ans.

Elle semble utile chez les patients atteints de pathologie mentale. Le patient reçoit la consigne de montrer le visage « qui semble avoir aussi mal que lui ». Chez nos patients, il est fortement recommandé de ne pas employer les mots « triste » ou « heureux ». Cette échelle testée chez les patients schizophrènes se révèle très utile et permet de quantifier la douleur.

- Faces Pain Scale

Cette échelle est classiquement utilisée chez l'enfant mais peut permettre une auto-évaluation de la douleur en psychiatrie ; ne pas utiliser le mot triste et heureux.



Fig. 1 – Échelle des six visages.
www.painsourcebook.ca

Les scores obtenus avec ces échelles ont une valeur descriptive pour un patient donné et permettent un suivi. Les scores ne permettent toutefois pas de faire des comparaisons entre les patients.

Il faut retenir qu'en pratique :

- elles ne donnent pas d'informations sur la nature de la plainte douloureuse ;
- elles ne peuvent pas servir à comparer deux patients ;
- elles aident à identifier le patient nécessitant un traitement de la douleur et facilitent le suivi du patient.

Échelles multidimensionnelles pour les patients dyscommunicants : « comment j'ai mal »

Les échelles multidimensionnelles permettent de mesurer les composantes sensori-discriminatives et affectives de la douleur. Ce sont des outils d'hétéro-évaluation et certains de ces outils sont spécifiquement adaptés aux patients âgés dont les capacités d'abstraction sont altérées, qui souffrent de troubles cognitifs, de troubles de

la mémoire ou qui ont des difficultés d'expression. Les plus connues de ces échelles sont : l'Échelle comportementale pour personnes âgées (ÉCPA) et le Doloplus 2. Ces échelles ont été testées chez les patients schizophrènes et se sont révélées non contributives et certains items de ces échelles ont posé un problème de codage.

Évaluation de la douleur adolescent adulte polyhandicapé (ÉDAAP) (fig. 2)

Il s'agit d'une échelle d'évaluation comportementale de la douleur et l'objectif est de sensibiliser le personnel soignant à prendre en compte le symptôme douloureux. L'utilisation de cette échelle, comme toutes les échelles d'hétéro-évaluation, nécessite un apprentissage. La cotation se fait en équipe pluridisciplinaire, soit en binôme : infirmier + aide-soignant(e) ou médecin + psychologue, ou médecin + personnel de rééducation.

Si l'item est inadapté, coter 0. En cas de doute, ne pas hésiter à faire un test thérapeutique antalgique. Comme toute échelle, une réévaluation biquotidienne, si possible, jusqu'à la sédation des douleurs est nécessaire. Il faut éviter de comparer les scores des patients souffrant de pathologies différentes. Il est toutefois à noter que cette échelle cote la douleur et non pas la dépression, la dépendance ou les fonctions cognitives.

Cette échelle semble intéressante et adaptée pour les patients dyscommunicants. Elle comporte douze items répartis en trois sous-groupes :

- retentissement somatique ;
- retentissement psychomoteur ;
- retentissement psychosocial.

Chaque sous-groupe renferme plusieurs items ; chaque item est codé de 0 à 3 ou de 0 à 4 (excepté l'item douleur induite). Le total des items codés est de 44, la douleur peut être affirmée pour un total supérieur à 7.

La prise en compte de la douleur en santé mentale est d'apparition récente et nécessite un changement de mentalité et la mise au rebut des croyances qui perdurent encore, à savoir l'insensibilité à la douleur des psychotiques, voire une analgésie totale. L'évaluation de la douleur est complexe, nécessite une approche multiprofessionnelle et multidisciplinaire. Pour faire reconnaître la douleur en santé mentale, des travaux sont encore nécessaires et la démarche passe bien entendu par la formation du personnel soignant en santé mentale pour la reconnaissance et l'évaluation de la douleur.

Évaluation de la douleur adolescent ou adulte polyhandicapé: EDAAP

RETENTISSEMENT SOMATIQUE		D A T E S			
PLAINTES SOMATIQUES	1. Verbalisation : Expression de la douleur par des mots ou des symboles	0	0	0	0
	Incapable d'accéder au symbole	1	1	1	1
	No se plaint pas	2	2	2	2
	Plaintes diverses sans localisation de la douleur	3	3	3	3
	Plaintes de douleur spontanée	4	4	4	4
POSITIONS ANTALGIQUES AU REPOS	2. Pleurs et/ou cris - Gémissements avec ou sans accès de larmes	0	0	0	0
	Pleurs et/ou cris habituels ou absence habituelle	1	1	1	1
	Pleurs et / ou cris intensifiés	2	2	2	2
	Pleurs et / ou cris provoqués par les manipulations	3	3	3	3
	Pleurs et / ou cris spontanés tout à fait inhabituels	4	4	4	4
IDENTIFICATION DES ZONES DOULOUREUSES	3. Attitude antalgique :	0	0	0	0
	Pas d'attitude antalgique	1	1	1	1
	Recherche d'une position antalgique	2	2	2	2
	Attitude antalgique spontanée	3	3	3	3
	Obnubilé(e) par sa douleur	4	4	4	4
MIMIQUE	4. Zone douloureuse :	0	0	0	0
	Aucune zone douloureuse	1	1	1	1
	Zone douloureuse révélée par la palpation	2	2	2	2
	Zone douloureuse révélée dès l'inspection lors de l'examen	3	3	3	3
	Zone douloureuse désignée de façon spontanée	4	4	4	4
SOMMEIL	5. Mimique douloureuse : Expression du visage traduisant la douleur	0	0	0	0
	Mimique habituelle	1	1	1	1
	Facès inquiet inhabituel	2	2	2	2
	Mimique douloureuse lors des manipulations	3	3	3	3
	Mimique douloureuse spontanée	4	4	4	4
SOMMEIL	6. Troubles du sommeil :	0	0	0	0
	Sommeil habituel (à préciser)	1	1	1	1
	Sommeil agité	2	2	2	2
	Insomnies (troubles de l'endormissement ou réveil nocturne)	3	3	3	3
	Perte totale du cycle nyctéméral (déséquilibre du cycle veille / sommeil)	4	4	4	4

Évaluation douleur adolescent ou adulte polyhandicapé

RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR		D A T E S			
CAPACITE A REAGIR LORS DES SOINS DOULOUREUX	7. Douleur induite : Nommer le type de soin	1	1	1	1
	Réaction d'appréhension	2	2	2	2
	Réaction d'opposition ou de retrait	3	3	3	3
	Etat de prostration	3	3	3	3
TONUS	8. Tonus : Accentuation des troubles du tonus (augmentation de la spasticité, des trémulations, schèmes en hyperextension)	0	0	0	0
	Manifestations habituelles	1	1	1	1
	Raidteur accentuée au repos	2	2	2	2
	Accentuation des troubles lors des manipulations ou gestes potentiellement douloureux	3	3	3	3
	Mêmes signes que 1 et 2 avec mimique douloureuse	4	4	4	4
EXPRESSION DU CORPS	9. Accentuation des mouvements spontanés : (volontaires ou non – coordonnés ou non)	0	0	0	0
	Manifestations habituelles (les nommer)	1	1	1	1
	Recrudescence de mouvements spontanés	2	2	2	2
	Etat d'agitation inhabituel	3	3	3	3
	Mêmes signes que 1 ou 2 avec mimique douloureuse	4	4	4	4
RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL					
COMMUNICATION	10. Capacité à Interagir avec le Soignant : communication verbale ou non verbale	0	0	0	0
	Vue peu relationnelle difficile à évaluer	1	1	1	1
	Bonne communication habituelle	2	2	2	2
	Difficultés pour établir une communication	3	3	3	3
VIE SOCIALE INTERET POUR L'ENVIRONNEMENT	11. Relation au monde	0	0	0	0
	Vue peu relationnelle difficile à évaluer	1	1	1	1
	S'intéresse spontanément à l'environnement	2	2	2	2
	Intérêt faible, doit être sollicité(e)	3	3	3	3
	Désintérêt total pour l'environnement	4	4	4	4
TROUBLES DU COMPORTEMENT	12. Comportement	0	0	0	0
	Comportement habituel – stéréotypies habituelles (les nommer)	1	1	1	1
	Accentuation du comportement de base ou apparition de stéréotypies	2	2	2	2
	Actes d'automutilation	3	3	3	3
TOTAL					

Fig. 2 – Évaluation douleur adolescent ou adulte polyhandicapé (ÉDAAP).
Source : CLUD Hôpital Marin – 64701 Hendaye Cedex.

Conclusion

Évaluer l'intensité, c'est objectiver, rendre visible la douleur et aider à la démarche thérapeutique. L'évaluation d'une douleur ne se résume pas à l'intensité. De très nombreuses variables doivent être considérées : mécanisme de la douleur, niveaux de détresse psychologique, niveaux d'incapacité. Il n'y a pas une mais des douleurs : selon le mécanisme, selon le profil évolutif, l'intensité, l'impact sur les activités quotidiennes.

La douleur en santé mentale est un véritable défi pour les soignants, car l'expression et l'évaluation de la douleur ne sont pas simples, parfois même complexes.

Comment parler de la douleur au moment où l'on souffre ?

Comment transmettre cette douleur en la mettant en mots ?

Comment comprendre le patient douloureux qui reste silencieux ?

La difficulté à décoder le mode d'expression de la douleur chez de tels patients remet en cause la fonction même du soignant et peut conduire à des mécanismes d'évitement, de dénégation, de banalisation de la douleur par les médecins et les psychiatres qui prêteront plus d'attention aux troubles psychiques qu'à un examen physique minutieux.

La dualité psyché et soma en matière de douleur ne permet pas d'exclure l'un ou l'autre dans le processus mais au contraire d'inclure l'un et l'autre dans la démarche médicale.

Références

1. Serrie A, Thurel C (1994) La douleur en pratique quotidienne. Annette, Paris
2. Kraeplin E (1907) Introduction à la psychiatrie clinique. Vigot frères, Paris
3. Bleuler E (1926) Démence précoce ou le groupe des schizophrènes. Centre d'Étude Psychiatrique, Paris
4. Dworkin RH (1994) Pain insensitivity in schizophrenia: a neglected phenomenon and some implications. *Schizophr Bull* 20: 235-48
5. Fishbain D (1982) Pain insensitivity in psychosis. *Ann Emerg Med* 11: 630-2
6. Rosenthal SH, Porter KA, Coffey B (1990) Pain insensitivity in schizophrenia, case report and review of the literature. *Gen Hosp Psychiatr* 12: 319-22
7. Spear FG (1967) Pain in psychiatric patients. *J Psychosom Res* 11: 187-93
8. Buschsbaum MS, Davis GC, Van Kammen D *et al.* (1980) Diagnostic classification and the endorphin hypothesis of schizophrenia: Individual differences and psychopharmacological strategies. In: Baxter C, Melnechuk T (eds) *Perspectives in Schizophrenia Research*. Raven Press, p 177-91
9. Saravane D, Chopineau S (2005) Douleur en santé mentale : difficultés diagnostiques et thérapeutiques. *Santé mentale* 99: 42-7
10. Apter JT (1981) The « silent » acute abdomen in schizophrenia. *J Soc New Jersey* 78: 679-80

11. Bickerstaff LK, Harris SC, Leggett RS, Cheah KC (1998) Pain insensitivity in schizophrenic patients. A surgical dilemma. *Arch Surg*, 123(1): 49-51
12. Sternbach RA, Wall PD, Melzack R (1989) Acute versus chronic pain. In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of pain*. Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 242
13. Vanderkamp H (1970) Clinical anomalies in patients with schizophrenia. *Exp Med Surg* 28: 291-3
14. Queneau P, Ostermann G (2000) *Le médecin, le malade et la douleur*. Masson, Paris
15. Saravane D (2009) Les algies en psychiatrie. *Rev Inf Psychiatr* 85: 341-5
16. Saravane D, Peultier F (2010) Les difficultés de l'évaluation de la douleur en santé mentale. *Soins psychiatrie* 268: 20-2

D. Saravane

La douleur est un phénomène dynamique qui subit l'influence des mécanismes endogènes excitateurs et inhibiteurs. C'est un phénomène complexe et plurifactoriel et par ailleurs subjectif. La perception de la douleur chez des patients atteints de pathologie mentale est altérée et l'insensibilité à la douleur est souvent évoquée [1]. Ces patients présentent déjà des spécificités dans l'évaluation de leur douleur ; ils ressentent la douleur mais n'y réagissent pas de la même façon que la population en général et l'expression de cette douleur se fait dans un langage ou dans un comportement particulier qu'il faut savoir décoder. Leur prise en charge thérapeutique est également nécessaire et, comme tout patient, ils doivent pouvoir bénéficier de toutes les possibilités thérapeutiques pharmacologiques et non pharmacologiques avec certaines précautions nécessaires à la pathologie psychiatrique et des traitements spécifiques.

Mais bien des obstacles persistent dans la prise en charge thérapeutique : la difficulté de l'évaluation avec la non-verbalisation de la douleur associée à des altérations des perceptions et du schéma corporel et, bien souvent, ce sont des patients polymédiqués. L'évaluation de la douleur est nécessaire afin de mettre en place un traitement adéquat. Cette évaluation est indispensable et permet d'analyser les mécanismes de la douleur, soit douleur nociceptive, neuropathique, mixte, idiopathique ou psychogène et de rechercher la (ou les) cause(s) [2]. Cela permet de coter l'intensité et son retentissement sur sa vie quotidienne. Insistons également sur la prise en charge globale de la douleur dans toutes ces dimensions. Ces facteurs influencent grandement le traitement antalgique.

La pharmacopée actuelle nous laisse un choix au niveau des antalgiques et nous devons faire attention aux produits utilisés, aux effets secondaires, aux contre-indications avec le (ou les) traitement(s) de la pathologie psychiatrique, sans oublier les moyens non pharmacologiques

du traitement de la douleur. La stratégie à adopter semble être celle de l'Organisation mondiale de la santé pour la douleur cancéreuse. Elle est simple d'utilisation et permet une utilisation pragmatique dans le cadre de la douleur en santé mentale [3].

Traitement pharmacologique

Antalgiques non opioïdes : palier 1 de l'OMS [4]

Ces antalgiques sont utilisés pour des douleurs d'intensité faible à modérée [5, 6].

Paracétamol

Il existe sous diverses formes : orale, rectale et injectable. Il est métabolisé par le foie sous forme non toxique et ne se lie pas aux protéines plasmatiques, donc pas de risque d'interactions médicamenteuses. Sa propriété est d'être antipyrétique, antalgique et possède une action périphérique et centrale [7].

La dose maximale est de quatre grammes par jour, toutes les quatre à six heures. En cas de surdosage, la toxicité hépatique justifie une précaution d'emploi en cas d'insuffisance hépatique. Les cytolyses hépatiques sont rares et ne se voient qu'avec des doses très importantes, soit de huit à dix grammes en une seule prise selon les auteurs [8].

Acétaminophène (nom utilisé dans les pays anglo-saxons)

Il existe sous diverses formes : orale, rectale. Il est utilisé par tous les groupes d'âge, aux doses recommandées suivantes [9] :

- enfants > 6 mois : 10 à 15 mg par kilo de poids corporel toutes les quatre à six heures, le maximum étant de 65 mg par kilo en vingt-quatre heures ;
- adultes : 325 à 650 mg toutes les quatre à six heures, jusqu'à concurrence de 4 000 mg en vingt-quatre heures.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Le chef de file est l'aspirine. Les AINS sont antipyrétiques, antalgiques, anti-inflammatoires et antiagrégants plaquettaires et sont indiqués dans les douleurs inflammatoires [10]. Ils ont surtout une action périphérique par inhibition de la synthèse des prostaglandines, ainsi qu'une action centrale avec activation du système monoaminergique [11].

Les effets secondaires sont nombreux : épigastralgie, ulcère, saignement digestif, syndrome de Lyell, etc. Ils sont contre-indiqués en cas

d'ulcère, de syndrome hémorragique, d'insuffisance hépatique et/ou rénale, d'antécédent allergique à un AINS et en fin de grossesse. Leur prescription exige donc une vigilance car les interactions sont nombreuses. Leur utilisation est à éviter chez les patients traités par thymorégulateurs, avec une diminution de la filtration glomérulaire et de l'élimination du lithium avec un risque toxique. Pour leur part, les patients sous sulfamides hypoglycémiantes doivent être surveillés car le risque d'hypoglycémie peut survenir, surtout chez les patients psychiatriques ayant une comorbidité organique comme le diabète type II. Il convient également de respecter des précautions d'emploi chez les personnes âgées, lors d'insuffisance rénale ou cardiaque chez l'asthmatique. Enfin, l'association de deux AINS est injustifiée car elle peut conduire à une aggravation des effets secondaires.

Néfopam

Ce produit n'est disponible que par voie injectable. Il n'a pas de propriétés opioïdes, ni d'activité inflammatoire, ni antipyrétique. Il inhibe la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine [12]. Il présente des propriétés atropiniques : sécheresse buccale, tachycardie, vertiges, rétention urinaire. Il doit être utilisé avec beaucoup de prudence chez les malades aux antécédents d'ischémie myocardique et de convulsions. De plus, son association avec les tricycliques diminue le seuil épileptogène [13].

Son utilisation chez les patients atteints de pathologie mentale doit être extrêmement prudente car bon nombre des patients sont sous neuroleptiques et antidépresseurs.

Antalgiques opioïdes faibles : palier 2 de l'OMS

Lorsque la douleur est modérée à intense ou non soulagée par les traitements antalgiques du palier 1, il faut avoir recours aux opioïdes [6, 14]. Selon leur efficacité antalgique, on distingue les opioïdes faibles et les opioïdes forts [15]. Un des mécanismes dans le contrôle de la douleur fait appel aux opioïdes endogènes qui sont les ligands naturels des récepteurs opioïdes : μ , δ , κ . Les opioïdes exogènes se fixent sur les mêmes récepteurs. Les opioïdes ont des particularités pharmacocinétiques qui permettent d'optimiser le choix du produit en fonction de la clinique. Selon leur interaction avec les différents récepteurs, on peut classer les opioïdes en :

- agonistes purs qui activent les récepteurs μ de façon totale, sans effet plafond ;

- agonistes partiels – antagonistes qui activent les récepteurs μ de façon partielle tout en antagonisant les récepteurs κ . Leur efficacité est limitée car il existe un effet plafond ;
- agonistes – antagonistes qui activent de façon partielle les récepteurs κ et antagonisent les récepteurs μ .

Les opioïdes faibles sont utilisés pour le traitement des douleurs modérées. Ils comprennent la codéine, le tramadol et la poudre d'opium. Ces antalgiques sont utilisés seuls ou en association avec des antalgiques de niveau 1 et/ou des coantalgiques [4].

Codéine

Elle est disponible seule ou la plupart du temps associée au paracétamol. Il existe également une forme de dihydrocodéine à libération prolongée sur 12 heures. C'est un agoniste μ . Son action antalgique est liée à sa transformation pour 10 % en morphine par oxydation. Elle peut exposer à un risque addictif en utilisation prolongée. Il faut donc porter une attention particulière aux patients ayant des conduites addictives. La codéine seule existe sous forme de sirop à usage pédiatrique, la dose maximale par jour étant fonction de la spécialité pharmaceutique. La codéine à libération prolongée a une durée d'action de 12 heures et la dose est de 60 mg/12 heures. Finalement, la codéine associée au paracétamol peut conduire à un effet additif. Les doses respectives de codéine et de paracétamol varient selon les présentations et la durée d'action est de 3-4 heures.

Tramadol

C'est un opioïde faible, agoniste μ , et c'est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Il est disponible seul ou souvent associé au paracétamol. Il est métabolisé par le foie et éliminé par le rein. Donc, attention aux patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale. Dans le domaine de la santé mentale, il faut être très prudent quant à son association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), aux antidépresseurs, et aux thymorégulateurs. La prescription de tramadol à des patients sous IMAO ou sous inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou sous thymorégulateurs (lithium, valproate) peut entraîner la survenue d'un syndrome sérotoninergique avec son cortège de signes : tachycardie, tachypnée, tremblements, sudation, hyperthermie, hypertonie musculaire. Malheureusement, on a souvent tendance à négliger ces coprescriptions. Il est à noter que ces associations sont également déconseillées chez les patients à risque de convulsions car les molécules citées abaissent le seuil épileptogène. Les effets indésirables fréquemment rencontrés sont : vertiges, nausées, vomissements, céphalées, somnolence, prurit, hypersudation, sécheresse buccale, constipation en cas de prise prolongée.

Le tramadol seul existe sous deux formes, soit à libération immédiate ou à libération prolongée, et la dose maximale autorisée est de 400 mg par jour. Le tramadol associé au paracétamol a une durée d'action de 4-5 heures.

Antalgiques opioïdes forts : palier 3 de l'OMS [16, 17]

Morphine

Elle constitue le produit de référence des opioïdes forts. Il existe une grande réticence vis-à-vis des opioïdes forts en santé mentale par crainte du risque de dépendance-addiction et de dépression respiratoire [1, 17-19]. Ces risques sont peu fréquents si les bonnes règles d'utilisation et de surveillance sont respectées, comme tout traitement. Cela ne doit pas être un frein à leur prescription en santé mentale quand cela est nécessaire.

Les opioïdes forts sont utilisés dans le traitement des douleurs fortes à sévères rebelles aux traitements de palier 1 et 2. Plusieurs molécules et formes galéniques sont disponibles : morphine à libération immédiate, libération prolongée, sous-cutanée, intraveineuse, transdermique.

La morphine a une action centrale. Ses propriétés antalgiques sont dues à son activation des récepteurs opioïdes μ . Elle a une biodisponibilité par voie orale de 30 %, c'est-à-dire qu'une part importante de la morphine est non absorbée ou détruite avant d'atteindre la circulation générale. Cet effet explique l'adaptation des doses. Son métabolisme est hépatique et son élimination est urinaire sous forme de métabolites pour une partie encore actifs. Il faut être prudent chez les patients insuffisants rénaux et adapter les doses.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : la constipation presque systématique (elle impose un traitement préventif surtout chez les patients sous neuroleptiques), les nausées et vomissements, la sédation (surtout en début du traitement et lors d'ajustement de posologie), les hallucinations et confusions sont rares (elles apparaissent essentiellement chez les sujets âgés et nécessitent une réduction des doses et une surveillance particulière). Ces effets secondaires, bien que fréquents, sont généralement contrôlables.

Les phénomènes de dépendance physique et psychique sont à l'origine de la crainte que fait naître la prescription d'un opioïde. Cette confusion est due à une mauvaise interprétation de la pharmacologie de la morphine et des dérivés opioïdes. La dépendance physique est un syndrome d'abstinence qui survient en cas d'arrêt ou de diminution brutale de la posologie ou de l'administration d'un antagoniste total ou partiel. Il faut impérativement informer le patient du risque qu'il

court en cas d'interruption de son traitement. L'accoutumance est un syndrome psychologique et comportemental caractérisé par la perte de contrôle de l'utilisation du médicament conduisant à une prise compulsive non réglée par la prescription voire poursuivie malgré la prescription de l'arrêt du traitement. Ce comportement est exceptionnellement rencontré chez les patients [14, 18, 20].

Pour les patients atteints de pathologie mentale et nécessitant un traitement opioïde, on recommande l'administration privilégiée par voie orale. L'administration par voie sous-cutanée peut être employée, à titre ponctuel, pour des douleurs induites par des soins : pansements d'escarres, ulcère variqueux, etc. L'administration par voie orale doit être organisée en cas de douleur récurrente ou continue et elle doit couvrir l'ensemble du nycthémère. La règle de prescription pour une morphine à libération immédiate est toutes les quatre heures. Chez un patient recevant régulièrement un opioïde, quelle que soit la voie d'administration, on doit disposer d'entre-doses. Dans les douleurs sévères chez les patients « naïfs », la posologie de départ recommandée est de 60 mg/j per os.

Fentanyl

Il se caractérise par sa grande liposolubilité, ce qui explique son utilisation sous forme transdermique. Il est métabolisé par le foie et l'élimination se fait essentiellement par voie rénale dont 75 % sous forme de métabolites inactifs. Le fentanyl transdermique est habituellement prescrit en relais. Il convient de calculer les besoins en antalgiques morphiniques des 24 heures précédentes puis d'extrapoler les doses de fentanyl recommandées en fonction des doses de morphine orale par jour. Sa forme de dispositif transdermique en fait un médicament de délai d'action long avec délivrance systémique continue et durée d'action prolongée de 72 heures. Il faut remplacer les « patchs » après 72 heures et changer de site à chaque fois. Cependant, une modification de l'état cutané (hyperthermie, irritations, sueurs, etc.) peut augmenter l'absorption du fentanyl sous cette forme.

Étant donné la polymédication fréquente des patients psychiatriques, le risque d'interactions médicamenteuses est important. Il faut se méfier notamment du risque de somnolence par effet sédatif cumulé de psychotropes coprescrits. Néanmoins, ce produit semble intéressant chez les patients psychiatriques utilisant des substances illicites ; en effet, l'absence de pic plasmatique et la forte affinité pour les récepteurs minimisent les interférences d'un traitement de substitution.

Traitements coantalgiques [4]

Ces traitements sont utilisés pour potentialiser l'effet des traitements antalgiques. Ils doivent pouvoir être utilisés en association pour chaque palier de l'OMS.

Corticoïdes

Les corticoïdes possèdent un effet antalgique et anti-inflammatoire et s'avèrent utiles dans les pathologies douloureuses inflammatoires. Les principaux effets indésirables surviennent lors de l'utilisation au long cours. Il faut préconiser en santé mentale un schéma thérapeutique de courte durée avec une dose d'attaque, par voie orale de 0,35 à 1,2 mg/kg de prednisone par exemple.

Myorelaxants

Certaines benzodiazépines, comme le diazépam et le tétrazépam, sont utilisées pour les contractures musculaires. Le thiocolchicoside ou le méphénésine sont également utilisés. Une surveillance particulière s'impose en raison des effets additifs et des risques de somnolence.

Antispasmodiques

Ils sont souvent utilisés dans le traitement symptomatique des manifestations douloureuses des troubles fonctionnels du trouble digestif, des voies biliaires, urinaires ou gynécologiques.

Il faut être vigilant lors de prescription d'un antispasmodique de nature anticholinergique atropinique car en cas de surdosage surviennent des effets indésirables importants à type de sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, tachycardie et rétention urinaire.

Antidépresseurs [21-25]

Ils sont souvent utilisés, dans le cadre des douleurs neuropathiques. Ces douleurs ne sont pas rares et il faut les rechercher [26]. Elles répondent très rarement aux traitements usuels, sauf certaines au tramadol.

Parmi les antidépresseurs, on trouve les antidépresseurs tricycliques et les antidépresseurs mixtes.

Antidépresseurs tricycliques

Ils interviennent dans l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, renforçant par ce biais les voies inhibitrices descendantes. L'effet antalgique est obtenu de manière indépendante de l'effet antidépresseur, pour des doses plus faibles et ce plus rapidement.

Les plus utilisés sont l'amitryptiline, la clomipramine et l'imipramine. Il est conseillé de commencer à faible dose, 10 mg/j, avec une augmentation très progressive, pour obtenir la posologie minimale efficace, qui se situe entre 50 et 75 mg/j.

Les tricycliques entraînent des effets secondaires notables : sédation, vertiges, troubles visuels, prise de poids, trouble du rythme cardiaque, et les effets anticholinergiques qui sont majorés si associés aux neuroleptiques. Leurs contre-indications sont le trouble du rythme cardiaque, le glaucome à angle fermé, l'adénome prostatique, l'ischémie myocardique récente.

Antidépresseurs mixtes

Les antidépresseurs mixtes, tels que la venlafaxine et la duloxétine, semblent avoir un effet antalgique par le même biais d'action que les antidépresseurs tricycliques. La duloxétine a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les neuropathies périphériques douloureuses du diabète. Il est conseillé d'associer un antiémétique en début du traitement en raison des nausées/vomissements possibles.

Antiépileptiques GABAergiques [27, 28]

Ce sont des produits qui sont modulateurs des canaux calciques voltage-dépendants [21] (gabapentine et prégabaline). Il est préconisé de commencer par de faibles doses puis d'augmenter progressivement en fonction de la tolérance et de l'efficacité.

Leurs effets secondaires sont dose-dépendants et sont à type de vertiges, somnolence et prise pondérale.

Autres techniques antalgiques

Ces techniques, telles que l'anesthésie de contact (crème et patch), le mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène (MEOPA), doivent être reconnues en santé mentale. Elles apportent un bénéfice important dans la prise en charge des petites douleurs et dans les douleurs induites par les soins.

Anesthésie de contact (crème et patch EMLA)

Ce produit est très utile, aussi bien en pédopsychiatrie qu'en psychiatrie adulte, pour tous les prélèvements veineux. Il faut toutefois observer le délai d'attente, entre la pose et le prélèvement, de 60 à 90 minutes.

Mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène (MEOPA) [29, 30]

Ce mélange anxiolytique procure une analgésie de surface et a une propriété amnésiante : ses actions sont particulièrement intéressantes

dans la prise en charge de la douleur iatrogène. Les effets indésirables sont rares, mineurs et réversibles en quelques minutes après l'arrêt de l'inhalation : nausées et vomissements peuvent être gênants mais sans incidence clinique (les réflexes laryngés sont conservés), une sédation profonde peut s'observer et est toujours réversible au retrait du masque, des céphalées bénignes sont parfois rapportées.

Les contre-indications sont rares et essentiellement de deux ordres : l'hypertension intracrânienne, le traumatisme crânien non évalué, le pneumothorax, les bulles d'emphysème et l'embolie gazeuse.

Les bénéfices de cette méthode sont indéniables par la rapidité et la réversibilité d'action (l'effet apparaît après trois minutes d'inhalation et disparaît dans les cinq minutes qui suivent son arrêt), la sécurité et la simplicité (vigilance respectée sans dépression respiratoire ni modification hémodynamique).

Cette méthode, le gaz inhalé médical, est intéressante en santé mentale et ses indications sont multiples : pansement, sutures, prélèvements, soins dentaires, soins dermatologiques, soins gynécologiques.

Traitement non pharmacologique [31]

Parallèlement au traitement médicamenteux, on dispose de divers moyens physiques et psychologiques pour une prise en charge optimale et plurimodale en les associant afin d'agir sur tous les mécanismes de la douleur.

Stimulations thermiques

Ces moyens trouvent leur place dans l'arsenal thérapeutique surtout de la douleur chronique.

Froid

Différentes modalités peuvent être utilisées comme les compresses froides, un gant de toilette froid, une vessie de glace, etc. L'effet sur la douleur sera une hypoalgésie au froid. Cette méthode est utilisée pour les douleurs musculaires, dentaires, céphalées, etc.

Les précautions sont à prendre chez les patients présentant des troubles sensitifs, des troubles circulatoires. On évitera l'application chez le patient cardiaque, chez le patient porteur de lésions cutanées à type de brûlures.

Le temps d'application ne devra pas dépasser 10 minutes en continu et 30 minutes en discontinu.

Chaleur

Les différentes modalités utilisées sont soit superficielles (coussin, couverture chauffante) soit profondes (ondes courtes, ultrasons). Les précautions sont à prendre au niveau des os superficiels, sur les zones peu vascularisées, sur les zones anesthésiques, étant donné les risques de brûlures. Les contre-indications sont les œdèmes et les saignements. Il est également à noter que la température la plus efficace se situe autour de 40 °C.

Méthodes kinésithérapeutiques et ergothérapeutiques

Ces méthodes sont essentielles dans de nombreuses douleurs chroniques : lombalgie, syndrome de douleur régionale complexe, etc. Elles apportent une aide dans les douleurs liées à des positions et attitudes vicieuses, des contractures musculaires, des limitations articulaires. La réactivation physique et la rééducation fonctionnelle associées à des orthèses ou une contention d'immobilisation peuvent aider à soulager la douleur.

Thérapie cognitive et comportementale

Cette approche est à proposer dans l'approche psychologique du patient douloureux. L'objectif est d'aider le patient à accroître sa tolérance à la douleur, à mieux l'accepter et à mener des activités aussi normales que possible.

La thérapie cognitive s'appuie sur l'éducation, l'information, les stratégies de *coping*, la réassurance. La thérapie comportementale permet pour sa part la réactivation physique, l'apprentissage de la relaxation et la gestion du stress.

Relaxation

Elle permet de diminuer la douleur en stimulant les structures cérébrales impliquées dans le contrôle supra-segmentaire de la douleur et en diminuant les tensions musculaires. C'est également un moyen de gestion du stress et d'induction du sommeil.

Il existe plusieurs techniques de relaxation : la relaxation progressive de Jacobson (utilise le contraste entre la contraction et la détente d'un muscle), le training autogène de Schultz qui est une méthode d'entraînement à

l'auto-hypnose. Prendre note que cette dernière méthode est à déconseiller en psychiatrie, surtout chez le patient psychotique.

Massages

Il existe de très nombreuses techniques et différentes écoles (tradition occidentale, tradition orientale). Chose certaine, le massage a sa place dans le traitement de la douleur. Le massage court a pour objectif de diminuer le stress et le massage long favorise quant à lui une détente profonde à la fois au niveau du corps et du mental.

Autres techniques [32]

Plusieurs méthodes sont utilisées en santé mentale et semblent apporter un soulagement de la douleur. On citera ici quelques méthodes.

Yoga

Méthode globale de développement, il prend soin du corps et de l'esprit. C'est un traitement adjuvant utile dans le cas de la spasmophilie, et a également des effets sur les troubles du sommeil et sur l'équilibre à la fois physique et mental.

Shiatsu

L'intérêt est la prévention et l'entretien de la santé.

Musique

Elle peut apporter une aide au soulagement de la douleur, par exemple lors d'un soin, par son utilisation comme méthode de distraction.

Conclusion

La qualité d'un système de santé mentale est définie par la prise en compte de l'approche globale du patient, de l'efficacité du traitement proposé mais aussi par le soulagement de la douleur des patients. Mais la prise en compte de la douleur en santé mentale reste difficile, du fait du mythe de l'insensibilité à la douleur chez ces patients. Le personnel soignant rapporte les difficultés à bien identifier les symptômes de la douleur et la confusion entre les signes cliniques de la pathologie

psychiatrique et ceux de la douleur. Ainsi la symptomatologie douloureuse est encore sous-estimée en santé mentale, ce qui résulte en un traitement inadéquat. Cela ne doit en aucun cas empêcher une évaluation et on doit s'efforcer de décoder un langage spécifique ou un trouble du comportement, ce qui permettra une meilleure prise en charge avec un traitement antalgique adapté.

Et pourtant, l'éventail des antalgiques est assez vaste, permettant une prise en charge adéquate de la symptomatologie douloureuse. Les patients en santé mentale doivent pouvoir bénéficier des antalgiques. Néanmoins, il faut reconnaître les spécificités de ces patients vulnérables et/ou dyscommunicants, leur réaction à la douleur, leur traitement multiple, les addictions pour certains d'entre eux. Il faut bien connaître ces spécificités et tenter d'évaluer au mieux un patient douloureux, reconnaître le type de douleur, et ce afin de procéder à un traitement étiologique et symptomatique le plus adapté possible. Cette prise en charge passe par la pluridisciplinarité ainsi que par une démarche synthétique qui aboutit à l'élaboration d'un projet de soins. Le clivage entre soma et psyché favorise une moindre attention à la réalité de la douleur qui risque parfois d'être taxée d'imaginaire. Ce dualisme peut induire des attitudes inappropriées. Abolissant ce cliché, le patient atteint de pathologie mentale souffre avec ses mots et ses comportements, nous nous devons d'en tenir compte et de lui proposer un traitement antalgique, pharmacologique et non pharmacologique, adapté.

Références

1. Saravane D (2009) Les algies en psychiatrie. *Inf Psychiatr* 85: 341-5
2. Perrot S (2005) Douleur aiguë, douleur chronique, soins palliatifs. Med-Line, Paris
3. Dang-Vu B (2011) Douleur et santé mentale: quels traitements ? *Douleur Analg* 24: 138-43
4. Queneau P, Ostermann G (2000) *Le médecin, le malade et la Douleur*. Éditions Masson, Paris
5. Bannwath B, Schmidt J, Queneau P (2001) Antalgiques non morphiniques. Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs. Module 6, Medline Éditions
6. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNLCC) (2002) Standards, options, recommandations (SOR) pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. FNCLCC, Paris
7. Bonnefont J, Courade JP, Alloui A, Eschalié A (2003) Antinociceptive mechanism of action of paracetamol. *Drugs* 3(2): 1-4
8. Monographies relatives aux médicaments (2012) Dictionnaire VIDAL. Vidal, Paris

9. Dart RC, Erdman AR, Olson KR *et al.* (2006) Acetaminophen Poisoning: an Evidence-Based Consensus Guideline for Out-of-Hospital Management. *Clin Toxicol* 44: 1-18
10. McCormack K, Brune K (1991) Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A survey of their analgesic efficacy. *Drugs* 41(4): 533-47
11. Cashman JN (1996) The mechanism of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 52(Suppl 5): 13-23
12. Heel RC, Brogden RN, Pakes GE *et al.* (1980) Nefopam: review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 19: 249-67
13. Pillans PI, Woods DJ (1995) Adverse reactions associated with nefopam. *NZ Med J* 108: 382-4
14. Dubray C, Montastruc JL, Eschalièr A (2001) Antalgiques morphiniques. Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs. Module 6, Med-Line, Paris
15. Noël F, Iourgenko V, Puouille Y, Hanoune J (1994) Approche moléculaire des opiacés. *Med Sci* 10: 1116-26
16. Quigley C (2002) Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD003447
17. Serra E (2009) Douleur, psychiatrie et morphine. *Inf Psychiatr* 85: 329-34
18. Dion D (2003) La dépendance aux opiacés... mythe ou réalité ? *Le Médecin du Québec* 38: 71-4
19. Serra E, Saravane D, De Beauchamp I *et al.* (2007) La douleur en santé mentale : première enquête nationale auprès des PH chefs de service de psychiatrie générale et de pharmacie. *Douleur Analg* 20: 96-101
20. Cherny NI (1997) Opioids analgesics. Comparative features and prescribing guidelines. *Drugs* 51: 713-37
21. Ardid D, Dubray C, Eschalièr A (2001) Antidépresseurs et antiépileptiques à visée antalgique. Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs. Module 6, Med-Line, Paris
22. Binoche T, Martineau C (2001) Guide pratique du traitement des douleurs. Collection Médiguides. Elsevier/Masson, Paris
23. Magni G (1991) The use of antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of the current evidence. *Drugs* 42: 730-42
24. Magni G, Merskey H (1989) Facteurs psychologiques associés à la douleur chronique. *Press Med* 15:770-5
25. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA *et al.* (1996) A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 68: 212-27
26. Bruxelles J (2007) Épidémiologie des douleurs neuropathiques. Résultats de l'étude observationnelle de la SFETD. *Douleurs* 8: 37-8
27. Gilron I, Bailey JM, Holden T *et al.* (2009) Nortriptyline and gabapentine, alone and in combination for neuropathic pain: a double blind, randomized, controlled crossover trial. *Lancet* 374: 1252-61
28. Swerdlow M (1984) Anticonvulsivant drugs and chronic pain. *Clin Neuropharmacol* 7: 51-82
29. Pellat JM, Hodaj H, Kaddour A *et al.* (2004) Le MEOPA, mélange équimolaire oxygène et protoxyde d'azote dans le traitement de la douleur. *Douleurs* 5: 275-81
30. Collado V, Nicolas E, Faulks D *et al.* (2007) A review of the safety of 50 % Nitrous Oxide/Oxygen in conscious sedation. *Expert Opin Drug Saf* 6: 559-71

31. Bruxelles J (2001) Thérapeutiques non médicamenteuses. Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs. Module 6, Med-Line, Paris
32. Thibault-Wanquet P, Célestin-Lhopiteau I (2006) Guide des pratiques psychocorporelles. Masson, Paris