

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par Sophie LAURENS

Présentée et soutenue publiquement le 27 mai 2013

**Antalgiques de palier III chez la personne âgée
et analyse observationnelle de leurs prescriptions
dans le cadre du protocole Devantage**

Président : Madame Françoise BALLEREAU,
Professeur de Pharmacie clinique et de Santé publique

Membres du jury : Monsieur Gilles BERRUT,
Professeur de Médecine interne et de Gériatrie
Madame Laure DE DECKER, Praticien hospitalier
Madame Catherine CHESNEAU, Pharmacien d'Officine

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	2
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES ABREVIATIONS	9
PREAMBULE	10
PARTIE 1 – ETAT DE LA LITTERATURE	12
1. La douleur du sujet âgé	12
1.1. Age et vieillissement	12
1.2. La douleur et ses définitions.....	13
1.3. Les différentes classifications de la douleur	15
1.3.1. Selon la durée d'évolution.....	15
1.3.2. Selon le mécanisme physiopathologique.....	16
1.4. Epidémiologie de la douleur chez la personne âgée en France.....	19
1.4.1. Prévalence des douleurs chroniques chez le sujet âgé, en France	19
1.4.2. Prévalence des douleurs aiguës chez le sujet âgé, en France	21
1.4.3. Aspect particulier de la plainte d'une sensation douloureuse chez la personne âgée	21
1.4.4. Etiologies des douleurs persistantes chez la personne âgée	22
1.4.5. Intensité de la douleur chez la personne âgée.....	23
1.4.6. Particularités du sujet âgé douloureux, présentant des troubles cognitifs	23
1.4.7. Douleur et antalgiques chez la personne âgée	24
1.5. Physiopathologie de la douleur chez la personne âgée	25
1.5.1. Genèse du message douloureux.....	25
1.5.2. Substances algogènes : une complexité pharmacologique	26
1.5.3. Transmission de la douleur : de la périphérique à la moelle épinière	28
1.5.4. Les voies ascendantes de la douleur	31
1.5.5. Intégration corticale de la douleur : du thalamus au cortex.....	32
1.5.6. Modulation des messages nociceptifs.....	33
1.5.7. Changements neurophysiologiques et physiopathologiques liés à l'âge.....	37
1.6. Evaluation de la douleur chez la personne âgée.....	38
1.6.1. Les difficultés d'évaluation	40
1.6.2. Echelles d'auto-évaluation	40
1.6.3. Echelles d'hétéro-évaluation ou échelles comportementales :	44
1.6.4. Les limites de ces outils d'évaluation	45
1.7. Conséquences de la douleur chez la personne âgée	49
1.7.1. Pour le patient	50
1.7.2. Pour l'entourage et les soignants.....	51

2.	Le traitement de la douleur par les antalgiques de palier III.....	52
2.1.	Recommandations thérapeutiques des antalgiques de palier III dans la lutte contre la douleur.....	52
2.2.	Pharmacologie fondamentale des antalgiques de palier III.....	53
2.2.1.	Mécanisme d'action.....	53
2.2.2.	Pharmacodynamie	59
2.2.3.	Pharmacocinétique.....	65
2.3.	Pharmacologie clinique des médicaments opioïdes	68
2.3.1.	Indications	68
2.3.2.	Contre-indications	68
2.3.3.	Effets indésirables.....	70
2.3.4.	Précautions d'emploi	71
2.3.6.	Interactions médicamenteuses	75
2.3.7.	Choix de la voie d'administration	77
2.3.8.	Titration morphinique.....	82
2.4.	Particularités des antalgiques opioïdes disponibles en France.....	83
2.4.1.	Morphine	84
2.4.2.	Fentanyl	85
2.4.3.	Hydromorphone.....	86
2.4.4.	Oxycodone.....	87
2.4.5.	Agonistes partiels : Buprénorphine et Nalbuphine.....	88
2.4.6.	Opioïdes à éviter chez la personne âgée.....	89
3.	Difficultés dans la prise en charge de la douleur chez le sujet âgé	93
3.1.	Spécificités de la prise en charge antalgique chez la personne âgée.....	93
3.1.1.	Modifications des données pharmacocinétiques	93
3.1.2.	Modifications des données pharmacodynamiques	97
3.2.	Raisons de la sous-utilisation des opioïdes chez la personne âgée	97
3.2.1.	Effets indésirables.....	97
3.2.2.	Opiophobie	98
3.2.3.	Tolérance	98
3.2.4.	Dépendance	99
3.2.5.	Polymédication	100
3.2.6.	Evaluation difficile de la douleur	101
3.2.7.	Utilisation inadaptée	101
3.3.	Vers une utilisation adéquate des morphiniques	102
3.3.1.	Promotion du contrôle de la douleur	102
3.3.2.	Education pour réduire l'opiophobie.....	102
3.3.3.	Prescription rationnelle d'opioïdes.....	103
3.3.4.	Recours à des alternatives d'administration.....	103
3.4.	La rotation des opioïdes : une solution à leur sous-utilisation	103
3.4.1.	Objectifs.....	103
3.4.2.	Les conditions de mise en place de la rotation opioïde	104
3.4.3.	Les bases pharmacologiques de la rotation	105
3.4.4.	La rotation des opioïdes en pratique.....	106
3.4.5.	Une alternative efficace	111

PARTIE 2 - ETUDE DEVANTAGE : PROTOCOLE 112

1.	Objectifs et critères de jugement	112
1.1.	Objectif et critère d'évaluation principal	112
1.1.1.	Objectif principal	112
1.1.2.	Critère d'évaluation principal.....	112
1.2.	Objectifs et critères d'évaluation secondaires.....	112
1.2.1.	Objectif(s) secondaire(s).....	112
1.2.2.	Critère(s) d'évaluation secondaire(s)	112
2.	Population étudiée	113
2.1.	Description de la population	113
2.2.	Critères d'inclusion	113
2.3.	Critères d'exclusion	113
3.	Déroulement de la recherche	114
3.1.	Méthodologie générale de la recherche.....	114
3.2.	Techniques d'études et d'analyses	114
3.3.	Calendrier de l'étude.....	115
3.4.	Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche	116
4.	Data management et statistiques	116
4.1.	Recueil et traitement des données de l'étude	116
4.1.1.	Recueil des données.....	116
4.1.2.	Codage des données.....	117
4.1.3.	Traitement des données	117
4.1.4.	Archivages des données.....	117
4.2.	Statistiques	118
4.2.1.	Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues	118
4.2.2.	Justification statistique du nombre d'inclusion.....	118
4.2.3.	Degré de signification statistique prévu	119
4.2.4.	Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides	119
4.2.5.	Choix des personnes à inclure dans les analyses	119
4.3.	Sécurité.....	119
4.4.	Aspects administratifs et réglementaires.....	119
4.4.1.	Droit d'accès aux données et documents source.....	119
4.4.2.	Données informatisées et soumission à la CNIL.....	119
4.4.3.	Monitoring de l'essai	120
4.4.4.	Considérations éthiques.....	120
4.4.5.	Règles relatives à la publication	120

PARTIE 3 - ETUDE DEVANTAGE : RESULTATS..... 121

1.	Description de la population lors de la période d'inclusion	121
1.1.	Caractéristiques socio-démographiques des patients :	121
1.2.	Evaluation clinique initiale du patient :	121
1.2.1.	Examen clinique	121
1.2.2.	Bilan biologique	125
1.3.	Evaluation cognitive initiale du patient.....	126
1.4.	Evaluation initiale de la douleur.....	126
1.5.	Antécédents médicaux.....	130

1.6.	Traitements antalgiques de référence	131
2.	Suivi : évolution de la douleur et devenir des traitements antalgiques	133
2.1.	Evolution des Echelles Verbales Simples lors de la période de suivi	133
2.2.	Devenir des traitements antalgiques	134
3.	Réponses aux critères de jugement	138
3.1.	Analyse quantitative : réponse au critère d'évaluation principal	138
3.2.	Analyse qualitative : réponse aux critères d'évaluation secondaires	138
3.2.1.	Changements de palier	138
3.2.2.	Changements d'antalgiques au sein d'un même palier	138
3.2.3.	Prévalence des arrêts de traitement antalgique	138
3.2.4.	Délai de survenue du premier changement de prescription après la sortie d'hospitalisation	139
3.2.5.	Identification des facteurs associés aux changements de prescription	139
3.2.6.	Identité de l'initiateur et du prescripteur du changement	141
PARTIE 4 - DISCUSSION		142
1.	Forces de l'étude Devantage	142
1.1.	Représentativité de la population étudiée	142
1.2.	Une étude originale	142
1.3.	Des paramètres évalués fiables	143
2.	Limites de l'étude Devantage	143
2.1.	La gériatrie : une population particulière	143
2.2.	Les limites internes à l'étude	144
2.3.	Un parcours de soins coordonné insuffisant	144
3.	Conformité des prescriptions d'antalgiques aux recommandations de bonnes pratiques 145	
4.	Devenir des prescriptions d'antalgiques chez la personne âgée	145
4.1.	Changements de prescription d'antalgiques de palier III	145
4.2.	Facteurs associés aux changements	146
4.2.1.	Facteurs socio-démographiques	146
4.2.2.	Cognition	147
4.2.3.	Antécédents médicaux	147
4.2.4.	Score de l'EVS	148
4.2.6.	Relation médecin traitant / personne âgée	149
4.3.	Apports des changements	149
CONCLUSION		150
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		151

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Evolution de la population par groupe d'âge, France [INSEE].	13
Tableau 2 : Classification des opioïdes forts en fonction de leurs origines, propriétés et activités [Beaulieu, P., 2005].	55
Tableau 3 : Sélectivité des opioïdes de palier III pour leurs récepteurs [Beaulieu P., 2005]...	56
Tableau 4 : Propriétés pharmacodynamiques des opioïdes en fonction des sous types de récepteurs [Beaulieu P., 2005].	59
Tableau 5 : Bilan avant et après instauration d'un traitement par opioïdes [Verlhac B., 2008].	74
Tableau 6 : Echelle de sédation de l'OMS.	75
Tableau 7 : Echelle de fréquence respiratoire.	75
Tableau 8 : Agonistes opioïdes (1/2) [Dictionnaire Vidal, 2010], [Beaulieu P., 2005].	91
Tableau 9 : Agonistes opioïdes (2/2) [Dictionnaire Vidal, 2010], [Beaulieu P., 2005].	92
Tableau 10 : Equi-analgésie des différentes formes galéniques de morphine [SFETD, 2011].	110
Tableau 11: Equi-analgésie des différents opioïdes en fonction de la morphine per os [SFETD, 2011].	110
Tableau 12 : Valeurs pathologiques des paramètres biologiques.	125
Tableau 13 : Antécédents médicaux douloureux (N = 30).	130
Tableau 14 : Comparaison des changements de prescription en fonction de la situation sociale	139
Tableau 15 : Comparaison des changements de prescription en fonction de la cognition (N = 29).	139
Tableau 16 : Comparaison des fréquences de changements de prescription en fonction des antécédents médicaux douloureux (1/2) (N = 30).	140
Tableau 17 : Comparaison des fréquences de changements de prescription en fonction des antécédents médicaux douloureux (2/2) (N = 30).	140
Tableau 18 : Relation entre EVS et changements de prescription d'antalgiques (N = 55).	141

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence des douleurs chroniques en fonction de l'âge chez les hommes et chez les femmes : moyennes réalisées dans 10 pays développés [Tsang A. et al., 2008].....	21
Figure 2 : Les principaux nocicepteurs cutanés [Rostaing-Rigattieri S. et Bonnet F., 2009]..	26
Figure 3 : Hyperalgésie secondaire [Marchand S., 2009]	30
Figure 4 : Voies afférentes spino-thalamiques [Marchand S., 2009].....	32
Figure 5 : Théorie de la porte médullaire [Marchand S., 2009].....	35
Figure 6 : Echelle visuelle analogique [ANAES, 1999]	41
Figure 7 : Echelle Verbale Simple [ANAES, 1999]	41
Figure 8 : Echelle numérique [ANAES, 1999]	42
Figure 9 : Questionnaire Douleur Saint Antoine [Marchand S., 2009].....	43
Figure 10 : Echelle Doloplus 2 [ANAES, 2010].....	46
Figure 11 : Echelle Comportementale d'évaluation de la douleur pour la personne âgée non communicante (ECPA) [ANAES, 2010].	47
Figure 12 : Principales interférences d'une douleur modérée ou sévère sur la vie quotidienne [Brown ST. et al., 2011].....	51
Figure 13 : Echelle de prescription analgésique à trois paliers de l'OMS.	52
Figure 14 : Structure de la morphine et des opioïdes de palier III, dérivés de la morphine [Beaulieu P., 2005].....	54
Figure 15 : Mécanisme d'action intracellulaire des opioïdes [Beaulieu P., 2005]	57
Figure 16 : Sites d'action des opioïdes au niveau central [Beaulieu P., 2005].....	58
Figure 17 : Métabolisation de la morphine	68
Figure 18 : Formule de Cockcroft et Gault	96
Figure 19 : Formule du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)	96
Figure 20 : Recommandations du choix de la molécule d'opioïde [Courilleau Le Neen L., 2006].....	109
Figure 21: Répartition des Indices de Masse Corporelle (IMC) des patients.	122
Figure 22 : Répartition des Mini Mental State Examinations (MMSE) des patients (N = 29).	126
Figure 23 : Distribution des scores des EVS au cours de la période d'inclusion (N = 30)...	127
Figure 24 : EVS moyen femme / homme (N = 30).	127
Figure 25 : EVS moyen en fonction de la situation sociale et du lieu d'habitation (N = 30). ..	128
Figure 26 : Incidence de l'IMC et de l'alimentation sur le score moyen de l'EVS (N = 30)..	129

Figure 27 : Incidence du GDS sur le score moyen de l'EVS moyen (N = 30).....	129
Figure 28 : Répartition du score de l'EVS moyen en fonction des MMSE (N = 29).....	130
Figure 29 : Répartition des paliers antalgiques en fonction des scores de l'EVS (N = 29)....	131
Figure 30 : Répartition des traitements antalgiques à la période d'inclusion (N = 29).	132
Figure 31 : Etat des différents scores de l'EVS du jour d'inclusion J0 à S4.....	133
Figure 32 : Types de changements en fonction de la période de suivi.....	134
Figure 33 : Relation entre les changements de prescription d'antalgiques et l'intensité de la plainte douloureuse.	135
Figure 34 : Changements d'antalgiques en fonction de la variation de l'EVS.	136
Figure 35 : Initiateurs et prescripteurs des changements de prescription d'antalgiques.....	136
Figure 36 : Délai de survenue du premier changement de prescription après la sortie d'hospitalisation (N = 23).	137

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AGS : American Geriatrics Society

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé

CCK : Cholécystokinines

CGRP : Calcitonin Gene Related Factor

ECS : Echelle Comportementale Simplifiée

EN : Echelle Numérique

EVA : Echelle Visuelle Analogique

EVS : Echelle Verbale Simple

HAS : Haute Autorité de Santé

IASP : International Association for the Study of Pain

INED : Institut National d'Etudes Démographiques

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

LP : Libération Prolongée

MPQ : McGill Pain Questionnaire

NMDA : N-methyl-D-aspartate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Résumé Caractéristiques du produit

SNC : Système Nerveux Central

TENS : Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

TNF : Tumor Necrosis Factor

WHO : World Health Organization

WMHS : World Mental Health Surveys

PREAMBULE

La reconnaissance de la douleur dans la prise en charge du patient a longtemps été sous-estimée en France. Ce n'est que dans les années 1980, que les politiques et l'ensemble du corps médical ont pris conscience de l'inadéquation entre les besoins et les solutions apportées au patient face à sa douleur. Des plans de lutte contre la douleur sont par la suite instaurés à partir de 1998. La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé oblige systématiquement tout professionnel de santé à prévenir, évaluer et traiter la douleur. L'évaluation de la douleur est ainsi considérée depuis plusieurs années comme un indicateur de qualité des soins. La prise en charge de la douleur devient alors pleinement une priorité de santé publique.

La notion de douleur présente une ambivalence : d'une part elle est essentielle à la survie mais peut, d'autre part, devenir invalidante lorsqu'elle est non contrôlée. Toute prise en charge efficace d'un syndrome douloureux nécessite au préalable de le détecter, d'évaluer son intensité et son retentissement, de le traiter et d'en rechercher la cause. Mais cette démarche logique n'est pas aisée à entreprendre chez la personne âgée. En effet, avec l'âge s'intriquent les effets du vieillissement, des pathologies souvent multiples ainsi que des difficultés psychosociales et fonctionnelles. La spécificité de la douleur chez la personne âgée n'a ainsi été intégrée véritablement qu'en 2006 dans le plan national de lutte contre la douleur dont un des objectifs principaux est d'améliorer la prise en charge des populations vulnérables.

La prise en charge médicamenteuse de la douleur est graduelle. Chaque antalgique est classé en trois paliers parallèlement aux niveaux d'intensité douloureuse. Les analgésiques opioïdes du palier III de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sont recommandés lorsque l'arsenal thérapeutique des paliers I et II est insuffisant.

Utilisés depuis des millénaires, les opioïdes, de part leurs propriétés analgésiques puissantes et leur efficacité remarquable, restent le traitement standard de la douleur modérée à sévère, en utilisation aiguë ou chronique. Les effets de l'opium sont connus probablement depuis plus de 5 000 ans avant J.C., l'époque à laquelle les Sumériens cultivaient le pavot pour en extraire l'opium à des fins religieuses et médicales. Il a fallu attendre 1804 où un chimiste français, Armand Seguin, isole un alcaloïde de l'opium ; et 1817 pour la publication par Sertürner de

l'extraction du principe actif de l'opium qu'il baptisa morphine, issu du grec Morphée, divinité du sommeil et des rêves [Beaulieu P. 2005]. Tous les médicaments qualifiés d'analgésiques opioïdes incluent non seulement les alcaloïdes naturels, semi-synthétiques mais aussi synthétiques de l'opium.

Les opioïdes agissent à tous les niveaux des voies de la douleur et interagissent également avec de nombreux autres systèmes ainsi qu'avec des neuropeptides afin de moduler le message nociceptif. Les effets secondaires associés à leur utilisation, restent toutefois majeurs et posent problème aux prescripteurs et aux patients. Actuellement, dans notre société, il persiste une certaine réticence à l'utilisation des morphiniques chez les personnes âgées malgré de nombreuses solutions pour pallier à ces désagréments.

C'est pourquoi, dans le cadre d'une démarche d'amélioration de la prise en charge de la douleur et par conséquent de la qualité de vie du sujet âgé, il est aujourd'hui nécessaire d'évaluer le devenir des prescriptions d'antalgiques de palier III chez les personnes âgées en court séjour de gériatrie.

C'est dans ce cadre que ce travail de recherche clinique, baptisé protocole DEVANTAGE a été réalisé et coordonné au sein de l'Unité Investigation Clinique du CHU de Nantes.

PARTIE 1 – ETAT DE LA LITTERATURE

1. La douleur du sujet âgé

1.1. Age et vieillissement

1.1.1. La vieillesse

Le vieillissement biologique est un phénomène complexe, multifactoriel et inévitable qui débute dès la naissance et s'accroît vers l'âge de 30 ans. Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques, lents et progressifs, qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme, augmentant ainsi la vulnérabilité de l'individu. Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. Bien qu'il soit universel, le vieillissement est caractérisé par une hétérogénéité très marquée, à la fois au sein d'un même individu et entre individus.

La notion de personne âgée est un concept fluctuant en fonction du contexte. Cependant, en pratique, l'organisation mondiale de la santé a fixé arbitrairement la frontière entre âge adulte et vieillesse à 65 ans pour les pays développés [Collège national des enseignements en gériatrie, 2000].

1.1.2. Epidémiologie du vieillissement en France

L'institut national d'études démographiques de Paris (INED) évalue le vieillissement démographique comme la proportion de personnes âgées de 60 ans ou plus.

Le dernier recensement de la population française, établi au 1^{er} janvier 2012, confirme l'augmentation très nette de la proportion des personnes âgées, observée depuis plusieurs années déjà. En effet, le nombre de personnes de 60 ans ou plus a vu son effectif augmenté de 22,6 % en dix ans. Ainsi, au 1^{er} janvier 2012, 23,4 % des français soit plus de 14,8 millions de personnes ont 60 ans ou plus, 9 % ont 75 ans ou plus (soit plus de 5,7 millions) et 2,7 % ont atteint au moins l'âge de 85 ans (soit plus de 1,7 million) [INSEE, bilan démographique 2011].

Les projections démographiques de 2060, basées sur les données du recensement 2007, estiment environ qu'une personne sur trois aura plus de 60 ans (soit 23,6 millions). Ainsi, en 2060, le nombre de personnes de 60 ans ou plus aura augmenté de 8,7 %, par rapport à 2012,

soit une hausse de près de 9 millions de personnes [INSEE, projection de population 2007-2060].

Ces projections, établies par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), suivent, entre 2007 et 2060, deux profils d'évolution de la proportion de personnes âgées de 60 ans ou plus. Jusqu'en 2035, le rapport personne âgée sur population totale augmentera fortement. Cet accroissement correspond aux générations du baby-boom atteignant l'âge de 60 ans. Après 2035, la part des 60 ans ou plus, progressera plus modérément. En effet, alors que 23,4 % de la population française est âgé de 60 ans ou plus en 2012, cette proportion sera de 30,7 % en 2035 et de 32,1% en 2060.

L'allongement de la durée de vie ne fait qu'accroître l'ampleur du vieillissement. En effet, l'espérance de vie, en 2011, pour les hommes est de 82,5 années contre 87,3 années pour les femmes, ce qui représente plus d'un an et demi de gain de durée de vie en l'espace de 10 ans [INSEE, Evolution de l'espérance de vie à divers âges, 2011].

Année	Population au 1 ^{er} janvier (en millions)	Moins de 20 ans (%)	20-59 ans (%)	60 – 74 ans (%)	75 ans ou plus (%)
2002	61,4	25,6	54,1	12,8	7,5
2012	65,3	24,5	52,1	14,4	9,0
2035	69,7	22,6	46,7	17,1	13,6
2060	73,6	22,1	45,8	15,9	16,2

Tableau 1 : Evolution de la population par groupe d'âge, France [INSEE].

1.2. La douleur et ses définitions

1.2.1. *La douleur et ses composantes pluridimensionnelles*

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'International Association for the Study of Pain (IASP), la douleur se définit comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes évoquant une telle lésion » [IASP, 1979]. Cette définition illustre parfaitement le caractère pluridimensionnel de la notion de douleur.

La perception douloureuse est constituée, comme le suggère la définition, d'une composante sensorielle, émotionnelle, cognitive et comportementale.

La composante sensorielle correspond à la capacité d'un individu à analyser la nature, la localisation, l'intensité et la durée du stimulus nociceptif. Comme dans d'autres systèmes sensoriels, le décodage du message nociceptif n'est pas strictement proportionnel au stimulus et varie beaucoup selon les individus, voire chez un même individu selon les contextes.

La notion d'expérience émotionnelle, quant à elle, affecte toute perception douloureuse d'une tonalité désagréable, agressive, pénible ou difficilement supportable. La douleur impose un traitement symptomatique, de part cet impact sur l'individu.

Le concept de cognition rentre aussi en jeu dans la notion de douleur, car il est susceptible d'influencer à la fois la sensation et la perception douloureuse ainsi que les réactions comportementales que la douleur induit.

Le comportement du patient est le dernier facteur impliqué dans la définition de la douleur. Celui-ci englobe les manifestations verbales et non-verbales observables chez un patient douloureux. Ces constatations comportementales peuvent apparaître comme réactionnelles à une douleur perçue et proportionnelles à l'importance de celle-ci. Cette dernière composante comportementale est régie par des facteurs socio-économiques, culturels, ethniques et religieux.

Tous ces éléments composites justifient la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire de la douleur. Et, par conséquent, toute personne ressentant une sensation douloureuse quelque soit sa manifestation, doit être prise en charge pour tenter de soulager ses symptômes, diminuer sa souffrance et ainsi favoriser son autonomie et son confort.

1.2.2. Cognition et douleur

La cognition se définit comme le processus par lequel un organisme acquiert la connaissance des événements et des objets de son environnement. Ce terme regroupe l'ensemble des processus mentaux relatifs à la connaissance : perception, mémorisation, raisonnement, résolution des problèmes...

Il est important de souligner que la douleur est toujours une manifestation subjective, construite par les apprentissages antérieurs et les motivations actuelles.

La douleur est responsable de trois types de perturbations cognitives : attentionnelles, mnésiques et émotionnelles.

La douleur a un accès automatique à la conscience de par sa mise en œuvre de réponses adaptatives comportementales. De ce fait, la douleur consomme une partie des ressources

attentionnelles disponibles d'un sujet et agit comme un facteur interférant sur la réalisation simultanée d'une autre tâche cognitive. Ainsi, plus la douleur est de forte intensité, plus les performances attentionnelles sont significativement déficitaires. Les difficultés attentionnelles conduisent, entre autres, à des troubles mnésiques. De plus, la douleur chronique est associée à un déficit cognitif pouvant se répercuter dans la vie quotidienne surtout dans des situations émotionnelles [Moroni C., 2013].

Il existe différents aspects cognitifs de la douleur :

- * la somatognosie (conscience de la structure de son corps, connaissance des différentes parties et de leurs relations),
- * la nociceptognosie (faculté de reconnaître la sensation douloureuse),
- * la nosognosie (connaissance de sa pathologie par l'individu),
- * l'apprentissage de la sensation douloureuse et sa mémorisation.

Plusieurs études ont révélé la présence d'une altération de la sensation et de l'expression de la douleur chez des patients atteints de syndrome démentiels. Ainsi, dans le cadre de la maladie d'Alzheimer en particulier, l'anosognosie fait partie des trois signes cardinaux de la maladie avec l'aphasie (troubles du langage) et l'apraxie (altérations des gestes). Des travaux récents montrent que les patients ayant une maladie d'Alzheimer ont une plainte douloureuse qui est moindre que celle observée par les proches [Jensen-Dahm C. et al., 2012]. Cette altération de la perception douloureuse apparaît dès les premiers stades de la maladie et a ainsi été observé chez les patients présentant un déficit léger, par comparaison à des sujets âgés sains [Kruger TM. et al., 2012].

1.3. Les différentes classifications de la douleur

Il n'existe pas une mais des douleurs, que l'on peut classer selon leur durée d'évolution, le type de pathologie responsable de celle-ci et leur mécanisme physiopathologique.

1.3.1. Selon la durée d'évolution

1.3.1.1. Douleur aigüe

Pour être qualifiée d'aigüe, une douleur doit durer depuis moins de 30 jours. La douleur aigüe joue un rôle protecteur et d'alarme, utile pour l'intégrité physique de l'organisme. Elle est transitoire et cède rapidement. Son étiologie est le plus souvent unifactorielle. Par conséquent, la prise en compte de la douleur aigüe est essentielle pour orienter le professionnel de santé dans la détermination de l'étiologie de la pathologie.

1.3.1.2. Douleur chronique

La douleur chronique est définie par le guide pratique de l'anesthésie pour la gestion de la douleur chronique comme une « douleur épisodique ou persistante d'une durée ou intensité qui affecte négativement les fonctions ou le bien-être du patient ». En pratique, une douleur chronique est une douleur quotidienne qui évolue et persiste pendant plus de trois à six mois [IASP, 1979]. Elle devient une pathologie à part entière, auto-entretenu, qui va retentir sur la qualité de vie de l'individu. Elle perd son caractère utile et sa finalité biologique se révèle être destructrice. Son mécanisme générateur est plurifactoriel.

1.3.2. Selon le mécanisme physiopathologique

1.3.2.1. Douleur fonctionnelle, par excès de nociception ou nociceptive

L'excès de stimulation nociceptive est le mécanisme le plus couramment rencontré dans la majorité des douleurs aiguës (traumatiques, infectieuses, dégénératives...). Les douleurs nociceptives sont généralement transitoires et font suite à une stimulation nociceptive qui peut-être thermique, mécanique ou chimique. Notons que certaines stimulations nociceptives demeurent et deviennent chroniques dans des pathologies lésionnelles persistantes (rhumatismes, cancers,...).

La douleur neurogène fonctionnelle s'explique par un dysfonctionnement du système nerveux central. Celui-ci active les systèmes excitateurs, potentialisant ainsi la douleur, ou bloque les systèmes endogènes de contrôle de la douleur. Il en résulte une stimulation excessive des récepteurs périphériques qui entraîne une douleur intense liée à des phénomènes mécaniques, inflammatoires, thermiques ou chimiques. Cette sensation douloureuse, par excès de nociception, est continue ou intermittente et varie en intensité. La douleur fonctionnelle est spontanée, diffuse et profonde [Beaulieu P., 2005].

Il est important de différencier la douleur nociceptive d'origine somatique et viscérale. Cette distinction notamment nous permet d'éviter l'utilisation des opioïdes dans certaines douleurs viscérales à cause des effets secondaires associés [Beaulieu P., 2005].

La douleur somatique provient de la peau, des muscles ou des articulations. Elle peut être superficielle ou profonde. La douleur somatique superficielle est aiguë et à type de brûlure. Issue de l'épiderme ou des muqueuses, elle tend à être brève. La douleur somatique profonde, quant à elle, est brûlante et persistante. Elle résulte de la stimulation de nocicepteurs situés dans les couches profondes de la peau, les muscles ou dans les articulations. La douleur somatique profonde est plus diffuse, dure plus longtemps que la douleur superficielle. De plus, elle indique toujours une destruction tissulaire [Marieb EN., 2005].

La douleur viscérale provient de la stimulation des récepteurs situés dans les organes des cavités thoracique et abdominale. Il s'agit d'une douleur sourde, brûlante, mal localisée, constante ou crampiforme. Elle est déclenchée principalement par un étirement extrême des tissus, une ischémie, des substances chimiques irritantes et des spasmes musculaires [Marieb EN., 2005].

1.3.2.2. Douleur neurogène ou neurologique

La douleur neuropathique provient directement d'une atteinte du système nerveux par interruption des voies nociceptives et ne résulte aucunement de lésions tissulaires. La douleur neurogène est permanente, spontanée à type de décharge électrique ou de coup de couteau avec des moments paroxystiques et des troubles de la sensibilité tactile, auxquels s'associent des dysesthésies (picotements, fourmillements,...). Elle est une cause fréquente de douleur chronique.

Ces douleurs neuropathiques peuvent être dues à des infections, des troubles métaboliques (diabète, alcoolisme), des toxiques ou des compressions nerveuses (hernie discale, syndrome du canal carpien, envahissement tumoral...). Leur origine est périphérique (lésion ou compression d'un nerf) et/ou centrale.

✓ les neuropathies périphériques regroupent :

* Les polyneuropathies sont des atteintes des petites fibres nerveuses peu ou pas myélinisées (polyneuropathie diabétique, alcoolique, infectieuse, iatrogène, génétique, immunologique...).

* Les mononeuropathies, quant à elles, sont des pathologies mécaniques traumatiques ou compressives (syndrome canalaire,...) atteignant un tronc nerveux. Parfois, il s'agit d'une atteinte vasculaire avec ischémie du tronc nerveux (athérome, embolie, vascularite systémique).

* Les plexopathies et les radiculopathies mécaniques (névralgie du trijumeau...) ou infectieuses (douleurs post-zostériennes...) sont des douleurs liées à une lésion d'un plexus ou d'une racine nerveuse.

✓ Les douleurs neuropathiques spinales sont de trois types:

* les douleurs thalamiques (syndrome sensitif thalamique suite à un accident vasculaire cérébral au niveau du thalamus...),

* les syndromes pseudo-thalamiques,

* les douleurs secondaires à des lésions du tronc cérébral (sclérose en plaque...)

Les douleurs neurogènes se divisent également en plusieurs catégories lors de l'examen neurologique :

- ✓ l'hypoesthésie : il s'agit d'un déficit de la sensibilité globale à une stimulation somesthésique non douloureuse.
- ✓ l'anesthésie : correspond à la perte de la sensation somesthésique.
- ✓ l'allodynie : se rapporte à une douleur produite par un stimulus non nociceptif.
- ✓ l'hyperalgésie : est une réponse exagérée à une stimulation normalement douloureuse. Le seuil de douleur est alors anormalement bas.
- ✓ l'hyperesthésie : se définit par une sensibilité cutanée exagérée [Beaulieu P., 2005].

Ces douleurs neuropathiques sont habituellement insensibles aux antalgiques usuels et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. De ce fait, les traitements médicamenteux de première intention sont d'action centrale : anti-dépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine et imipramine) et anti-épileptiques (gabapentine, carbamazépine et prégabaline) auxquels peuvent s'ajouter éventuellement certains anti-arythmiques topiques (lidocaïne, capsaïcine) surtout en cas d'allodynie.

L'association des composantes nociceptives et neuropathiques provoque une douleur mixte, multifactorielle. Ce type de douleur est en relation avec des cancers ou des douleurs dorsales.

1.3.2.3. Douleur inflammatoire

La douleur inflammatoire s'explique par une sensibilité accrue à des stimulations normalement douloureuses dues ou accompagnées d'un syndrome inflammatoire. Ce type de douleur joue un rôle protecteur au niveau de la région lésée et participe à la guérison de la lésion. Cependant, l'inflammation est algésiogène. Son origine est périphérique, à la suite de l'activation des cellules participant à la réparation des cellules endommagées (macrophages, mastocytes, polynucléaires neutrophiles). Ces douleurs inflammatoires peuvent aussi provenir d'une composante centrale [Beaulieu P., 2005].

1.3.2.4. Douleur psychogène

La douleur psychogène provient d'un retentissement psychologique et non d'une cause somatique. Cependant, quelquefois, le somatique et le psychologique peuvent être intriqués. Ceci rend difficile l'évaluation de ce type de douleur. Sa description est souvent excessive, imprécise, variable et de sémiologie atypique. L'origine psychogène ne doit pas se limiter à

un diagnostic de non-organicité et doit reposer en plus sur une sémiologie psychopathologique.

Les médicaments traditionnels de l'analgésie ne sont pas indiqués dans les douleurs psychogènes. Ces patients bénéficieront d'une psychothérapie spécifique [American Geriatrics Society panel on persistent pain in older persons, 2002].

1.3.2.5. Douleur idiopathique

Dans certains cas, la description de la douleur psychogène évoque un cadre d'attente sémiologique précis : glossodynie, fibromyalgie, céphalée de tension, par exemple. Il est alors préférable de parler de douleur idiopathique tant les mécanismes physiopathologiques de ces douleurs sont imparfaitement élucidés.

Ce sont des douleurs sans lésions apparentes caractérisées par un abaissement du seuil nociceptif dû à des désordres thymiques.

1.3.2.6. Douleur oncologique

Il est primordial de faire la distinction entre douleur chronique cancéreuse et non-cancéreuse car les objectifs et la prise en charge seront tout à fait différents. En fait, certaines spécialités bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché spécifique et réglementée dans le cas de pathologies oncologiques.

La douleur maligne n'a aucune explication physiopathologique. Cependant, les syndromes douloureux peuvent être provoqués par une compression ou une infiltration des nerfs ou des vaisseaux sanguins, par un envahissement de la gaine ou par une atteinte centrale par métastase.

1.4. Epidémiologie de la douleur chez la personne âgée en France

1.4.1. Prévalence des douleurs chroniques chez le sujet âgé, en France

La douleur chronique affecte 25 à 50 % des personnes âgées vivant à domicile [Chodosh J. et al., 2004]. Elle est typiquement plus fréquente dans un cadre institutionnel. Ainsi, dans les résidences pour personnes âgées, la douleur persistante touche 49 à 83 % des résidents [Won AB. et al., 2004]. Or 5 % de la population âgée, dans les pays développés, résident dans des maisons de retraite ou des institutions de soins de longue durée. La douleur chronique, en institution, en 2012, atteint donc 1,6 à 2,7 millions de personnes âgées. Un quart des résidents

souffrent de douleurs journalières et 41,2 % expérimentent des douleurs journalières modérées à sévères [Won AB. et al., 2004]. L'analyse de ces chiffres montre que la douleur est mieux prise en compte dans les institutions, mieux étudiée et dépistée par les soignants qu'à domicile mais ces pourcentages ne veulent sûrement pas souligner qu'il y a plus de douleurs en institution. En ce qui concerne les personnes âgées en fin de vie, il est important de souligner la prévalence de la douleur qui s'élève à 80 % [Aquino JP. et Ruault G., 2010].

L'écart entre les taux de prévalence de la douleur chronique des personnes vivant à domicile et de celles en institution (de 25 à 83 %), peut s'expliquer par la variabilité de la méthode employée (durée de l'étude, technique d'échantillonnage, seuil de fréquence et d'intensité de la douleur, critères d'inclusion).

L'augmentation démontrée, liée à l'âge, de la prévalence des maladies, suggère une augmentation correspondante de la prévalence de la douleur chez les adultes plus âgés, au moins jusqu'à un âge avancé. Ainsi, plus l'âge augmente, plus la prévalence de la douleur persistante augmente (1,5 fois plus élevé chez les sujets de plus de 60 ans que ceux de 60 ans ou moins [O'Brien JG., 1992]) et ceci est vrai quelque soit le site anatomique ou l'éthologie de la douleur. Les sujets, âgés de 75 ans et plus, sont quatre fois plus susceptibles de souffrir d'un problème algique significatif que les jeunes adultes [Gibson S., 2010]. Jusqu'à la septième décennie de la vie, la prévalence est élevée puis elle est suivie d'un plateau ou d'une très légère baisse à partir de 75 ans, pour tendre vers un taux de prévalence de la douleur chronique à 60 %. Cette diminution s'explique par une augmentation de la prévalence des troubles cognitifs à partir de 70 ans. Or, ces syndromes démentiels altèrent la plainte douloureuse du patient âgé. La seule exception de cette diminution de la prévalence concerne les pathologies articulaires dégénératives, comme l'arthrose, qui montrent une augmentation exponentielle jusqu'à au moins 90 ans [Gibson S., 2010].

La douleur chronique est plus fréquente chez les femmes qui expriment plus leurs plaintes face à la douleur [Auret K. et al., 2005].

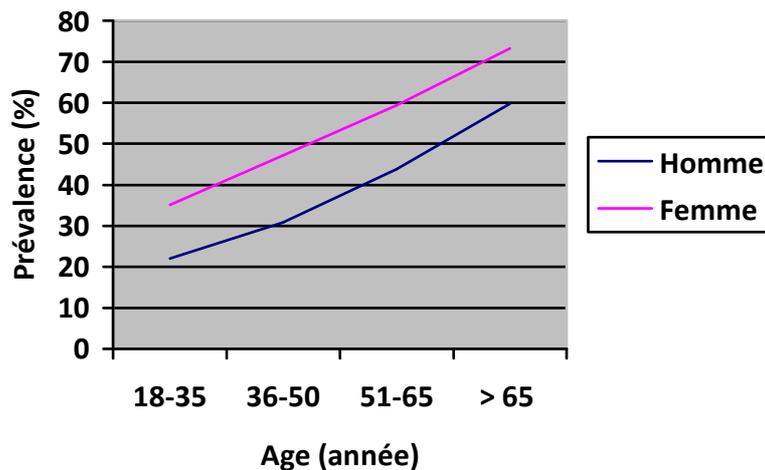


Figure 1 : Prévalence des douleurs chroniques en fonction de l'âge chez les hommes et chez les femmes : moyennes réalisées dans 10 pays développés [Tsang A. et al., 2008].

On ne peut pas affirmer que la diminution apparente de la douleur, vers 75 ans, est en corrélation avec une baisse de la sévérité de la maladie ni avec une raréfaction des plaintes douloureuses ni avec un changement réel, lié à l'âge, de l'expérience de la douleur elle-même.

1.4.2. Prévalence des douleurs aiguës chez le sujet âgé, en France

La prévalence de la douleur aiguë demeure relativement constante à un taux d'environ 5 % et ce quelque soit l'âge [Gibson S., 2010]. Peu d'études épidémiologiques ont été menées en raison de la durée éphémère des douleurs aiguës.

1.4.3. Aspect particulier de la plainte d'une sensation douloureuse chez la personne âgée

La prévalence de la douleur, chez le sujet âgé, est élevée mais la douleur est rarement exprimée spontanément dans cette classe d'âge. En effet, les personnes âgées sont réticentes à rapporter leurs douleurs au médecin. Ils préfèrent nier la présence d'une douleur mais reconnaître un inconfort ou une gêne physique. D'une part, ces patients, généralement, considèrent leurs symptômes douloureux comme une conséquence inévitable liée au vieillissement, ne pouvant pas être allégés et d'autre part, leur influence socioculturelle tend à amoindrir le ressenti de la douleur. De plus, ils craignent des explorations invasives, la découverte d'un diagnostic pathologique ou le recours à des antalgiques morphiniques [AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons, 2002]. Ainsi, un travail a montré que les adultes de plus de 70 ans prennent presque trois fois plus de temps que les jeunes adultes pour rapporter

la présence d'une douleur [Gibson S., 2010]. A l'inverse, les personnes âgées rapportent plus facilement une diminution de l'intensité de la douleur avec des analgésiques que les jeunes patients [O'Brien JG., 1992].

L'intensité de la plainte douloureuse, rapportée par la personne âgée, est fréquemment amoindrie. Cette modification cliniquement significative est de l'ordre de 10 à 20 % de réduction par décennie au delà de 60 ans [Gibson S., 2010].

Lorsque des caractères de démence sont associés, le signalement très tardif de la douleur, peut conduire à des répercussions majeures : accélération de la perte d'autonomie, aggravation des handicaps, repli sur soi, anxiété, dépression, anorexie, dénutrition et troubles du sommeil. La douleur est un facteur d'aggravation de la dépendance chez un dément (apathie). D'après une étude, 62,1 % des personnes âgées, vivant en maison de retraite et éprouvant une sensation douloureuse sévère, sont complètement dépendantes au cours des activités de la vie quotidienne. Ce pourcentage est de 31,3 % pour les patients vivant en institution et souffrant de douleurs faibles à modérées [Teno JM. et al., 2004]. Un autre rapport récent, du World Mental Health Surveys, conclut qu'une personne présentant de nombreuses localisations douloureuses, présente un risque associé, augmenté de troubles de l'humeur et d'anxiété, par rapport à une personne revendiquant un site douloureux unique [Tsang A. et al., 2008]. De plus, un autre travail livre l'impact de la douleur sur la vie quotidienne de ces patients. Ainsi, la douleur interfère principalement sur la marche pour 35,8 % des personnes âgées, sur l'activité générale (21,7 %), sur l'humeur (17,9 %), sur la joie de vivre (15,1 %) et enfin sur le sommeil (14,2 %) [Brown ST. et al., 2011]. Au vue de ces retentissements néfastes sur la qualité de vie des patients, il est donc primordial de savoir dépister la douleur, la comprendre et la prendre en charge, dans une approche globale, pluridisciplinaire et multiprofessionnelle. Ces données doivent être analysées avec précaution car ces études ne prennent pas en compte l'altération des troubles cognitifs. Or, il est impossible d'incriminer un signe à la douleur seule ou à l'association douleur et troubles cognitifs.

1.4.4. Etiologies des douleurs persistantes chez la personne âgée

Les troubles musculo-squelettiques sont de très loin les premières causes de douleur chronique chez les personnes âgées [Brown ST. et al, 2011]. En effet, trois quart des états algiques persistants sont d'origine ostéo-articulaire [Brown ST. et al, 2011]. Ceci s'explique par la prévalence des douleurs articulaires qui double chez les adultes âgés, de plus de 65 ans [Allaz AF., 2008]. Les indications de prescription de morphine chez la personne âgée sont dominées par les fractures et tassements vertébraux d'une part et d'autre part, par les

rachialgies, principalement dorsalgies et lombalgies, souvent secondaire à des complications fracturaires de l'ostéoporose ou à l'arthrose [Verlhac B., 2008].

Les douleurs de type neuropathiques (diabète, zona,...) sont rapportées comme l'étiologie secondaire [Beaulieu, 2005].

A ceux-ci succèdent les douleurs induites par des pathologies telles que les cancers.

1.4.5. Intensité de la douleur chez la personne âgée

Une étude, menée en 2011, décrit avec précision l'expérience de la douleur chez la personne âgée. Ce travail concerne une cohorte de 124 patients, âgés de 60 ans et plus et vivant en très grande majorité à domicile. Ces personnes ont quantifié leurs douleurs comme étant modérées à sévères pour plus de 80 % d'entre elles et dont 54,8 % les perçoivent comme étant modérées. Les personnes souffrant de douleurs sévères (30,6 %), ont déclaré expérimenter pour 45 % d'entre eux, des douleurs continues, quant aux personnes souffrant de douleurs modérées, elles les ont qualifiées de perpétuelles pour 19 % d'entre eux. Toute intensité de douleur confondue, l'enquête établit que plus de 25 % des patients expérimentent des douleurs continues et plus de 65 % d'entre eux des douleurs occasionnelles. Le rapport mentionne que le pic douloureux est ressenti plutôt le matin (33 %), le soir (26,6 %), la nuit (16,9 %) et à tout moment de la journée pour 7,3 % des patients [Brown ST., 2011]. Cependant, il est important de signaler qu'il est difficile d'évaluer une intensité douloureuse lorsqu'on ne peut évaluer en même temps les capacités de ressentir la douleur.

1.4.6. Particularités du sujet âgé douloureux, présentant des troubles cognitifs

La prévalence et la sévérité rapportées de la douleur sont plus faibles chez les personnes souffrant de troubles cognitifs ou de démence. En effet, une corrélation inversement significative a été démontrée entre la plainte douloureuse et l'altération cognitive chez les résidents des maisons de retraite. Pour corroborer cette affirmation, une étude, menée par Proctor WR. et Hirdes JP. en 2001, a conclu que la douleur n'était détectée que chez 31,5 % des résidents déficients cognitifs, comparés à 61 % des résidents aux fonctions cognitives intactes, pour des maladies potentiellement douloureuses. Cette relation inverse, entre prévalence de la douleur et troubles cognitifs, peut être attribuée à de nombreux facteurs. Tout d'abord, il peut s'agir d'un préjugé de la part des soignants, croyant les personnes démentes moins sensibles à la douleur. Il est aussi possible que la démence modifie l'appréciation et/ou la réponse à la douleur [Proctor WR. et Hirdes JP., 2001].

1.4.7. Douleur et antalgiques chez la personne âgée

Les traitements antalgiques sont encore souvent inadaptés chez la personne âgée, le plus souvent par méconnaissance des modifications pharmacologiques liées à l'âge et/ou des mécanismes physiopathologiques en cause [Allaz AF., 2008]. La relation entre l'âge et la consommation d'antalgiques chez la personne âgée est inverse.

Une étude, publiée en 2004, de plus de 21 000 personnes âgées résidentes dans des maisons de retraite, montre que 25 % des patients non cancéreux douloureux et 40 % des personnes cancéreuses douloureuses n'ont pas reçu de médicaments antalgiques [Won AB. et al., 2004]. Dans le même esprit, une enquête a établi que les personnes âgées atteintes d'un cancer, reçoivent moins d'opioïdes que des plus jeunes souffrants d'une maladie néoplasique, en dépit du fait, qu'il n'y a pas de différence significative entre la douleur cancéreuse du sujet âgé et du patient jeune [Auret K. et al., 2005]. Des estimations indiquent qu'approximativement 30 % des patients cancéreux ne reçoivent pas de traitement pharmacologique approprié contre la douleur [Visser KCP. et al., 2010].

Des travaux, menés entre autre par Won AB. en 2004, constate que parmi les personnes recevant des analgésiques, toutes classes confondues, moins de la moitié (47 %) les ont reçu à la posologie usuelle. Cette étude indique également qu'environ 85 % des patients sous opioïdes prennent des doses faibles avec une moyenne de 19,7 mg d'équivalent morphine par jour (sachant que les recommandations chez la personne âgée, préconisent une instauration progressif de morphiniques à la posologie de 5 mg d'équivalent morphine, toutes les 4 heures, si nécessaire) [Won AB. et al., 2004]. Toutefois, l'étude menée par le docteur Brown, rapporte que près de 25 % des patients considèrent leurs traitements comme efficace sur leurs douleurs modérées et sévères [Brown ST., 2011].

La même étude montre que 38 % des personnes âgées souffrant de douleur chronique reçoivent des opioïdes, 37 % des analgésiques non opioïdes et 25 % ne reçoivent pas d'antalgiques. Les morphiniques à libération immédiate sont administrés à 4 %, et ceux à longue durée d'action à 1,1 %. L'association opioïde à longue durée d'action et à courte durée d'action est proposée à hauteur de 1,7 %. Les 31,6 % restants sont des morphiniques associés avec des antalgiques non opioïdes [Won AB. et al., 2004].

1.5. Physiopathologie de la douleur chez la personne âgée

La douleur est un message, résultant d'un processus physiologique complexe, déclenché par la stimulation nociceptive de fibres nerveuses. La sensation douloureuse a, en effet, pour fonction de signaler l'imminence ou la survenue d'une lésion. Cependant, il est difficile d'en apprécier sa valeur lorsqu'on en est victime.

Le message nociceptif est généré au niveau de terminaisons libres amyéliniques, constituant des arborisations plexiformes dans les tissus cutanés, musculaires et articulaires ainsi que dans les parois de certains viscères. L'information douloureuse est ensuite véhiculée par des fibres nociceptives myélinisées A δ et amyélinisées C, qui, rassemblées au sein de nerfs, envoient leurs messages vers la moelle épinière où s'effectue le premier relai. Au niveau de la corne dorsale médullaire, des voies inhibitrices ou activatrices de la douleur peuvent moduler ces transmissions. Enfin, le message douloureux est intégré au niveau du cerveau et transformé en message conscient.

1.5.1. Genèse du message douloureux

Les récepteurs de la douleur sont plusieurs millions de terminaisons nerveuses simples, disséminées dans tous les tissus et organes, à l'exception de l'encéphale. On en distingue deux catégories : les mécano-récepteurs et les nocicepteurs polymodaux.

1.5.1.1. Les mécano-récepteurs

Ces neurones sensoriels, sensibles aux déformations mécaniques, sont activés exclusivement par des stimuli d'ordre mécaniques à type, par exemple, de pression ou encore d'étirement. Ils sont localisés en périphérie : au niveau des revêtements cutanés et muqueux, et en profondeur : au niveau de la capsule des organes pleins, des muscles des viscères creux, des parois vasculaires, des muscles striés et aussi des structures péri-articulaires. Ces mécano-récepteurs se prolongent par des fibres nociceptives A δ responsables d'une douleur cuisante, délimitée et définie.

1.5.1.2. Les nocicepteurs polymodaux

Ces nocicepteurs polymodaux sont stimulés par des agents mécaniques, thermiques (pour une température supérieure à 42°C) et chimiques (substances algogènes). Ces terminaisons nerveuses libres sont situées au niveau cutané et se prolongent par des fibres amyéliniques C, à l'origine de douleur retardée, continue et vague. Ces récepteurs nociceptifs jouent un rôle majeur dans la détection et le codage de l'intensité de la douleur cutanée. Ces nocicepteurs se

caractérisent par un seuil de réponse élevé, nécessitant une stimulation intense ainsi que par une absence d'activité spontanée et enfin, par une sensibilisation lors de stimulations nociceptives répétées ou par une hyperalgie primaire [Boccard E. et Deymier V., 2008].

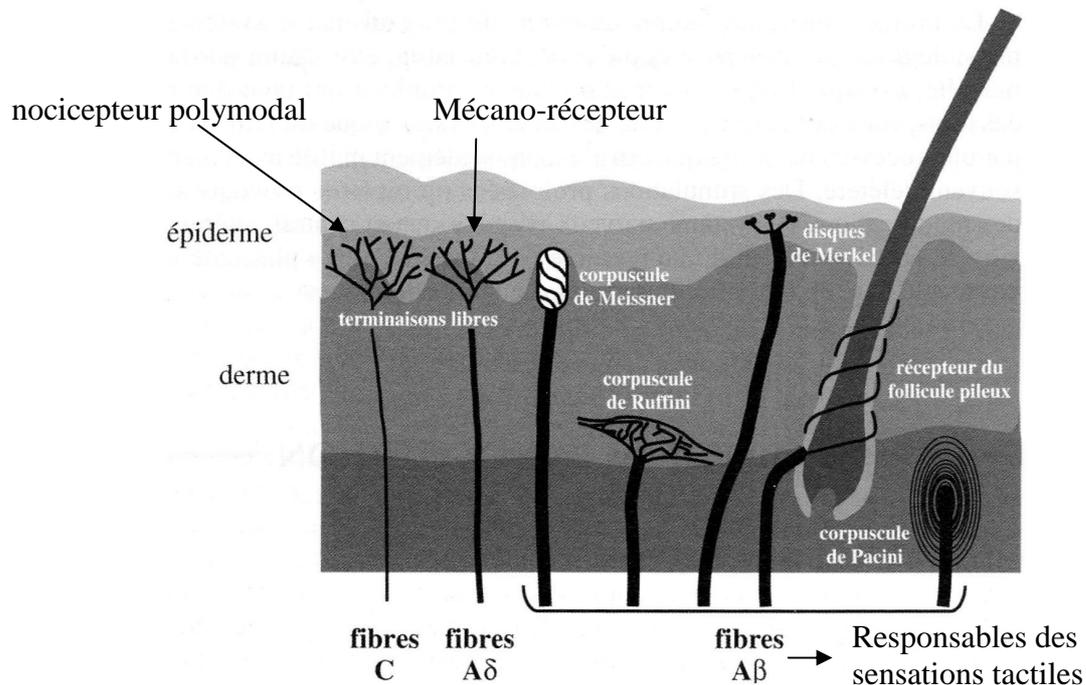


Figure 2 : Les principaux nocicepteurs cutanés [Rostaing-Rigattieri S. et Bonnet F., 2009].

1.5.2. Substances algogènes : une complexité pharmacologique

Lors de lésions tissulaires provoquées par un stimulus nociceptif, de nombreuses substances chimiques inflammatoires (histamine, sérotonine, prostaglandines, bradykinines...) sont libérées précocement par les cellules sanguines (plaquettes, polynucléaires, lymphocytes, macrophages) et par les mastocytes. De même, de nombreux peptides, présents dans les fibres afférentes primaires, sont libérés lors de conditions pathologiques. Toutes ces substances chimiques algogènes amorcent le processus inflammatoires, à l'origine de la guérison.

1.5.2.1. Les bradykinines

Ces kinines sont les éléments les plus puissants mis en jeu dans l'activation des nocicepteurs. Ces polypeptides endogènes déclenchent, à leur tour, la sécrétion de nombreuses molécules inflammatoires et algogènes : cytokines pro-inflammatoires, substance P, neurokinine A, peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), histamine, sérotonine et prostaglandines [Rostaing-Rigattieri S. et Bonnet F., 2009].

1.5.2.2. La substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine

La substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) peuvent être libérés à la périphérie par le réflexe d'axone. L'inflammation neurogène encore appelée réflexe d'axone, correspond à la libération en périphérie de neuropeptides algogènes du ganglion spinal. Ces peptides endogènes circulent de façon antidromique le long des fibres nociceptives activées.

La libération de substance P induit la dégranulation d'histamine en se fixant sur les récepteurs à neurokinines de type 1 des mastocytes. Ce processus provoque par conséquent une vasodilatation, induisant une fuite plasmatique de substances algogènes (bradykinine, sérotonine) et une activation des cellules inflammatoires (macrophages, monocytes, lymphocytes). Par ailleurs, la substance P est aussi capable de favoriser la libération de monoxyde d'azote, agent vasodilatateur, à partir des cellules endothéliales [Boccard E. et Deymier V., 2008].

La CGRP, quant à elle, provoque une vasodilatation, un des points cardinal de l'inflammation, en impliquant l'oxyde nitrique synthase (NOS). Cette enzyme synthétise du monoxyde d'azote (NO) aux propriétés myorelaxantes sur l'endothélium vasculaire.

1.5.2.3. L'Adénosine TriPhosphate (ATP)

L'ATP, source d'énergie de toutes les cellules, libéré par les cellules endommagées dans l'espace extracellulaire, active directement les fibres afférentes primaires en dépolarisant les terminaisons libres et engendre ainsi un message douloureux [Marieb EN., 2005].

1.5.2.4. Les cytokines pro-inflammatoires

D'autres facteurs, tels que les cytokines pro-inflammatoires (interleukines, interféron, Tumor Necrosis Factor TNF) sont libérés, par intervention de la bradykinine, par les phagocytes ou par les cellules du système immunitaire (lymphocytes, macrophages, monocytes), surtout lors de processus inflammatoire [Boccard E. et Deymier V., 2008].

1.5.2.5. Les eicosanoïdes

Les prostaglandines et les leucotriènes sont des substances peu algogènes mais elles jouent un rôle essentiel de sensibilisation des récepteurs nociceptifs à des substances algogènes. Cette hyperalgie est contrée, par exemple, par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). En effet, les AINS agissent principalement par inhibition de la cyclo-oxygénase, enzyme synthétisant certains médiateurs lipidiques de l'inflammation à partir de l'acide arachidonique [Boccard E. et Deymier V., 2008].

1.5.3. Transmission de la douleur : de la périphérique à la moelle épinière

Le message douloureux, après avoir stimulé les récepteurs nociceptifs, est véhiculé jusqu'à la corne postérieure de la moelle par deux types de fibres : A δ et C, issus de la prolongation des terminaisons nerveuses libres.

Nous nous devons de citer également, les fibres A β , grosses fibres myélinisées qui ont principalement un rôle de conduction des informations non nociceptives mais qui participent, comme nous l'évoquerons plus loin, à la modulation de la douleur [Beaulieu P., 2005].

1.5.3.1. Les afférences primaires nociceptives

D'une part, on trouve les afférences A δ , responsables de douleurs vives, localisées et précises. Le message douloureux est transmis par ces neurofibres, faiblement myélinisées et de petit diamètre (1 à 5 microns), à la vitesse de 5 à 30 mètres par seconde. De par cette rapidité de propagation, les fibres A δ sont responsables de la première douleur ressentie à la suite d'une stimulation nociceptive. Ces neurofibres sont capables de discriminer la topographie douloureuse et de réaliser une évaluation quantitative fine de la douleur. En effet, elles empruntent la voie de la sensation en rejoignant le thalamus latéral par le faisceau spino-thalamique puis le cortex sensitif au niveau des aires S1 et S2 [Beaulieu P., 2005].

Les neurofibres C, pour leur part, constituent 60 à 90 % de l'ensemble des fibres afférentes cutanées et la quasi-totalité des fibres afférentes viscérales. Les afférences C sont amyélinisées et de faible calibre (1 micron). Ces caractéristiques sont responsables d'une transmission lente des influx douloureux, à une vitesse de l'ordre de 0,7 mètre par seconde. Par conséquent, elles induisent une douleur plus tardive, prolongée, sourde et diffuse, à type de brûlure. Ces fibres, lors de stimulations répétées, sont le siège de phénomène de sensibilisation à l'origine des réactions d'hyperalgie. En effet, il est observé une diminution du seuil d'activation, une augmentation des réponses et l'apparition d'une activité spontanée. Après un relai au niveau des structures du tronc cérébral, l'information douloureuse, issue des fibres C, rejoint le thalamus médian, puis les structures limbiques et le cortex frontal au niveau de la voie de l'émotion et du comportement. Comme les fibres C conduisent lentement, elles participent à la seconde douleur à la suite d'une stimulation nociceptive.

Comme nous l'avons vu précédemment, la différence de vitesse de conduction des fibres A δ et C permet de percevoir une première et une seconde douleur. En effet, à la suite d'une stimulation nociceptive, les fibres A δ transmettent l'influx nerveux rapidement, occasionnant une sensation brève et aiguë de pique à l'endroit de la douleur. C'est cette information précise qui est à la base du réflexe de retrait afin de se soustraire de la source de cette stimulation

nociceptive. Dans un deuxième temps, les fibres C transportent, à leur tour, l'information nociceptive qui apporte une sensation plus diffuse de brûlure [Beaulieu P., 2005].

1.5.3.2. Synapse et neurotransmetteurs médullaires

Au niveau de la corne dorsale médullaire, les fibres A δ se projettent localement vers les couches I, V et dans une moindre mesure vers la couche II : substance gélatineuse de Rolando. Les fibres C, quant à elles, se terminent massivement au niveau des couches superficielles I et II et en plus faible quantité dans la couche profonde V. La couche V reçoit, en plus des neurofibres A δ et C, les afférences nociceptives non spécifiques.

La transmission des influx douloureux le long des neurofibres, au niveau de la corne dorsale, provoque la libération de neuropeptides (substance P, neurokinine A, CGRP, somatostatine, Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), cholécystokinine (CCK)) et d'acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate) dans la fente synaptique. Toutes ces molécules amplifient la sensation douloureuse. Le glutamate, par exemple, se lie aux récepteurs du neurone post-synaptique de la corne dorsale de la moelle et provoque sa dépolarisation. Cette augmentation du potentiel membranaire rend les récepteurs pro-nociceptifs à l'acide N-méthyl D-aspartique (NMDA) de l'interneurone plus réceptifs à la liaison du glutamate et permet aux ions calcium d'entrer. Cet influx de calcium augmente la sensibilité à la douleur en déclenchant des mécanismes faisant appel aux seconds messagers [Beaulieu P., 2005].

1.5.3.3. La transmission intra-médullaire de la douleur

Dans la corne dorsale de la moelle épinière, le relai médullaire se fait principalement par l'intermédiaire de deux types de neurones, à l'origine des faisceaux ascendants :

✓ les neurones nociceptifs non spécifiques encore appelés neurones convergents. Ils répondent à des stimulations nociceptives : mécaniques, thermiques et parfois chimiques ou à des stimuli non douloureux. Ces cellules nerveuses sont localisées préférentiellement dans les couches profondes V de la corne dorsale. Ces neurones ont la particularité d'accroître leur décharge en fonction de l'intensité du stimulus. La convergence des afférences primaires sensibles de provenance variée (peau, muscles, viscères) vers ces neurones spino-thalamiques de la corne postérieure, transportant jusqu'au cerveau des influx d'origine topographique diverse et de qualité différente (nociceptive ou non) est notamment le support de douleur projetée, douleur rapportée par erreur.

✓ les neurones nociceptifs spécifiques, quant à eux, sont excités exclusivement par des stimulations douloureuses mécaniques et/ou thermiques intenses. Ils sont majoritairement localisés dans les couches superficielles I et II de la corne dorsale [Beaulieu P.,2005].

1.5.3.4. Hyperalgie primaire et secondaire

Le message initial peut être amplifié par des mécanismes d'hyperalgie.

L'hyperalgie primaire concerne exclusivement les tissus lésés. Les substances libérées, au niveau lésionnel, augmentent l'inflammation. Cette sensation douloureuse d'intensité anormalement élevée se traduit par une modification des réponses avec un seuil d'activation plus bas, un temps de latence diminué, des réponses exagérées au stimulus habituel non nociceptif (allodynie) voire une activité spontanée.

L'hyperalgésie secondaire concerne en plus des tissus lésés, les tissus sains péri-lésionnels. Les fibres adjacentes sont sensibilisées par le biais du réflexe d'axone, qui libère des neuropeptides circulant par la voie antidromique le long des fibres nociceptives. Ces neuropeptides sont ainsi libérés au niveau du site lésionnel ainsi qu'à la périphérie de la lésion initiale. Cette amplification joue un rôle dans le déclenchement de l'alerte et des réactions servant à la maitriser [Beaulieu P., 2005].

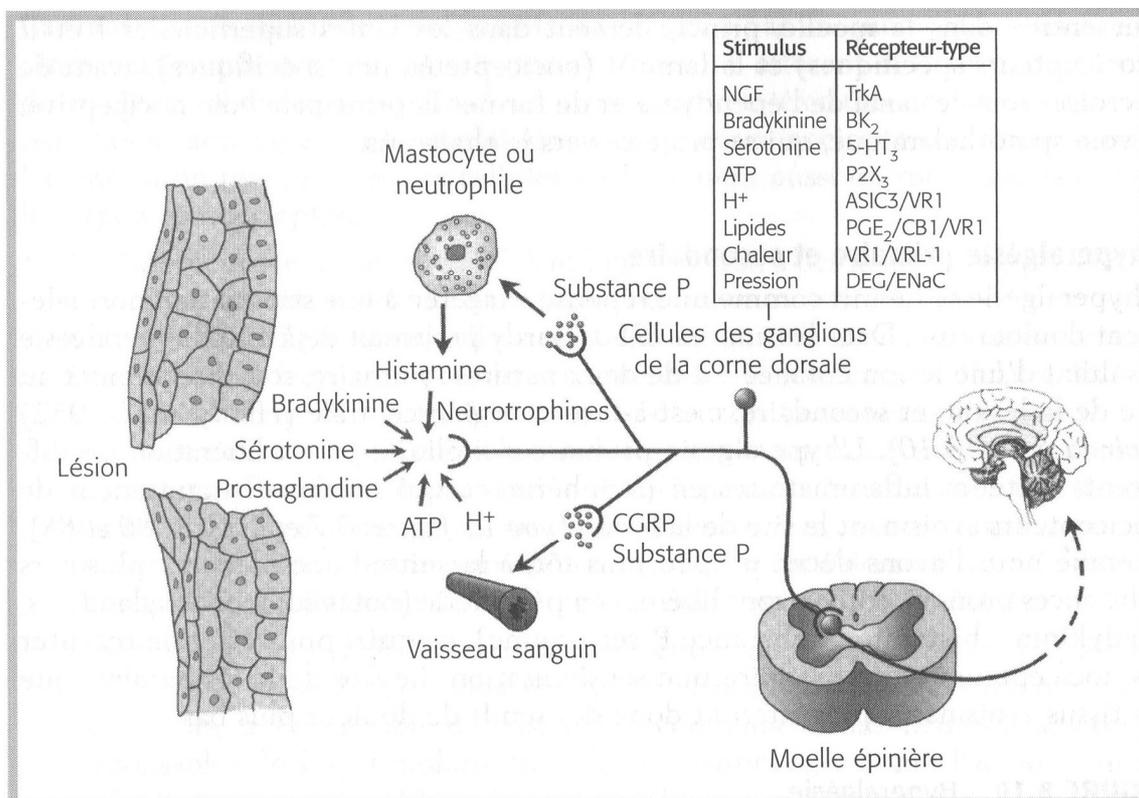


Figure 3 : Hyperalgésie secondaire [Marchand S., 2009]

1.5.4. Les voies ascendantes de la douleur

1.5.4.1. La voie des cordons postérieurs ou voie lemniscale

La voie lemniscale est principalement responsable de l'acheminement des informations non nociceptives en provenance des fibres A β du toucher. Cependant, la voie des cordons postérieurs joue un rôle important dans le transport des afférences nociceptives viscérales [Beaulieu P., 2005].

1.5.4.2. Les voies spino-thalamiques

La majorité des fibres ascendantes, transportant des informations nociceptives, emprunte le cadran controlatéral antérieur de la moelle épinière et suit ainsi la voie spino-thalamique. Par son pourcentage élevé de neurones nociceptifs et par l'importance des convergences cutanées, viscérales et musculaires sur ces neurones, le faisceau spino-thalamique occupe une place privilégiée dans la transmission des messages nociceptifs. Cette voie nociceptive peut se diviser en deux faisceaux principaux : le faisceau spino-thalamique latéral et le faisceau spino-réticulaire.

Le faisceau spino-thalamique latéral, voie majoritaire des axones, se projette directement vers les noyaux thalamiques latéraux du complexe ventro-basal et ventro-postéro-médian. Puis ces fibres spino-thalamiques, constituées d'afférences rapides, se projettent massivement au niveau de l'aire somesthésique primaire du cortex (S1). Le cortex somesthésique possède les qualités nécessaires à la localisation et à la perception de l'aspect sensori-discriminatif de la douleur permettant ainsi notamment de déterminer la cause et l'intensité de la douleur.

Le faisceau spino-réticulaire se projette vers les noyaux médians du thalamus et vers certaines structures du tronc cérébral dont la substance grise périaqueducale (SGPA) et le noyau du raphé magnus (NRM), vers l'hypothalamus et vers d'autres structures du système limbique. Ce deuxième ensemble de neurofibres transporte les influx à l'origine des réactions excitatrices et émotionnelles de la douleur. Ce faisceau spino-réticulaire a des effets plus durables sur le système nerveux central.

La multiplicité des faisceaux ascendants et des régions supra-spinales mises en jeu par des stimulations nociceptives montrent indiscutablement que nociception et douleur ne sont pas dépendantes d'un système unique et qu'il n'y a pas de centre spécifique de la douleur [Beaulieu P., 2005].

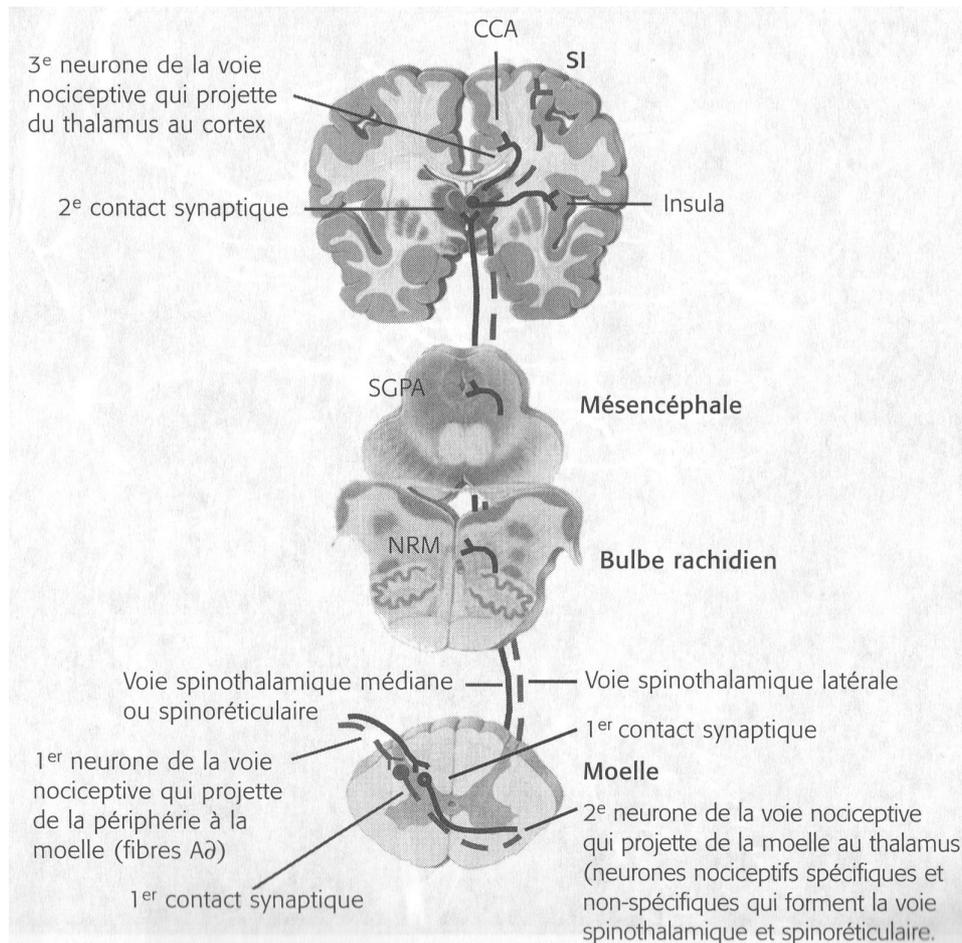


Figure 4 : Voies afférentes spino-thalamiques [Marchand S., 2009]

1.5.5. Intégration corticale de la douleur : du thalamus au cortex

Avant d'être acheminés vers les centres supérieurs, les neurones secondaires des voies spino-thalamique et spino-réticulaire se projettent sur les noyaux du thalamus. Les noyaux thalamiques, recevant les afférences nociceptives, sont divisés en deux groupes : d'une part, les noyaux du complexe ventro-basal et d'autre part, ceux du complexe centro-médian.

Les noyaux du complexe ventro-basal reçoivent principalement les afférences en provenance de la voie spino-thalamique et se projettent à leur tour vers le cortex somatosensoriel primaire et secondaire S1 et S2. La composante sensori-discriminative de la douleur, c'est-à-dire l'information concernant la localisation et l'identification du stimulus douloureux est attribuée à ces projections somato-sensorielles.

Les noyaux du complexe centro-médian, spécialisés dans le traitement de l'information nociceptive, reçoivent principalement les afférences de la voie spino-réticulaire. Les fibres issues du thalamus médian se projettent dans de nombreuses sphères du cortex, notamment au

niveau du lobe frontal dans le cortex insulaire (CI) et au niveau du système limbique, plus précisément dans le cortex cingulé antérieur (CCA). La composante motivo-affective de la douleur est donc spécifique à la voie spino-thalamique.

Par conséquent, les différentes voies de la douleur se projettent vers des régions qui se spécialisent soit dans la composante sensori-discriminative (voie spino-thalamique), soit dans la composante motivo-affective (voie spino-réticulaire). Ainsi, l'information nociceptive va à la fois rejoindre des centres renseignant sur les qualités sensorielles de la douleur (localisation, durée, intensité) et des aires responsables de la composante affective de l'expérience douloureuse (sensation désagréable de la douleur). Ces centres supérieurs réalisent ainsi l'équilibre entre les composantes sensorielles et affectives de la douleur. L'influence réciproque entre émotions et sensation dans une expérience douloureuse est donc intimement liée.

Ce n'est qu'une fois l'information nociceptive arrivée au cortex que nous pouvons réellement parler de douleur, puisque la douleur est une perception [Marchand S., 2009].

1.5.6. Modulation des messages nociceptifs

Aux différents niveaux de ce circuit complexe de la douleur, le transfert de l'information est constamment modulé par différents systèmes de contrôles inhibiteurs ou excitateurs. Ces centres de contrôle ont surtout été étudiés à l'étage spinal où ils modulent la transmission des messages nociceptifs au niveau de la corne dorsale. Un dérèglement de ces mécanismes endogènes de contrôle de la douleur est fréquemment source de douleurs chroniques. En effet, les douleurs persistantes n'ont pas uniquement pour origine une augmentation de la stimulation des afférences nociceptives mais peuvent aussi résulter d'une baisse d'activité des systèmes inhibiteurs ou d'une augmentation de l'excitation centrale.

1.5.6.1. Modulation spinale localisée : contrôle segmentaire

La théorie de la porte médullaire, encore appelée contrôle segmentaire ou "Gate control theory", établit que l'information douloureuse ne circule pas de façon linéaire mais qu'elle est modulée à son arrivée dans la moelle épinière, ainsi qu'à tous les niveaux du système nerveux central. Cette modulation peut-être excitatrice et augmenter la réponse nociceptive ou inhibitrice et produire une analgésie.

Les docteurs Melzack et Wall ont démontré qu'il existe un portillon de la douleur dans la corne dorsale de la moelle épinière, à l'endroit où les influx nerveux provenant des neurofibres nociceptives A δ , C et des neurofibres A β du toucher entrent dans la moelle

épinière. Les neurones du tractus spino-thalamique, prenant naissance dans la corne dorsale et relayant le message nociceptif vers les centres supérieurs, sont sous contrôle inhibiteur d'interneurones sécrétant des enképhalines. Ces neurotransmetteurs ont des propriétés analgésiques. Ces neurones intermédiaires reçoivent des influx excitateurs issus de neurofibres A β du toucher et des influx inhibiteurs des neurofibres A δ et C de la douleur. Si les influx empruntant les neurofibres de la douleur dépassent en nombre les influx qui sont acheminés dans les neurofibres du toucher, les interneurones inhibiteurs du faisceau spino-thalamique sont eux-mêmes inhibés. Le portillon s'ouvre et les influx douloureux sont transmis et perçus. Dans le cas contraire, où les influx tactiles sont majoritaires par rapport aux influx nociceptifs, le portillon reste fermé par les interneurones inhibiteurs. En effet, ces interneurones reçoivent alors plus d'influx excitateurs que d'influx inhibiteurs. Ainsi, selon la théorie du portillon, la transmission des messages nociceptifs est réglée par un effet de balance entre influences excitatrices et inhibitrices. La douleur ne survient que lorsqu'il y a rupture d'équilibre en faveur des messages excitateurs : soit par excès de nociception, soit par déficit des contrôles inhibiteurs.

L'électrostimulation est basée sur la théorie de la porte médullaire. Ainsi comme nous l'avons exposé précédemment, la stimulation liminaire des grosses neurofibres A α et A β , transmettant les messages tactiles, à l'occasion d'un massage par exemple, bloquent au niveau médullaire, les neurones nociceptifs de la substance gélatineuse. Par conséquent, l'électrostimulation entraîne un soulagement durable de la douleur. La stimulation peut-être délivrée soit au niveau des nerfs périphériques par application d'électrodes sur la peau en regard du nerf : on parle alors d'électrostimulation transcutanée (TENS) ; soit au niveau des cordons postérieurs de la moelle par implantation d'électrodes en position extradurale par voie percutanée : il s'agit de la stimulation directe des neurofibres A β du toucher du cordon dorsal. Ces techniques de neurostimulation se révèlent être efficaces dans le cas de douleurs dues à des lésions du système nerveux périphérique [Marieb EN., 2005].

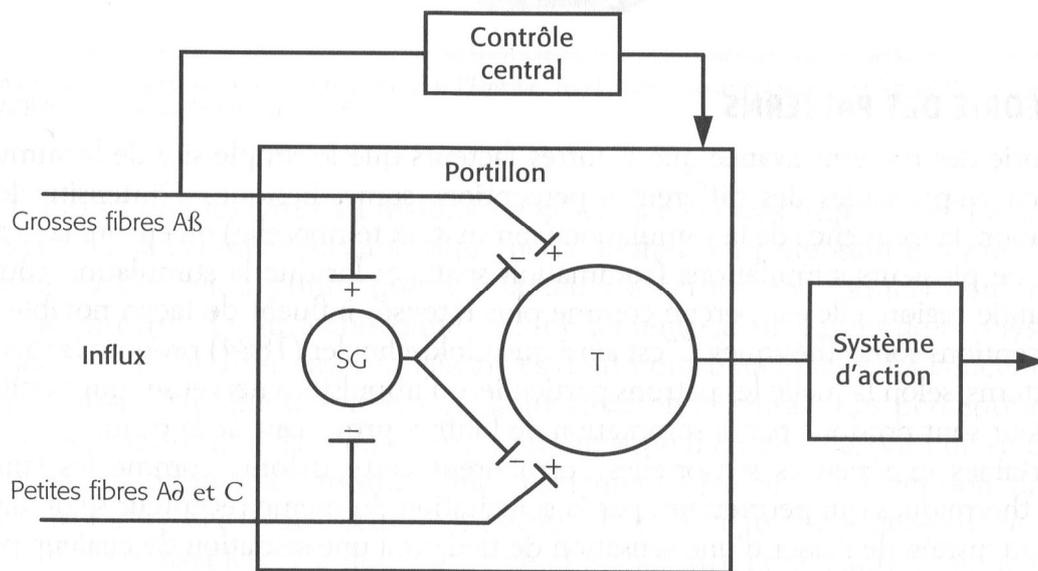


Figure 5 : Théorie de la porte médullaire [Marchand S., 2009].

SG : substance grise ; T : centres supérieurs

1.5.6.2. Modulation supra-spineale des messages nociceptifs : effets diffus

✓ *Contrôles supra-spinaux*

Cette régulation s'exerce principalement depuis certaines régions du tronc cérébral, au niveau de la substance grise périaqueducale (SGPA) et du noyau raphé magnus (NRM). L'analgésie observée résulte de l'activation des voies inhibitrices descendantes qui bloquent la transmission spinale des messages nociceptifs au niveau des couches superficielles de la corne postérieure. La substance grise périaqueducale est à l'origine des voies descendantes sérotoninergiques, quant aux voies descendantes noradrénergiques, ils proviennent des noyaux du raphé. Ces voies descendantes recrutent des interneurons enképhalinergiques dans la moelle et produisent une réponse analgésique importante par diminution de l'activité des afférences nociceptives. En effet, les enképhalines bloquent l'afflux de calcium dans les terminaisons des neurofibres nociceptives afférentes primaires, les empêchant ainsi de libérer la substance P.

Certains patients souffrant de douleurs chroniques comme la fibromyalgie, présentent une faible concentration de sérotonine et/ou de noradrénaline dans le liquide céphalorachidien. Une des hypothèses retenues concernant ces patients est un déficit de ces mécanismes inhibiteurs, responsables ainsi de douleurs diffuses. Par conséquent, on peut mieux comprendre le rôle analgésique de certains anti-dépresseurs sérotoninergiques et noradrénergiques dans la douleur [Beaulieu P., 2005].

✓ *Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN)*

Ce modèle décrit le fait qu'une stimulation nociceptive, localisée, produit une inhibition généralisée des afférences nociceptives. En effet, en plus de conduire les informations nociceptives vers les centres supérieurs par la voie spino-thalamique, la stimulation nociceptive envoie des afférences vers différents centres du tronc cérébral dont la SGPA et les noyaux du raphé, faisant ainsi intervenir les structures supra-spinales. Ces deux centres vont à leur tour envoyer des efférences inhibitrices vers les différents niveaux spinaux et ainsi produire une inhibition diffuse [Beaulieu P., 2005].

✓ *Modulations de la douleur par des neurotransmetteurs*

Plusieurs neurotransmetteurs participent à la modulation exercée par le système inhibiteur descendant dont les transmetteurs biogéniques aminés (sérotonine, noradrénaline, acide γ -aminobutyrique (GABA)) et les opiacés endogènes minant l'action de la morphine (β -endorphines, dynorphines et enképhalines) [Beaulieu P., 2005].

✓ *Contrôles activateurs de la corne postérieure médullaire*

Différents peptides ont été reconnus pour avoir une action pro-algique et anti-opioïde : la cholécystokinine (CCK), le neuropeptide SF et la nociceptine. Les CCK sont présentes dans le système nerveux central et leur distribution est à peu près superposable à celle des récepteurs opioïdes et des enképhalines. Les CCK sont des antagonistes endogènes du système opioïde par le biais de récepteurs CCKB. Les opioïdes endogènes et le CCK régissent donc l'homéostasie entre le système anti-nociceptif et le retour à l'apparition d'une douleur. L'hyperactivité des systèmes anti-opioïdes peuvent également intervenir dans les douleurs neuropathiques expliquant en particulier la relative inefficacité des morphiniques pour soulager ce type de douleur [Beaulieu P., 2005].

1.5.6.3. Contrôles des centres supérieurs

Les centres supérieurs du système nerveux central jouent un rôle prédominant dans la modulation de la douleur. Une étude montre, par exemple, l'effet analgésique induit par des manipulations cognitives, comme l'hypnose. Dans ce travail, les chercheurs ont mesuré l'impact de suggestions hypnotiques, visant à augmenter ou à réduire la perception de la douleur, induite par des stimulations thermiques nociceptives d'intensité comparable. L'activité du cortex somatosensoriel primaire S1, associée à la composante sensori-discriminative de la douleur, est restée inchangée entre les suggestions. Mais l'activité du cortex cingulé antérieur, associé à la composante émotive de la douleur, a été

significativement réduite lors d'une suggestion de douleur moins désagréable. L'efficacité de l'hypnose, à moduler les perceptions douloureuses, a ainsi été démontrée [Beaulieu P., 2005].

1.5.7. *Changements neurophysiologiques et physiopathologiques liés à l'âge*

Au niveau du système nerveux de la personne âgée, des altérations importantes de structure, de neurochimie et de fonction du système central et périphérique sont rapportées. Par conséquent, des modifications dans le traitement des messages nociceptifs peuvent se produire. Ces changements anatomiques et physiologiques peuvent expliquer en partie la difficulté de certains patients âgés à décrire et à localiser leur douleur de façon précise.

1.5.7.1. Modifications de la perception et de la transmission du message nociceptif

Tout d'abord, des études ont constaté des modifications dégénératives des nocicepteurs chez les personnes âgées.

Une diminution de la densité des fibres nerveuses périphériques myélinisées et amyélinisées, a également été observée avec l'âge. De plus, le nombre de fibres endommagées augmente avec les années. Tout ceci a pour conséquence un ralentissement de la vitesse de conduction nerveuse périphérique. Le vieillissement des fibres myélinisées diminue ainsi le contrôle segmentaire.

Un travail a démontré qu'il existait une altération sélective, liée à l'âge, de la fonction des fibres A δ . Par conséquent, l'acheminement des messages nociceptifs s'effectue majoritairement par l'intermédiaire des fibres C. Or les fibres A δ transmettent la douleur épicritique et les fibres C sont liées à des douleurs plus prolongées, sourdes et diffuses. Ainsi, on peut expliquer en partie les changements observés au niveau de la qualité et de l'intensité de la douleur chez les personnes âgées. Ces modifications peuvent être responsables d'une atypie dans certaines pathologies habituellement douloureuses (infarctus du myocarde silencieux,...) [Gibson S., 2010].

1.5.7.2. Elévation du seuil de douleur

Plusieurs études, ayant recours à des stimuli algiques expérimentaux, ont conclu que le seuil de la douleur est augmenté chez les personnes âgées. Une des hypothèses retenues, quant à la signification de cette observation, est un déficit de la fonction d'alerte précoce de la douleur. La hausse de l'intensité minimale de la stimulation nociceptive requise pour

déclencher le signal douloureux contribue à un risque plus élevé de diagnostic tardif d'un traumatisme ou d'une maladie [Gibson S., 2010].

1.5.7.3. Altération des voies de contrôle inhibitrices descendantes

Des travaux ont souligné une diminution des taux de certains neurotransmetteurs impliqués dans la modulation de la douleur (substance P, CGRP et somatostatine) et une réduction du nombre de neurones noradrénergiques et sérotoninergiques, contribuant à un déclin fonctionnel des voies inhibitrices descendantes. Tout ceci ainsi altère la tolérance à la douleur chez le sujet âgé [Gibson S., 2010].

1.5.7.4. Modifications corticales

Une perte des neurones et des connexions dendritiques, liée à l'âge, est observée au niveau du cortex cérébral. La synthèse, le transport axonal et la liaison au récepteur des neurotransmetteurs changent également. La densité des récepteurs aux opioïdes diminue dans le cerveau mais pas dans la moelle épinière, et une baisse des opioïdes endogènes peut également avoir lieu. Ces résultats suggèrent un retard, lié à l'âge, de l'intégration de l'information douloureuse et une activation corticale réduite [Gibson S., 2010].

1.5.7.5. Troubles musculo-squelettiques

La dégénérescence de la structure musculo-squelettique s'impose comme la première cause de douleur chronique chez la personne âgée.

1.6. Evaluation de la douleur chez la personne âgée

L'évaluation de la douleur s'inscrit dans le cadre de l'Évaluation Gériatrique Standardisée (EGS) qui apprécie globalement le retentissement de la douleur sur l'état de santé et sur les capacités fonctionnelles du patient. Cette évaluation gériatrique standardisée, reposant sur l'interrogatoire du patient, l'examen clinique, les explorations fonctionnelles, et l'appréciation du comportement ainsi que de l'autonomie, permet d'élaborer une stratégie personnalisée, préventive et curative de la douleur et de son étiologie.

Cette appréciation de la douleur inclut ainsi des évaluations physiques, cognitives, psychologiques, comportementales, éthiques, fonctionnelles et neurologiques.

Par exemple, en cas de douleur chronique, on affinera l'évaluation par une expertise psychologique afin d'apprécier la part relative des composantes physiques et psychologiques

réactionnelles, associées et intriquées. Ainsi, pour confirmer l'existence de dépression ou d'anxiété, l'équipe médicale aura recours à une échelle validée par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé : l'échelle du retentissement émotionnel (Hospital Anxiety and Depression Scale : HADS).

De ce cheminement, l'équipe médicale aboutit à une évaluation globale de la douleur décrivant son intensité, sa ou ses localisations, ses caractéristiques, son évolution ainsi que les facteurs responsables de ses variations, les retentissements affectif et fonctionnel ainsi que l'impact sur la qualité de vie du patient [Michel M. et Rat P., 2010].

L'appréciation de la douleur constitue ainsi la première étape de la prise en charge du patient âgé douloureux. La douleur doit être évaluée de manière adéquate et doit être dépistée systématiquement car la plainte douloureuse n'est pas un automatisme. En effet, une étude a publié que 34 % des douleurs ne sont pas détectées dans la population gériatrique. Ainsi, tous phénomènes de stress, de tachycardie, d'hypertension artérielle, de troubles respiratoires, de phénomènes neurovégétatifs, d'anorexie ou encore de repli sur soi, sans pour autant de plaintes douloureuses de la part du patient, devra inciter le soignant à réaliser une évaluation de la douleur [Verlhac B., 2008].

La démarche d'évaluation de la douleur reprend les trois catégories de classification de la douleur. Dans un premier temps, le type de douleur (aiguë ou chronique) sera diagnostiqué. Puis, on différenciera le mécanisme à l'origine des douleurs chroniques rebelles. En effet, ces douleurs répondent à des approches thérapeutiques différentes. Enfin, on mesurera au moyen des échelles décrites ci-après, l'intensité de la douleur qui est « le » critère d'évaluation primaire. Le consensus des recommandations préconise la pratique d'une auto-évaluation de la douleur chez tous ces patients. âgés.

Cette expertise quantitative permet d'une part, d'évaluer la sévérité de la douleur et d'autre part, d'apprécier et de suivre l'efficacité des traitements antalgiques prescrits, en tenant compte de la cinétique de modification du score. Par conséquent, l'efficacité de l'évaluation doit être régulièrement réévaluée et le plan thérapeutique modifié si nécessaire, dans le cas où l'effet est excessif ou inadéquat. Tous changements brutaux limitant les activités fonctionnelles doivent être aussi réévalués.

La réponse au traitement peut-être calculée en faisant la différence d'intensité de douleur entre le post-traitement et le pré-traitement : Pain Intensity Différence (PID). Cette mesure est exprimée en pourcentage de changement d'intensité par rapport au niveau de base, fixé à 30 % par le docteur Farrar et ses collègues, se basant sur les résultats de dix essais cliniques impliquant plus de 2700 patients.

Récemment, dans le cadre de la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST), la traçabilité de l'évaluation de la douleur fait partie des dix indicateurs de qualité et de sécurité des soins qui doivent être mis à disposition du public par les hôpitaux et les cliniques.

1.6.1. Les difficultés d'évaluation

D'une part, le vieillissement et ses pathologies induisent des spécificités liées à l'âge. En effet, les atteintes sensorielles telles que la surdité ou la cécité, les troubles cognitifs (maladie de Parkinson, démences, accidents vasculaires cérébraux...) sont autant d'altérations à l'évaluation de la douleur, en instaurant un frein au niveau des capacités relationnelles. Toutefois, l'auto-évaluation doit systématiquement être privilégiée, même si quelques troubles cognitifs mineurs sont présents.

D'autre part, une majorité de patients âgés sont réticents à rapporter leur douleur, considérant les symptômes comme une conséquence normale de l'âge et ont peur de la nécessité de la mise en place de tests diagnostiques.

1.6.2. Echelles d'auto-évaluation

Les outils de la douleur, présentés ci-dessous, sont ceux validés par la Haute Autorité de Santé (HAS), publiés en 1999, dans les recommandations concernant l'évaluation et le suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire [ANAES, 1999].

1.6.2.1. Echelles globales ou uni-dimensionnelles

Ces échelles unidimensionnelles, présentées sous forme de réglette, évaluent exclusivement une seule dimension de la douleur : son intensité ou son soulagement, à partir d'une auto-évaluation réalisée par le patient. Ces dispositifs sont simples d'utilisation et sont adaptées pour réaliser une estimation globale à la fois des douleurs aiguës et chroniques.

✓ *Echelle visuelle analogique (EVA)*

Il s'agit de l'échelle d'évaluation de la douleur la plus utilisée et la plus fiable. Le patient cote sa douleur en traçant un trait sur la ligne horizontale de 10 cm. L'intensité de la douleur est évaluée par la distance entre la position du trait et les extrémités : « pas de douleur » et « douleur maximale imaginable ». L'EVA aide à identifier les patients nécessitant un traitement contre la douleur. Des antalgiques doivent être proposés quand le score est supérieur ou égal à 3 sur 10 [Boccard E. et Deymier V., 2008].

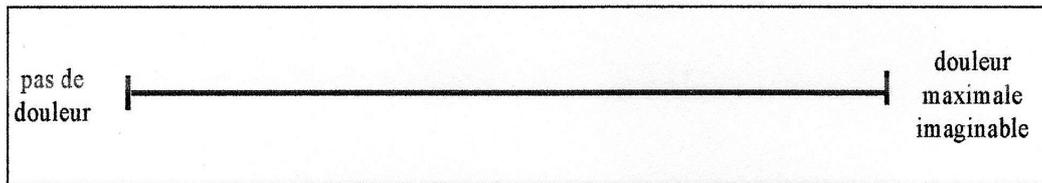


Figure 6 : Echelle visuelle analogique [ANAES, 1999]

Il peut être intéressant d'utiliser des variantes :

- L'EVA avec une face patient et un côté soignant. Dans ce cas, le patient déplace un curseur et le soignant regarde sur sa face à quelle sévérité est cotée la douleur.

- Il existe aussi une échelle visuelle analogique colorimétrique dont la ligne droite est substituée par un triangle rouge [ANAES, 1999].

✓ *Echelle Verbale Simple (EVS)*

La personne choisit l'adjectif caractérisant le mieux l'intensité de sa douleur parmi 5 descripteurs. Pour chaque adjectif est attribué un score (de 0 à 4). Cette réglette est parfois plus accessible au patient car elle présente l'avantage d'être moins abstraite [ANAES, 1999].

L'EVS, de par son meilleur taux de réussite, lors de son utilisation chez la personne âgée : 74% versus 58 % pour l'EVA, doit ainsi être l'échelle de choix chez la personne âgée [Michel M. et Rat P., 2010].

Douleur (1)	Scores
absente	0
faible	1
modérée	2
intense	3
extrêmement intense	4

Figure 7 : Echelle Verbale Simple [ANAES, 1999]

✓ *Echelle numérique (EN) :*

Le patient note sa douleur entre 0 et 10. La note de 0 correspond à l'absence de douleur et la note de 10 à une "douleur maximale imaginable". Un score supérieur ou égal à trois sur 10 indique la nécessité d'instaurer un traitement antalgique [ANAES, 1999]. Dans la pratique quotidienne, l'échelle numérique a l'avantage de ne pas nécessiter de support particulier, ce qui facilite la généralisation de l'évaluation systématique de la douleur.

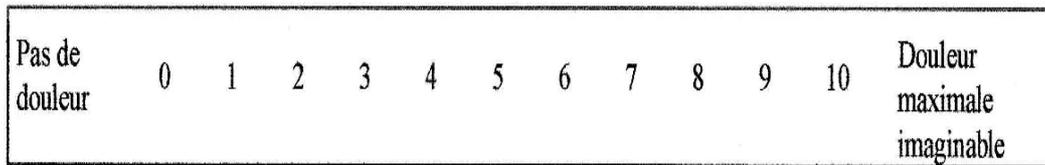


Figure 8 : Echelle numérique [ANAES, 1999]

1.6.2.2. Echelles multi-dimensionnelles : McGill Pain Questionnaire (MPQ) et sa version française : Questionnaire Douleur Saint Antoine (QDSA)

Le questionnaire douleur Saint Antoine est une adaptation française du McGill Pain Questionnaire. Il s'agit d'une échelle de description verbale de la douleur, permettant à la fois une évaluation quantitative et qualitative de la douleur.

Melzack a élaboré le MacGill Pain Questionnaire (MPQ) constitué de 79 qualificatifs repartis en 20 sous-classes regroupées en 4 classes : sensorielle, affective, évaluative et sensori-affective [Melzack R., 1975]. Le patient choisi dans chaque sous-classe, un seul qualificatif le plus approprié à sa douleur.

Ce questionnaire doit être considéré comme une information supplémentaire car on ne peut pas établir de score global. Cependant, certains qualificatifs possèdent une orientation diagnostique pour faciliter la reconnaissance de certaines douleurs et pour apprécier le retentissement affectif de la douleur. Il est réservé aux patients ayant un haut score au Mini Mental State (MMS), un niveau de vocabulaire et de culture suffisants. L'ensemble de ces critères limite considérablement son utilisation [Boccard E. et Deymier V., 2008].

1.6.2.3. Conditions d'utilisation des échelles d'auto-évaluation

Il ne s'agit pas simplement de choisir un instrument de mesure qui soit fiable et dûment validé, encore faut-il l'utiliser de façon adéquate et uniforme.

Afin d'optimiser l'utilisation des échelles d'auto-évaluation, le recueil doit être mené dans les conditions optimums décrites ci-après :

- ✓ Les échelles d'auto-évaluation utilisées doivent être validées en gériatrie.
- ✓ Les patients doivent présenter des fonctions cognitives intactes ou des troubles cognitifs modérés (MMS supérieur ou égal à 18 sur 30).
- ✓ Les capacités visuelles et auditives des personnes âgées doivent être vérifiées pour ne pas altérer les résultats.

Nom du patient _____ Date _____ Heure _____ AM-PM

Analgésique(s) _____ Dose _____ Heure de la prise _____ AM-PM

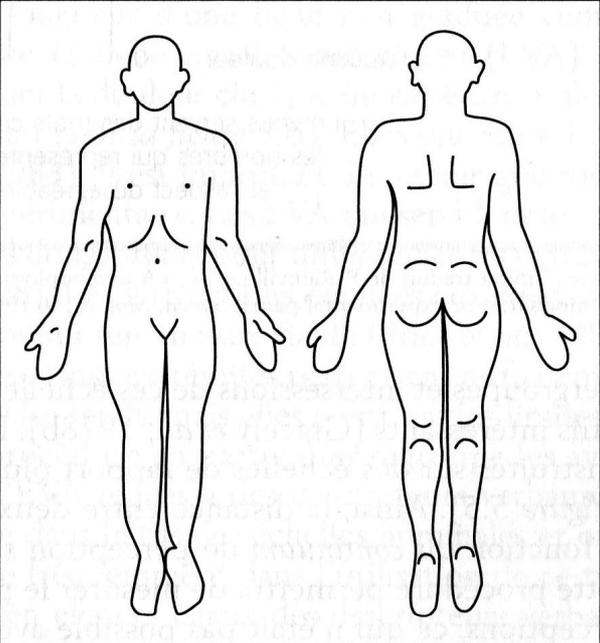
_____ Dose _____ Heure de la prise _____ AM-PM

Temps de l'analgésique (en heures) : +4 +1 +2 +3

PRI: S _____ (1 - 10) A _____ (11 - 15) E _____ (16) M(S) _____ (17 - 19) M(AE) _____ (20) M(T) _____ (17 - 20) PRI(T) _____ (1 - 20)
PPI : Douleur : <input type="checkbox"/> Constante <input type="checkbox"/> Périodique <input type="checkbox"/> Brève

1. Qui tremblote Qui tremble
 Qui palpite Qui bat
 Qui élance Qui martèle
2. Par secousses
 Brusque
 Fulgurante
3. Qui pique
 Qui perce
 Qui pénètre
 Qui poignarde
4. Vive
 Aiguë
 Déchirante
5. Qui pince
 Qui presse
 Qui ronge
 Qui crampe
 Qui écrase
6. Qui tiraille
 Qui tire
 Qui tord
7. Chaude
 Brûlante
 Bouillante
 Marquée au fer rouge
8. Qui fourmille
 Qui démange
 Cuisante
 Cinglante
9. Sourde
 Douloureuse
 Drue
 Pénible
 Poignante
10. Sensible
 Crispée
 Qui écorche
 Qui fend

11. Fatigante
 Épuisante
12. Écoeürante
 Étouffante
13. Épeürante
 Effrayante
 Terrifiante
14. Violente
 Éreintante
 Cruelle
 Tuante
 Torturante
15. Déprimante
 Aveuglante
16. Agaçante
 Exaspérante
 Intense
 Horrible
 Intolérable
17. Qui s'étend
 Qui rayonne
 Qui rentre
 Qui transperce
18. Raide
 Engourdie
 Tendue
 Qui serre
 Qui arrache
19. Fraîche
 Froide
 Glacée
20. Énervante
 Dégoûtante
 Éprouvante
 Atroce
 Agonisante



Symptômes accompagnateurs <input type="checkbox"/> Nausée <input type="checkbox"/> Céphalée <input type="checkbox"/> Étourdissement <input type="checkbox"/> Vertige <input type="checkbox"/> Constipation <input type="checkbox"/> Diarrhée	Sommeil <input type="checkbox"/> Bon <input type="checkbox"/> Irrégulier <input type="checkbox"/> Peut pas dormir	Apports alimentaires <input type="checkbox"/> Bon <input type="checkbox"/> Complets <input type="checkbox"/> Partiels <input type="checkbox"/> Peu <input type="checkbox"/> Aucun
Notes :	Notes :	Notes :
	Activités <input type="checkbox"/> Régulières <input type="checkbox"/> Partielles <input type="checkbox"/> Peu <input type="checkbox"/> Aucune	Notes :

Figure 9 : Questionnaire Douleur Saint Antoine [Marchand S., 2009]

Concernant des éventuelles altérations cognitives, visuelles et auditives modérées, le patient se verra proposer des thermomètres de la douleur, des instructions écrites, un schéma du corps pour reporter le ou les lieux de la douleur, des échelles imprimées en gros caractères, des échelles de l'expression faciale de la douleur...

- ✓ Le patient doit être correctement installé, dans une ambiance lumineuse claire et sans bruit.
- ✓ Les modalités d'utilisation de l'échelle choisie doivent être présentées de façon claire et simple. Le soignant doit, par la suite, s'assurer de la bonne compréhension, par le patient, des consignes, en les lui faisant reformuler. Concrètement, lors du premier recours à une échelle uni-dimensionnelle, le soignant devra s'assurer que la personne âgée situe correctement les positions extrêmes de l'outil afin de garantir qu'il a bien compris l'utilisation de l'échelle et ainsi vérifier la fiabilité de l'auto-évaluation. Les patients limités par l'attention ou l'altération cognitive, doivent se voir répéter les instructions et disposer d'un temps adéquat pour répondre [Michel M. et Rat P.,2010].
- ✓ La même échelle quantitative de la douleur doit être utilisée de l'initiation au suivi du traitement.

1.6.3. Echelles d'hétéro-évaluation ou échelles comportementales :

Pour les patients incapables d'utiliser ces outils d'auto-évaluation, l'HAS a édité en 2000 des recommandations sur l'évaluation et la prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale [Michel M. et Rat P., 2010]. L'utilisation d'échelles d'hétéro-évaluation se base sur les observations, réalisées par les soignants, des modifications comportementales entraînées par la douleur, chez les sujets âgés ayant des troubles de la communication verbale. Selon l'American Geriatric Society, les changements induits par la douleur chronique sont au nombre de six :

- ✓ expressions faciales : grimaces, froncements des sourcils, front crispé...
- ✓ verbalisation, vocalisation : gémissements, soupirs, appels,...
- ✓ mouvements du corps : rigidité, déambulation,...
- ✓ changements dans les relations sociales : agressivité, résistance aux soins, diminution de la socialisation,...
- ✓ modifications dans les activités : refus alimentaire, modification du sommeil,...
- ✓ fluctuations de l'état psychique : irritabilité, confusion, pleurs,...

La réalisation de ces tests nécessite une formation préalable et un entraînement car la cotation ne doit pas refléter l'interprétation du soignant [Michel M. et Rat P., 2010].

Un travail mené par le collectif Doloplus, établit que pour 30 à 70 % des personnes âgées, une hétéro-évaluation est nécessaire.

1.6.3.1. Echelle Doloplus 2

L'échelle Doloplus est une échelle d'évaluation comportementale de la douleur chez la personne âgée. Cet outil comporte 10 items ayant une cotation, de 0 à 3, représentative de l'intensité de la douleur. Trois dimensions y sont intégrées :

- ✓ le retentissement somatique : plaintes somatiques, positions antalgiques au repos, protection des zones douloureuses, mimiques et sommeil.
- ✓ les conséquences psychomotrices : toilette et/ou habillage, mouvements.
- ✓ l'impact psychosocial : communication, vie sociale et troubles du comportement.

L'état douloureux est défini pour un score seuil de 5 sur 30 et un traitement doit être envisagé pour tout résultat supérieur à 5 sur 30 [ANAES, 2010].

1.6.3.2. Echelle Comportementale d'évaluation de la douleur pour la Personne Agée non communicante (ECPA)

Cette échelle est organisée en deux parties :

- ✓ l'observation des soignants avant les soins : expression du visage, position spontanée au repos, mouvements et relation à autrui.
- ✓ analyse du comportement pendant les soins : anticipation anxieuse des soins, réponses à la mobilisation, attitudes quand les soins se portent sur la zone douloureuse et plaintes exprimées pendant le soin.

Cet outil se décompose en 8 items, cotés chacun de 0 à 4, selon l'intensité de la douleur, bâtie sur l'existence ou l'aggravation d'une douleur liée aux soins [ANAES, 2010].

1.6.4. Les limites de ces outils d'évaluation

1.6.4.1. Au niveau des qualités métrologiques

Après examen de la fiabilité, sensibilité et spécificité, aucun des outils, cités précédemment, n'est parfait et chacun est critiquable.

- ✓ Concernant les échelles uni-dimensionnelles, une importante critique leur est adressée car elles portent à considérer la douleur comme un phénomène simple et méconnaissent l'aspect multi-dimensionnel.

ECHELLE DOLOPLUS - 2 EVALUATION COMPORTEMENTALE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGE

NOM :		Prénom :		Service :		DATES				
Observation Comportementale										
RETENTISSEMENT SOMATIQUE										
1• Plaintes somatiques	• pas de plainte	0	0	0	0					
	• plaintes uniquement à la sollicitation	1	1	1	1					
	• plaintes spontanées occasionnelles	2	2	2	2					
	• plaintes spontanées continues	3	3	3	3					
2• Positions antalgiques au repos	• pas de position antalgique	0	0	0	0					
	• le sujet évite certaines positions de façon occasionnelle	1	1	1	1					
	• position antalgique permanente et efficace	2	2	2	2					
	• position antalgique permanente inefficace	3	3	3	3					
3• Protection de zones douloureuses	• pas de protection	0	0	0	0					
	• protection à la sollicitation n'empêchant pas la poursuite de l'examen ou des soins	1	1	1	1					
	• protection à la sollicitation empêchant tout examen ou soins	2	2	2	2					
	• protection au repos, en l'absence de toute sollicitation	3	3	3	3					
4• Mimique	• mimique habituelle	0	0	0	0					
	• mimique semblant exprimer la douleur à la sollicitation	1	1	1	1					
	• mimique semblant exprimer la douleur en l'absence de toute sollicitation	2	2	2	2					
	• mimique inexpressive en permanence et de manière inhabituelle (atone, figée, regard vide)	3	3	3	3					
5• Sommeil	• sommeil habituel	0	0	0	0					
	• difficultés d'endormissement	1	1	1	1					
	• réveils fréquents (agitation motrice)	2	2	2	2					
	• insomnie avec retentissement sur les phases d'éveil	3	3	3	3					
RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR										
6• Toilette et/ou habillage	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0					
	• possibilités habituelles peu diminuées (précautionneux mais complet)	1	1	1	1					
	• possibilités habituelles très diminuées, toilette et/ou habillage étant difficiles et partiels	2	2	2	2					
	• toilette et/ou habillage impossibles, le malade exprimant son opposition à toute tentative	3	3	3	3					
7• Mouvements	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0					
	• possibilités habituelles actives limitées (le malade évite certains mouvements, diminue son périmètre de marche)	1	1	1	1					
	• possibilités habituelles actives et passives limitées (même aidé, le malade diminue ses mouvements)	2	2	2	2					
	• mouvement impossible, toute mobilisation entraînant une opposition	3	3	3	3					
RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL										
8• Communication	• inchangée	0	0	0	0					
	• intensifiée (la personne attire l'attention de manière inhabituelle)	1	1	1	1					
	• diminuée (la personne s'isole)	2	2	2	2					
	• absente ou refus de toute communication	3	3	3	3					
9• Vie sociale	• participation habituelle aux différentes activités (repas, animations, ateliers thérapeutiques,...)	0	0	0	0					
	• participation aux différents activités uniquement à la sollicitation	1	1	1	1					
	• refus partiel de participation aux différentes activités	2	2	2	2					
	• refus de toute vie sociale	3	3	3	3					
10• Troubles du comportement	• comportement habituel	0	0	0	0					
	• troubles du comportement à la sollicitation et itératif	1	1	1	1					
	• troubles du comportement à la sollicitation et permanent	2	2	2	2					
	• troubles du comportement permanent (en dehors de toute sollicitation)	3	3	3	3					
COPYRIGHT						SCORE				

Figure 10 : Echelle Doloplus 2 [ANAES, 2010].

**ÉVALUATION COMPORTEMENTALE
DE LA DOULEUR
CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE**

Échelle ECPA

I - OBSERVATION AVANT LES SOINS

1/ EXPRESSION DU VISAGE : REGARD ET MIMIQUE		
Visage détendu		0
Visage soucieux		1
Le sujet grimace de temps en temps		2
Regard effrayé et/ou visage crispé		3
Expression complètement figée		4
2/ POSITION SPONTANÉE au repos (recherche d'une attitude ou position antalgique)		
Aucune position antalgique		0
Le sujet évite une position		1
Le sujet choisit une position antalgique		2
Le sujet recherche sans succès une position antalgique		3
Le sujet reste immobile comme cloué par la douleur		4
3/ MOUVEMENTS (OU MOBILITÉ) DU PATIENT (hors et/ou dans le lit)		
Le sujet bouge ou ne bouge pas comme d'habitude*		0
Le sujet bouge comme d'habitude* mais évite certains mouvements		1
Lenteur, rareté des mouvements contrairement à son habitude*		2
Immobilité contrairement à son habitude*		3
Absence de mouvement** ou forte agitation contrairement à son habitude*		4
* se référer au(x) jour(s) précédent(s) ** ou prostration		
N.B. : les états végétatifs correspondent à des patients ne pouvant être évalués par cette échelle		
4/ RELATION À AUTRUI		
Il s'agit de toute relation, quel qu'en soit le type : regard, geste, expression...		
Même type de contact que d'habitude*		0
Contact plus difficile à établir que d'habitude*		1
Évite la relation contrairement à l'habitude*		2
Absence de tout contact contrairement à l'habitude*		3
Indifférence totale contrairement à l'habitude*		4
* se référer au(x) jour(s) précédent(s)		

II - OBSERVATION PENDANT LES SOINS

5/ Anticipation ANXIEUSE aux soins		
Le sujet ne montre pas d'anxiété		0
Angoisse du regard, impression de peur		1
Sujet agité		2
Sujet agressif		3
Cris, soupirs, gémissements		4
6/ Réactions pendant la MOBILISATION		
Le sujet se laisse mobiliser ou se mobilise sans y accorder une attention particulière		0
Le sujet a un regard attentif et semble craindre la mobilisation et les soins		1
Le sujet retient de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins		2
Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins		3
Le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins		4
7/ Réactions pendant les SOINS des ZONES DOULOUREUSES		
Aucune réaction pendant les soins		0
Réaction pendant les soins, sans plus		1
Réaction au TOUCHER des zones douloureuses		2
Réaction à l'EFFLEUREMENT des zones douloureuses		3
L'approche des zones est impossible		4
8/ PLAINTES exprimées PENDANT le soin		
Le sujet ne se plaint pas		0
Le sujet se plaint si le soignant s'adresse à lui		1
Le sujet se plaint dès la présence du soignant		2
Le sujet gémit ou pleure silencieusement de façon spontanée		3
Le sujet crie ou se plaint violemment de façon spontanée		4

PATIENT

NOM : _____ **Prénom :** _____ **Sexe :** _____ **Âge :** _____

Date : _____ Service : _____
Heure : _____ Nom du Cotateur : _____

SCORE

Figure 11 : Echelle Comportementale d'évaluation de la douleur pour la personne âgée non communicante (ECPA) [ANAES, 2010].

- ✓ Le soignant devra indiquer au patient le moment douloureux qu'il juge nécessaire de coter (au moment de l'évaluation, au cours des 24 heures,...) et aussi la douleur devant être décrite : douleur de repos, de mouvement, douleur principale...
- ✓ Les échelles comportementales, utilisées chez le sujet non communicant, manquent de spécificité pour leur part. En effet, la discrimination entre douleur, dépression et démence n'est pas bien établie. Le cri et l'agitation, par exemple, peuvent ainsi traduire un inconfort, une douleur aiguë mais aussi une peur.
- ✓ Le soignant ne devra pas limiter l'évaluation de la douleur à son intensité mais devra également apprécier l'impact physique de la douleur sur les activités quotidiennes des patients et les limitations fonctionnelles qui en découlent. Divers instruments existent pour mesurer l'impact de la douleur dans les diverses sphères de la vie quotidienne. Ainsi, le questionnaire concis de la douleur : Brief Pain Inventory inclut une échelle d'interférence qui permet au patient de coter jusqu'à quel point la douleur gêne l'activité générale, l'humeur, la capacité de marcher, le travail habituel, les relations avec les autres, le sommeil et le goût de vivre. Un autre attribut fondamental à considérer est la composante affective qui accompagne la douleur, qui peut aller du simple désagrément à la dépression. L'anxiété, la dépression et l'asthénie influencent l'expression de la douleur et modifient la réponse aux antalgiques.
- ✓ Il est important de noter qu'une réduction de la sévérité de la douleur, grâce à un traitement donné, ne garantit pas nécessairement que la condition physique du patient et/ou son état psychologique va s'améliorer de façon proportionnelle, l'inverse étant aussi vrai.
- ✓ De la même façon, la satisfaction obtenue avec un traitement donné ou encore la perception qu'à le patient quant à l'amélioration de sa condition, ne sont pas toujours parfaitement et nécessairement corrélés avec les changements rapportés au niveau de la sévérité de la douleur [Michel M. et Rat P.,2010].

1.6.4.2. Concernant l'évaluation

- ✓ Le soignant ne doit jamais oublier que le patient est seul juge de sa douleur quand il l'évalue, même si son expertise ne correspond pas à celle estimée par le corps médical.
- ✓ Par ailleurs, les circonstances de l'évaluation peuvent interférer avec l'évaluation : fonction de l'évaluateur, présence ou absence d'un proche, moment de la journée, mouvement ou repos. Il est donc nécessaire de répéter les évaluations au cours des 24 heures. De plus, mis à part des situations d'altération cognitive sévère, les atteintes sensorielles, les troubles du langage, les troubles bénins de la mémoire et de l'attention ainsi qu'une sédation excessive, limitent aussi les possibilités d'autoévaluation.

- ✓ Les prises en charge de l'anorexie, des troubles du sommeil, de la confusion et de l'angoisse s'intriquent avec la prise en charge de la douleur, rendant l'évaluation des thérapeutiques plus compliquée.
- ✓ En ce qui concerne le choix de l'échelle d'auto-évaluation, il est conseillé d'en proposer plusieurs au malade âgé et de retenir celle qui semble le mieux lui convenir.
- ✓ L'utilisation d'une échelle d'évaluation de la douleur, couplée à l'évaluation gériatrique standardisée (EGS) est consommatrice de temps pour le soignant, d'autant plus s'il doit récolter des informations supplémentaires auprès de la famille et de ses collègues (comportements antérieurs, sommeil, appétit). En ce qui concerne l'hétéro-évaluation, un audit national a montré que seulement 11 % des soignants en établissement de santé y avaient recours. Beaucoup de professionnels de santé restent ainsi réticents à l'utilisation des échelles Doloplus et ECPA. Ils leur reprochent une durée de passation trop longue, incompatible avec leur charge de travail. En plus, concernant l'outil Doloplus, la nécessité d'une formation serait un frein à son utilisation, et certains termes sont mal compris.
- ✓ Cependant, le recours systématique aux outils d'auto-évaluation a progressé grâce au développement des plans douleurs successifs, mais il est loin d'être généralisé auprès des personnes âgées, alors que cette étape est considérée comme essentielle dans la prise en charge de la douleur. En effet, la notion de subjectivité de l'expression douloureuse peut, à tort, faire privilégier l'expérience professionnelle du soignant plutôt que l'utilisation d'outils.
- ✓ A l'exception de l'échelle Doloplus, les autres échelles ne présentent pas de score seuil à l'introduction d'un traitement antalgique.
- ✓ Il importe de préciser dans l'évaluation de la demande d'antalgique, ce qui revient à un comportement douloureux spontané et au mode de prescription. Il a été observé que pour un même niveau de douleur exprimée sur une EVA, les patients extravertis sont plus enclins que les patients introvertis à se plaindre et à réclamer des médicaments [Michel M. et Rat P.,2010].

1.7. Conséquences de la douleur chez la personne âgée

La survenue d'une douleur chez la personne âgée, aussi minime soit-elle, peut être invalidante et parfois dramatique. Quelles que soient les raisons de la persistance de la douleur, les conséquences sont multiples, tout d'abord pour la personne âgée souffrante mais aussi pour son entourage personnel, et l'équipe soignante qui s'en occupe.

La douleur est un obstacle à la mobilité et à la qualité de vie. Anxiété, dépression, isolement social, régression, troubles de l'appétit et du sommeil, troubles de la marche et chutes sont les premières conséquences de la douleur. Elles entraînent elles-mêmes des limitations fonctionnelles, l'aggravation d'un handicap, puis une perte d'autonomie et une incapacité à effectuer seul les gestes de la vie courante et de ce fait, un isolement social.

1.7.1. Pour le patient

1.7.1.1. Conséquences physiques

- ✓ La persistance de la douleur, en gériatrie, génère d'autres complications, aboutissant la plus part du temps à un tableau de grabatisation progressif et irréversible.
- ✓ L'anorexie, symptôme courant de la personne douloureuse, a pour conséquence d'accentuer une éventuelle dénutrition, pathologie déjà extrêmement fréquente dans la population âgée. Cet état pathologique d'apport nutritionnel insuffisant a comme étiologie à la fois un mécanisme exogène par manque d'apport et une cause endogène par une augmentation du catabolisme protidique (induite par le syndrome inflammatoire, par exemple).
- ✓ Les troubles du sommeil du malade âgé sont aussi potentiellement sources de complications : asthénie, diminution de la mobilité, de la vigilance majorant la perte d'autonomie.
- ✓ Le syndrome confusionnel, lié à la douleur, d'une part, entraîne une souffrance morale avec une anxiété intense et d'autre part génère une déshydratation par un manque d'apport en eau, accentuée par une éventuelle dénutrition.

1.7.1.2. Conséquences psychologiques

Suite à la perte d'autonomie, la douleur provoque une grande souffrance morale et une dévalorisation du patient, liées notamment au doute qui s'installe sur l'authenticité de la relation malade/soignants d'où un certain nomadisme médical à la recherche de celui qui pourra soulager leurs douleurs. Cette souffrance morale se traduit soit par une anxiété profonde associée à un désir de mort plus ou moins exprimé, soit par des troubles du comportement à type de repli sur soi ou au contraire d'agitations. L'ensemble de ces éléments permet de poser le diagnostic de dépression. Chez la personne âgée, une corrélation entre douleur et dépression a été établie.

1.7.1.3. Quelques chiffres des conséquences de la douleur chez la personne âgée

Une étude descriptive de 124 patients, âgés de 71 à 90 ans, recense les interférences principales d'une douleur modérée à sévère sur la vie quotidienne.

	Activité générale	Humeur	Mobilité	Sommeil	Joie de vivre	Concentration	Relations sociales
Douleur modérée	8,8	8,8	27,9	5,9	4,4	4,4	1,5
Douleur sévère	44,7	34,2	50,0	28,9	34,2	18,4	18,4

Figure 12 : Principales interférences d'une douleur modérée ou sévère sur la vie quotidienne [Brown ST. et al., 2011].

Les différents taux d'interférence de la douleur sur les activités de la vie quotidienne sont significativement plus élevés dans les douleurs sévères que dans les douleurs modérées.

1.7.2. Pour l'entourage et les soignants

✓ Pour l'entourage familial, cette douleur, toujours présente, est responsable d'une souffrance morale. Il existe le risque que la persistance de la douleur peut être tellement insupportable qu'elle peut avoir pour conséquence le rejet du parent. Par conséquent, le soutien psychologique des aidants est aussi nécessaire que pour la personne âgée souffrante et sa famille.

✓ Le non soulagement de la douleur d'un patient retentit aussi sur les soignants qui le prennent en charge. La souffrance morale des soignants les renvoie à un sentiment d'impuissance et de colère vis à vis de celle ci et d'eux-mêmes.

2. Le traitement de la douleur par les antalgiques de palier III

2.1. Recommandations thérapeutiques des antalgiques de palier III dans la lutte contre la douleur

Selon l'American Geriatrics Society, tous les patients âgés présentant une incapacité fonctionnelle ou une diminution de la qualité de vie, secondaire à la présence d'une douleur persistante, sont candidats à un traitement pharmacologique.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a construit une échelle, à trois paliers, associant la classe analgésique et l'intensité de la douleur évaluée.

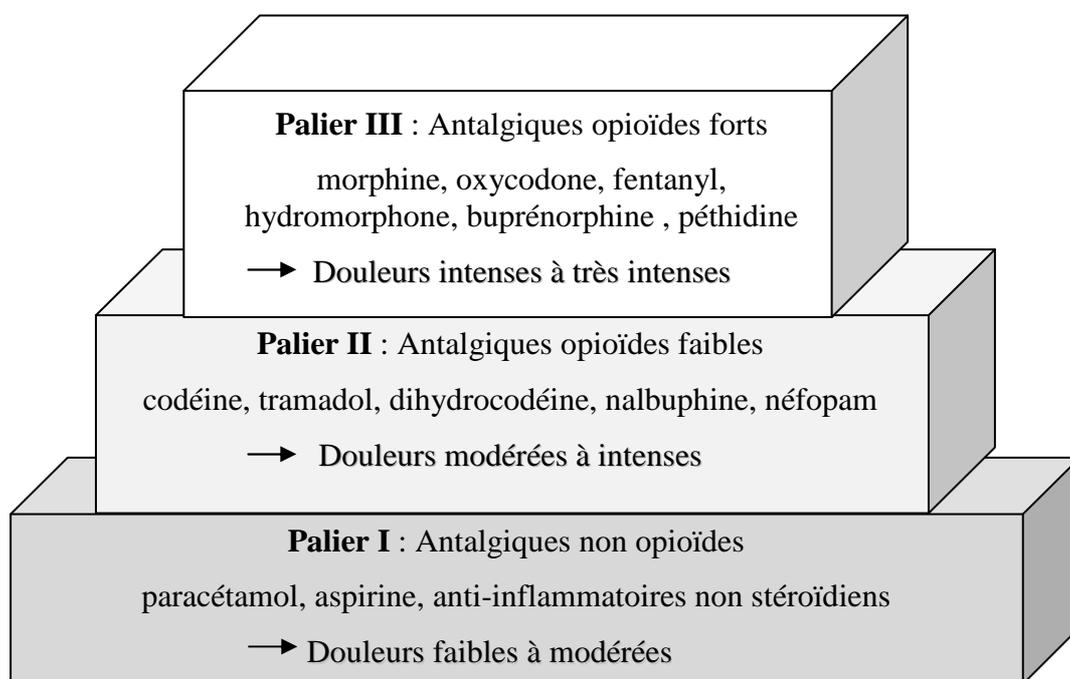


Figure 13 : Echelle de prescription analgésique à trois paliers de l'OMS.

- ✓ Les analgésiques du palier I, non morphiniques, ont la puissance analgésique la plus faible. Par conséquent, ces molécules, d'action périphériques, sont utilisées pour des douleurs faibles à modérées.
- ✓ Les analgésiques du palier II, encore appelés antalgiques centraux ou opioïdes faibles, sont actifs sur la perception de la douleur au niveau cérébral.
- ✓ Les analgésiques du palier III regroupent les agonistes opioïdes forts, purs ou partiels. Ils se définissent comme toute substance endogène ou synthétique, qui produit des effets similaires à la morphine et qui est bloquée par un antagoniste : la naloxone. On distingue,

dans cette catégorie, le niveau IIIa correspondant aux agonistes morphiniques pris par voie orale et le niveau IIIb se rapportant à ceux administrés par voie parentérale ou centrale.

Le passage d'un palier à l'autre est réalisé si l'effet plafond des antalgiques du niveau inférieur est atteint et si les analgésiques s'avèrent d'une efficacité insuffisante. L'approche par paliers est adéquate pour traiter la douleur dont l'intensité augmente progressivement mais il en est autrement de la douleur qui est sévère dès le départ. Dans cette situation, il est préférable d'utiliser des antalgiques de palier III, en première intention, afin de traiter de façon appropriée toute douleur intense. En pratique, l'International Association for the Study of Pain (IASP) préconise la prescription d'opioïdes d'emblée, pour toute douleur supérieure à 6 sur 10 à l'Échelle Visuelle Analogique (EVA).

Le choix d'un médicament antalgique, à l'intérieur de ces paliers, est lié aux mécanismes pathophysiologiques de la douleur, à son intensité, aux comorbidités du patient et aux comédications. Avant toute prescription d'analgésiques opioïdes, le médecin doit prendre en compte la voie et la fréquence d'administration, la durée du traitement, les effets indésirables potentiels ainsi que l'expérience passée du patient avec les opioïdes.

Dans certains cas, les analgésiques peuvent être associés à des traitements adjuvants médicamenteux ou non. Ces coanalgésiques possèdent des effets antalgiques relativement modestes, mais qui, associés à une autre molécule atténuant la douleur, peuvent renforcer ou compléter l'action de celle-ci, voire limiter la prescription de médicament opioïde.

2.2. Pharmacologie fondamentale des antalgiques de palier III

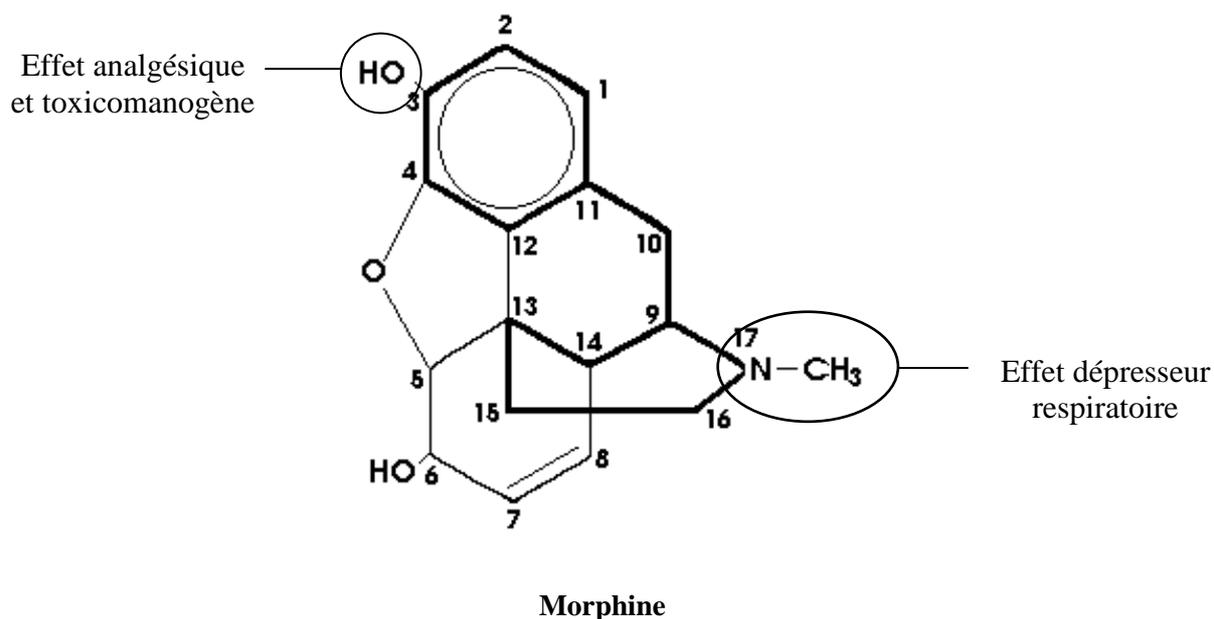
Actuellement, les opioïdes et la morphine en particulier, sont les médicaments les plus efficaces pour atténuer les douleurs intenses. Néanmoins, leur usage n'est pas anodin et de nombreux effets indésirables sont associés à leur action antalgique. Par conséquent, une connaissance approfondie de la pharmacologie des opioïdes est indispensable pour mieux aborder l'approche médicamenteuse d'un patient âgé douloureux et anticiper les effets secondaires [Beaulieu P., 2005].

2.2.1. Mécanisme d'action

2.2.1.1. Structure générale des opioïdes

La morphine, alcaloïde naturel, est issue de l'opium à 10 %, extrait du pavot : *Papaver somniferum*. La structure pentacyclique de la morphine a été décrite en 1902. La morphine est un dérivé phénanthrène, hydrocarbure aromatique tricyclique ayant la propriété d'être une

base faible comme la plupart des opioïdes. Certaines substitutions, endogènes ou synthétiques, sur les groupements hydroxylés ou azotés permettent de constituer de nouvelles molécules analogues à la morphine : les opioïdes [Beaulieu P., 2005].



Nom de la molécule	Radical et position			Autres modifications
	3	6	17	
Morphine	---OH	---OH	---CH ₃	/
Hydromorphone	---OH	==O	---CH ₃	(1)
Oxymorphone	---OH	==O	---CH ₃	(1), (2)
Hydrocodone	---OCH ₃	==O	---CH ₃	(1)
Oxycodone	---OCH ₃	==O	---CH ₃	(1), (2)
Nalorphine	---OH	---OH	---CH ₂ CH=CH ₂	/
Naloxone	---OH	==O	---CH ₂ CH=CH ₂	(1), (2)
Naltrexone	---OH	==O	---CH ₂ ◻	(1), (2)
Buprénorphine	---OH	---OCH ₃	---CH ₂ ◻	
Nalbuphine	---OH	---OH	---CH ₂ ◻	(1), (2)

Figure 14 : Structure de la morphine et des opioïdes de palier III, dérivés de la morphine [Beaulieu P., 2005].

2.2.1.2. Classification des opioïdes

Les opioïdes peuvent être classés en fonction de leur structure chimique. Ce rangement répertorie ainsi les morphiniques selon leur mode d'obtention : naturelle, semi-synthétique ou synthétique.

Les opioïdes peuvent également être rangés en fonction de leur action pharmacologique sur les différents types de récepteurs. Ainsi, certaines substances comme la buprénorphine ou la nalbuphine peuvent être agonistes partiels pour un certain sous-type de récepteurs opioïdes et antagonistes pour un autre [Beaulieu P., 2005].

Origine des composés	Propriété	Activité
<u>Naturels</u> Morphine	<u>Agonistes purs</u> Morphine Fentanyl Hydromorphone	<u>Forte</u> Morphine Fentanyl Hydromorphone
<u>Semi-synthétiques</u> Dihydromorphone	<u>Agonistes partiels</u> Buprénorphine Nalbuphine	<u>Intermédiaire</u> Buprénorphine Nalbuphine
<u>Synthétiques</u> Fentanyl et ses dérivés Péthidine Méthadone	<u>Activité mixte</u> Péthidine	

Tableau 2 : Classification des opioïdes forts en fonction de leurs origines, propriétés et activités [Beaulieu, P., 2005].

2.2.1.3. Récepteurs opioïdes

Les agonistes opioïdes doivent leurs propriétés analgésiques à leur fixation sur des récepteurs. Trois types de récepteurs opioïdes : μ , δ , κ ont été mis en évidence au début des années 1990. Puis, au vu des multiples effets produits par les opioïdes, l'existence de plusieurs sous-types de récepteurs spécifiques des opioïdes et leurs subdivisions a été démontrée.

Les opioïdes se définissent par une affinité et une activité intrinsèque envers leurs récepteurs. L'affinité d'une molécule d'opioïdes pour leurs récepteurs se caractérise par la facilité avec laquelle cette substance se fixe sur son site récepteur spécifique. Cette affinité des opioïdes vis-à-vis des récepteurs μ conditionne aussi leurs demi-vies de dissociation.

L'activité intrinsèque est l'action développée par un opioïde fixé à son récepteur. Les opioïdes ne développent pas la même activité intrinsèque. [Beaulieu P., 2005].

Les agonistes purs activent principalement les récepteurs centraux μ de façon totale et par conséquent n'ont pas d'effet plafond. A la différence des agonistes partiels, qui n'ont qu'une action partielle sur les récepteurs et donc ont leur efficacité antalgique plafonnée.

Opioïdes de palier III	μ	δ	κ
<u>Agonistes vrais</u>			
Morphine	+++	+	+
Oxycodone	+++	+	+
Méthadone	+++	0	0
Péthidine	++	+	+
Fentanyl	+++	+	0
<u>Agonistes partiels</u>			
Buprénorphine	+++	0	--
Nalbuphine	-	+	++
<u>Antagoniste</u>			
Naloxone	---	-	--

Tableau 3 : Sélectivité des opioïdes de palier III pour leurs récepteurs [Beaulieu P., 2005].

+ : agoniste ; - : antagoniste

2.2.1.4. Mode d'action des opioïdes

Les récepteurs opioïdes sont situés à des emplacements stratégiques afin d'effectuer un contrôle central et périphérique des voies de la douleur.

✓ *Actions au niveau cellulaire*

Les récepteurs opioïdes sont présents en grand nombre dans les cornes postérieures de la moelle épinière à la fois au niveau pré-synaptique et post-synaptique.

Les opioïdes se fixent sur leurs récepteurs μ , appartenant à la famille des protéines inhibitrices $G_i/0$, des neurones afférents secondaires. Leur activation inhibe l'adénylate cyclase et par conséquent, la production intracellulaire d'Adénosine MonoPhosphate cyclique (AMPC). Or ce second messager est responsable de l'activation de la protéine kinase A (PKA) qui régule de nombreux processus cellulaires et augmente l'excitabilité cellulaire en ouvrant les canaux sodiques. L'activation des récepteurs μ permet, aussi, l'ouverture de canaux potassiques,

entraînant une hyperpolarisation membranaire, responsable d'un potentiel post-synaptique inhibiteur. La stimulation, d'autre part, des récepteurs pré-synaptiques provoque une diminution de la libération de neurotransmetteurs (glutamate, substance P, acétylcholine, noradrénaline, sérotonine...) par inhibition des canaux calciques voltage-dépendants. L'ensemble de ces mécanismes, au niveau cellulaire, produit une réduction de l'excitabilité neuronale à l'origine des effets des opioïdes.

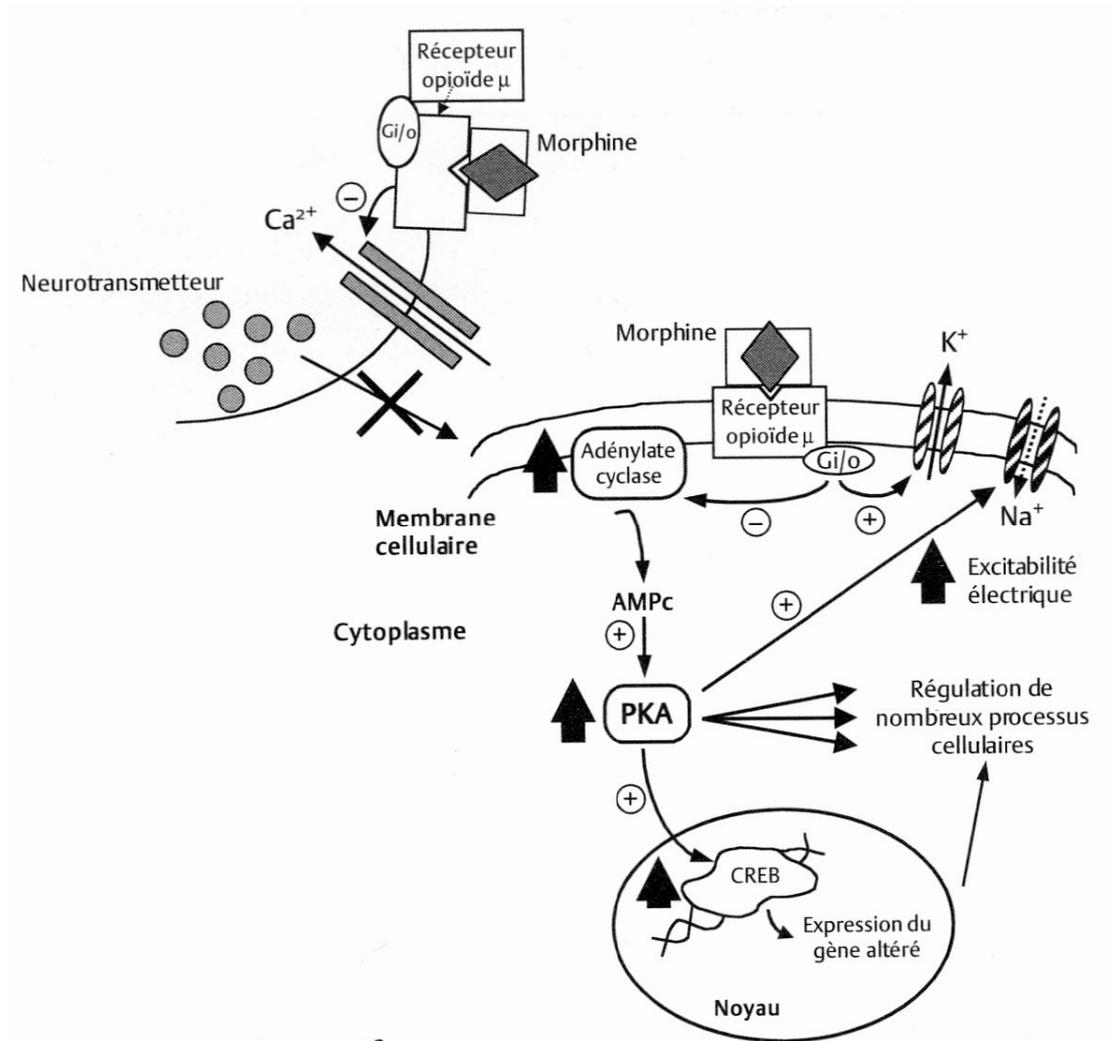


Figure 15 : Mécanisme d'action intracellulaire des opioïdes [Beaulieu P., 2005]

✓ *Mécanisme d'action central*

Au niveau central, les récepteurs opioïdes se trouvent principalement au niveau des régions impliquées dans la transmission et la modulation du message nociceptif. Les opioïdes stimulent les neurones au niveau de la substance grise périaqueducale (SGPA) et du noyau

réticulé paragigantocellulaire (NRPG). Ceux-ci se projettent alors sur le noyau du raphé magnus (NRM). De là, les neurones contenant de la sérotonine (5-HT) et des enképhalines se projettent au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Ces neurotransmetteurs endogènes vont ainsi inhiber la transmission nociceptive. Les opioïdes agissent également directement au niveau de la moelle épinière. Ils possèdent en plus une action indirecte par stimulation des fibres inhibitrices GABAergiques bloquant ainsi la libération de substance P ou de glutamate [Beaulieu P., 2005].

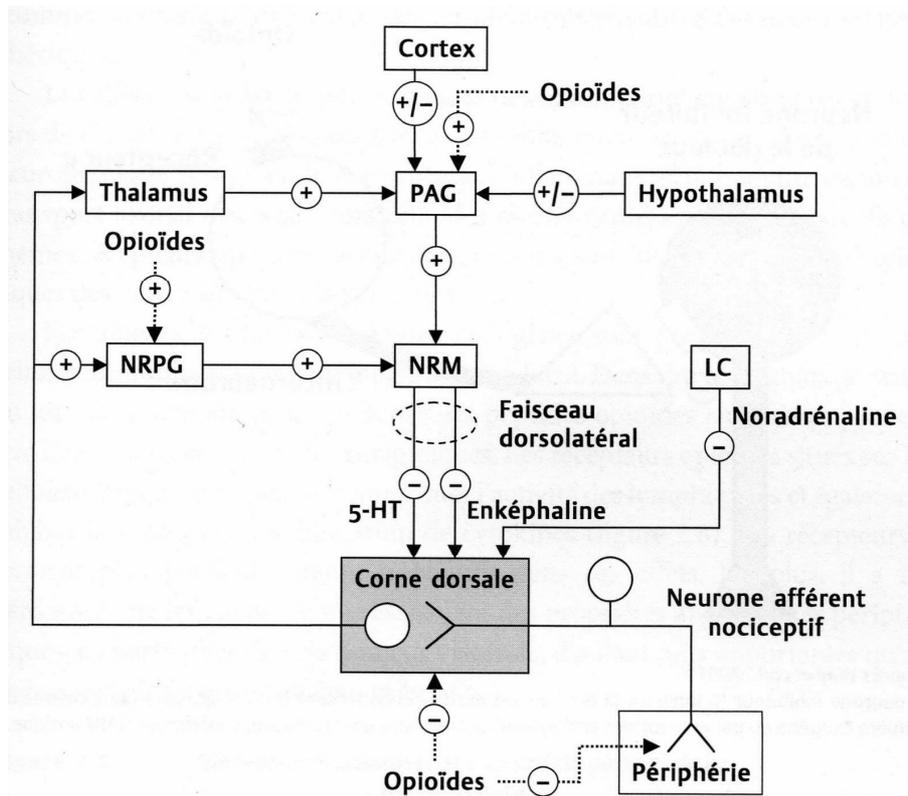


Figure 16 : Sites d'action des opioïdes au niveau central [Beaulieu P., 2005]

✓ *Mécanisme d'action périphérique*

Les opioïdes agissent directement sur les terminaisons nerveuses périphériques terminales des neurones afférents primaires. Leurs effets analgésiques périphériques sont surtout observés lors d'une inflammation ou d'une atteinte neuropathique. Dans ces conditions pathologiques, une augmentation du nombre et du transport axonal des récepteurs opioïdes est observée au niveau de ces terminaisons nerveuses périphériques. Les opioïdes, ainsi, inhibent la libération, dépendante du calcium, des composés pro-nociceptifs et pro-inflammatoires (substance P, peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP),...) [Beaulieu P., 2005].

✓ *Mécanisme d'action spinal*

Les récepteurs μ , δ , κ sont présents en grande quantité au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, endroit stratégique dans la modulation de la douleur. La présence de ces récepteurs à l'étage spinal permet ainsi l'inhibition de la transmission des impulsions nociceptives le long de la moelle épinière ; comme la libération de substance P par les neurones de la corne dorsale [Beaulieu P., 2005].

2.2.2. Pharmacodynamie

L'activation des différents de récepteurs opioïdes produit des effets qui varient en fonction du sous-type de récepteurs stimulés et de la molécule utilisée (*Tableau 3*).

Effets des opioïdes	μ	δ	κ
Analgésie supra-spinale	+++	0	0
spinale	++	++	++
périphérique	++	0	+
Dépression respiratoire	+++	++	0
Myosis	++	0	+
Constipation	++	++	+
Euphorie	+++	0	0
Sédation	++	0	++
Dépendance physique	+++	0	+

Tableau 4 : Propriétés pharmacodynamiques des opioïdes en fonction des sous types de récepteurs [Beaulieu P., 2005].

2.2.2.1. Effets sur le système nerveux central

Les opioïdes présentent une dualité d'action. Ces antalgiques sont à la fois inhibiteurs et stimulateurs du système nerveux central. Le système nerveux central est fortement ralenti lors de l'analgésie, de la dépression respiratoire, de la somnolence et de certaines modifications électro-encéphalographiques. Tandis que le myosis, les nausées et vomissements et l'activation du système limbique illustrent les actions excitatrices de morphiniques.

✓ *L'analgésie*

Les morphiniques sont responsables d'une antalgie précoce, intense et durable, dépendante de la dose administrée. L'analgésie se manifeste à l'étage supra-spinal, spinal et périphérique. Les antalgiques opioïdes ont la particularité de réduire, à la fois, l'expérience sensitive et affective de la douleur. Une douleur constante et importante est habituellement soulagée par les opioïdes de palier III, alors qu'une douleur aiguë intermittente ne paraît pas être aussi bien contrôlée par ceux-ci. Ce qui différencie, en terme d'analgésie, ces opioïdes de même palier, est leur puissance d'action, leur délai d'apparition et leur durée d'antalgie [Schumacher MA. et al., 2006].

✓ *La sédation*

La somnolence est un effet fréquemment observé (chez environ 50 % des patients), induit par les antalgiques de palier III. La sédation est transitoire, apparaissant surtout en début de traitement et lors d'augmentation de posologie. Cet effet est susceptible de disparaître après une à deux semaines de traitement. Les effets hypnotiques surviennent moins fréquemment avec les produits de synthèse (fentanyl, péthidine...). Cependant, tous opioïdes, à posologie analgésique standard, bouleversent les rythmes normaux du sommeil. Lors de la somnolence, des mouvements rapides des yeux peuvent éventuellement être décrits mais ne sont en aucun cas systématiques. Le malade est facilement réveillable. Toutefois, il est important de signaler que, d'une part, l'association d'opioïdes et de dépresseurs centraux (benzodiazépines, barbituriques, alcool...) peut engendrer un sommeil très profond et que, d'autre part, la somnolence peut également traduire une récupération d'un manque de sommeil [Schumacher MA. et al., 2006].

✓ *La dépression respiratoire*

Tous les analgésiques opioïdes, dès les plus faibles doses, peuvent être responsables d'une dépression respiratoire, par inhibition des centres respiratoires bulbaires aux stimuli hypercapniques et hypoxémiques. Ces centres bulbaires sont normalement impliqués dans la régulation de la fréquence respiratoire. L'ensemble des opioïdes exerce, à dose équianalgésique, une dépression respiratoire de même intensité, s'accompagnant toujours d'une baisse importante de la vigilance. Au-delà d'une certaine dose, une bradypnée puis une apnée apparaissent. L'atteinte des capacités respiratoires est liée à la dose et est influencée de façon notable par tout autre influx sensitif. Une perte de la sensibilité au dioxyde de carbone (CO₂) est alors observée. Or, l'hypoxémie, l'hypercapnie et l'abaissement du potentiel hydrogène (PH) sanguin sont les trois signaux indiquant au cerveau que la ventilation est nécessaire.

Ainsi, de part cette diminution du seuil de sensibilité au CO₂, il faut s'en remettre à la baisse d'oxygène dans le sang pour ventiler. Or, si on augmente trop l'oxygène dans le sang, en augmentant son débit, le dioxyde de carbone s'élève, lui aussi, dans le sang.

La dépression de la fonction respiratoire est mesurée par l'élévation de la pression artérielle en dioxyde de carbone (PaCO₂). Elle peut-être bien tolérée chez le malade sans insuffisance respiratoire antérieure. Toutefois, chez des patients ayant une augmentation de la pression intra-crânienne, un asthme, une broncho-pneumopathie obstructive chronique, une insuffisance respiratoire connue ou un cœur pulmonaire, cette dépression peut ne pas être tolérée [Schumacher MA. et al., 2006].

✓ *L'inhibition de la toux*

Les opioïdes inhibent le réflexe de la toux dès les plus faibles doses. Cet effet anti-tussif est mis à profit dans les douleurs liées à des lésions des voies bronchiques et des voies aérodigestives supérieures. Toutefois, la suppression de la toux, hormis cette indication, est considérée comme un effet indésirable car les opioïdes peuvent provoquer une accumulation de sécrétions et entraîner ainsi une obstruction des voies aériennes provoquant à l'extrême une atélectasie. Il est important de remarquer qu'il n'y a pas de parallélisme entre dépression respiratoire et diminution de la toux [Schumacher MA. et al., 2006].

✓ *L'effet psychodysléptique*

L'administration d'opioïdes, agissant en particulier sur les récepteurs μ , aboutit au développement d'un état de bien-être, d'euphorie, d'indifférence aux sensations désagréables, variables d'un individu à l'autre. Ces sensations sous-tendent un potentiel toxicomanogène, exceptionnel chez le patient douloureux chronique et qui ne doit en rien retarder la mise en place du traitement antalgique.

Contrairement à l'homme, de nombreuses espèces animales témoignent d'une excitation plutôt qu'une sédation quand on leur administre des opioïdes. Cet effet paradoxal, entre sédation et euphorie, est au moins partiellement liés à la dose [Schumacher MA. et al., 2006].

✓ *L'effet émétisant*

Les nausées et vomissements sont fréquents en début de traitement, puisqu'ils surviennent avec une fréquence de 20 à 60 %. Toutefois, l'effet est rapidement résolutif. Cette incidence est semblable quelque soit la voie d'administration, néanmoins, elle varie de manière intra-individuelle, mais est favorisée par une augmentation trop rapide des doses. Par conséquent,

quand le patient développe des nausées et vomissements, on changera de morphinique à dose équi-analgésique.

Les mécanismes émétiques produits par les opioïdes sont centraux et périphériques. L'action centrale, majeure, est la stimulation de la zone chémoréceptrice au niveau de l'*area postrema*. Il est primordial de signaler que toute stimulation des afférences vestibulaires lors de la marche, augmente l'incidence des nausées et vomissements. L'action émétique périphérique, quant à elle, est due à un retard de la vidange gastrique [Beaulieu P., 2005].

✓ *Le myosis*

Pratiquement tous les agonistes opioïdes provoquent un myosis par contraction du muscle circulaire de l'iris. Le myosis est un effet pharmacologique pour lequel se développe peu ou pas de tolérance. C'est, par conséquent, un signe permanent témoignant d'une imprégnation opioïde. Cet effet peut-être bloqué par des antagonistes : l'atropine, la naloxone [Schumacher MA. et al., 2006].

✓ *La rigidité du tronc*

Un certain nombre d'opioïdes provoque une augmentation du tonus des muscles du tronc, conséquence d'une action au niveau supra-médullaire. La rigidité du tronc diminue la compliance thoracique et interfère ainsi avec la ventilation. Cet effet est plus manifeste lors d'administrations rapides par voie intra-veineuse de fortes doses d'opioïdes liposolubles (fentanyl). La rigidité du tronc peut être atténuée par l'administration d'un antagoniste. Toutefois, l'effet analgésique des opioïdes sera en même temps antagonisé. Par conséquent, afin d'éviter la rigidité du tronc tout en assurant une analgésie, il sera nécessaire d'utiliser conjointement des myorelaxants [Schumacher MA. et al., 2006].

✓ *L'effet convulsivant*

A fortes doses, l'accumulation de morphine-6-glucuronide déprime les neurones inhibiteurs, baissant le seuil épileptogène.

2.2.2.2. Effets périphériques

✓ *Actions sur le transit intestinal*

La constipation est reconnue comme un effet presque systématique des opioïdes. Bien qu'un grand nombre de récepteurs opioïdes siègent dans le tube digestif, ces troubles du transit sont les résultantes à la fois d'un effet local sur le système nerveux entérique et d'un effet sur le système nerveux central.

Au niveau gastrique, intestinal et colique, les morphiniques provoquent une hypertonie des muscles circulaires sphinctériens et une atonie des fibres longitudinales. L'ensemble de ces effets est responsable d'une part de spasmes au niveau de différents sphincters (pylore, valvule iléocæcale, sphincter d'Oddi, vésical et anal) et d'autre part, d'un ralentissement du péristaltisme ainsi que de la vidange gastrique. Ce retard de transit est accentué par une diminution de la sécrétion d'acide chlorhydrique, du fait de l'atrophie de la muqueuse gastrique liée à l'âge. Tout ceci retarde le passage du bol fécal, augmente la résorption de l'eau et par conséquent, entraîne une constipation [Schumacher MA. et al., 2006].

✓ *Actions sur les voies biliaires et les voies pancréatiques*

Les opioïdes contractent le muscle lisse des voies biliaires. Par conséquent, le sphincter d'Oddi peut se contracter, entraînant le reflux de sécrétions à la fois biliaires ainsi que pancréatiques et une augmentation des taux d'amylase et de lipase plasmatiques. Cet effet contracturant est notamment responsable de colique hépatique et de pancréatite aigüe [Schumacher MA. et al., 2006].

✓ *Actions sur l'appareil urinaire*

Les opioïdes dépriment la fonction rénale en diminuant notamment la pression artérielle et le débit de filtration glomérulaire responsables du flux plasmatique rénal. Ces antalgiques de palier III augmentent également la réabsorption tubulaire rénale du sodium. Toutefois, le tonus urétral et vésical est augmenté à des doses thérapeutiques d'analgésiques opioïdes. Par conséquent, l'hypertonie du sphincter urétral peut conduire à un risque de rétention urinaire, particulièrement chez les malades venant d'être opérés. Occasionnellement, le risque de colique néphrétique, provoquée par un calcul urinaire, est aggravé par l'augmentation du tonus urétral [Schumacher MA. et al., 2006].

✓ *Effets cardio-vasculaires*

La plupart des opioïdes n'ont pas d'effets directs sur le cœur. Aucun effet majeur n'est observé sur la fréquence, le débit et le rythme cardiaque, à l'exception d'une bradycardie sinusale, répondant bien à l'atropine. La pression artérielle se maintient à sa valeur habituelle, chez les sujets recevant des opioïdes, à moins que le système cardiovasculaire ne soit soumis à un stress ou à une hypovolémie. Dans ce cas, la dose la plus faible d'opioïde majeure toute hypotension artérielle. Cet effet hypotenseur est dû à une vasodilatation périphérique artérielle et veineuse, créée par les opioïdes histamino-libérateurs. L'hypotension s'antagonise en bloquant des récepteurs histaminiques H₁ et H₂. Il convient donc d'être prudent chez les

malades, ayant une diminution du volume sanguin, car ils sont très sensibles à l'hypotension artérielle.

Les analgésiques opioïdes modifient de façon minime la circulation cérébrale quand la pression partielle en gaz carbonique ($p\text{CO}_2$) augmente, en raison d'une dépression respiratoire. L'augmentation de la $p\text{CO}_2$ entraîne une vasodilatation cérébrale, une augmentation du flux sanguin cérébral, de la pression du liquide céphalo-rachidien et de la pression intracrânienne. Par conséquent, ce mécanisme contre-indique l'utilisation des opioïdes chez des patients ayant une pression intra-crânienne élevée (traumatismes crâniens, accidents vasculaires hémorragiques, hydrocéphalie, tumeurs au cerveau...) et dans les quelques jours qui suivent l'infarctus du myocarde compliqué d'un état de choc (car nécessite un apport en oxygène, augmentant par conséquent la $p\text{CO}_2$). Toutefois, l'effet antalgique, qui a pour conséquence une diminution du stress et de la libération des catécholamines, est souvent recherché en pathologie cardio-vasculaire [Schumacher MA. et al., 2006].

✓ *Actions sur le système neuroendocrinien*

Les analgésiques opioïdes stimulent la libération de l'hormone anti-diurétique, de prolactine et de somatotrophine. D'autre part, ils inhibent la libération de l'hormone lutéinisante, pouvant être responsable d'un hypogonadisme [Schumacher MA. et al., 2006].

✓ *Action histamino-libératrice*

Des posologies thérapeutiques d'analgésiques opioïdes peuvent provoquer une inflammation caractérisée par une rougeur, un œdème, une zone chaude et dure. Un prurit et occasionnellement un urticaire, apparaissent plus fréquemment quand les opioïdes analgésiques sont administrés par voie parentérale. L'inflammation et le prurit sont la conséquence d'une libération périphérique d'histamine. En effet, les opioïdes agissent directement sur le muscle lisse bronchique, afin de provoquer pour certains d'entre eux (morphine, péthidine), une histamino-libération, pouvant être à l'origine d'un bronchospasme [Schumacher MA. et al., 2006].

✓ *Actions sur le système immunitaire*

Les analgésiques opioïdes dépriment le système immunitaire, en diminuant notamment l'activité des lymphocytes T killer et les effets prolifératifs mitogènes sur les lymphocytes. Les opioïdes modulent aussi la production d'anticorps et le chimiotactisme des cellules immunitaires [Schumacher MA. et al., 2006].

2.2.3. Pharmacocinétique

2.2.3.1. Résorption

La plupart des analgésiques opioïdes sont bien résorbés qu'ils soient administrés par voie sous-cutanée, intra-musculaire ou orale. Cependant, la dose orale d'opioïde doit être beaucoup plus importante que la dose parentérale, pour obtenir un même effet thérapeutique, à cause de l'effet de premier passage hépatique. Les autres voies d'administration sont la voie nasale et la voie transdermique qui limitent l'effet de premier passage hépatique [Schumacher MA. et al., 2006].

2.2.3.2. Distribution

Bien que tous les opioïdes se lient aux protéines plasmatiques, après leur résorption, avec des degrés variés d'affinité, ces antalgiques quittent rapidement le compartiment sanguin et se distribuent, en de fortes concentrations, dans les tissus fortement vascularisés tels que le cerveau, les poumons, le foie, les reins et la rate.

Les concentrations en opioïdes dans le muscle squelettique sont plus faibles que dans ces organes, toutefois, ce tissu musculaire représente le principal réservoir d'opioïdes, en raison de sa masse importante.

Même si le flux sanguin des tissus adipeux est très inférieur à celui des tissus très perfusés, une accumulation, dans ces tissus graisseux, peut être très importante, en particulier après des administrations fréquentes de fortes doses d'opioïdes ou après une perfusion continue d'opioïdes fortement liposolubles et lentement métabolisés (fentanyl) [Schumacher MA. et al., 2006].

2.2.3.3. Métabolisation

Les morphiniques sont en grande partie transformés au niveau hépatique, en métabolites glucuroconjugués, composés polaires rapidement excrétés par le rein.

La morphine est métabolisée préférentiellement sur ses deux groupements hydroxyles libres, en C3 et C6, par glucuroconjugaison. Elle est majoritairement conjuguée en dérivé morphine-3-glucuronide (M3G à 60 %), composé aux propriétés neuro-excitatrices et pour environ 10 %, en dérivé morphine-6-glucuronide (M6G), métabolite actif ayant une puissance analgésique μ 50 fois plus grande que la morphine. Le M3G peut être mis en cause dans les effets indésirables excitateurs : delirium, myoclonies et allodynie. Tandis que le M6G, en plus de l'analgésie, est responsable de la sédation, des nausées et des phénomènes de surdosage, par accumulation de celui-ci dans l'organisme notamment chez l'insuffisant rénal ou lors de

fortes doses de morphine administrées. La morphine peut également être métabolisée, en petite quantité, en codéine, normorphine et hydromorphone. Malgré leur capacité limitée à franchir la barrière hémato-encéphalique, les métabolites des opioïdes peuvent entraîner aussi une excitation du système nerveux central, se manifestant soit par une crise convulsive, soit par une augmentation ou prolongation des effets pharmacologiques du M6G.

De la même façon, l'hydromorphone est métabolisée en dérivé hydromorphone-3-glucuronide (H3G), ayant des propriétés excitantes sur le SNC.

Le métabolisme oxydatif hépatique (cytochrome P450 3A4) est la voie principale de dégradation du fentanyl. Aucun métabolite actif n'est rapporté.

L'oxycodone subit une transformation hépatique par action du cytochrome P450 2D6. Or, ce cytochrome 2D6 possède un polymorphisme génétique important, responsable de la variation de l'effet analgésique de cet opioïde. L'oxycodone étant seul responsable des propriétés analgésiques (faible antalgie de ses métabolites), les conséquences cliniques du polymorphisme vont de la toxicité médicamenteuse pour les métaboliseurs lents à l'absence d'efficacité analgésique pour les métaboliseurs rapides. Par conséquent, un monitoring régulier à l'instauration du traitement est indispensable. Pour identifier avec certitude la disposition des patients à métaboliser lentement ou rapidement l'oxycodone, des techniques de phénotypage et génotypage peuvent être mises en œuvre [Schumacher MA. et al., 2006].

2.2.3.4. Elimination

Les métabolites polaires, incluant les analgésiques opioïdes glucuronocconjugués, sont excrétés essentiellement par voie urinaire. De petites quantités inchangées peuvent être également retrouvées dans l'urine. [Schumacher MA. et al., 2006].

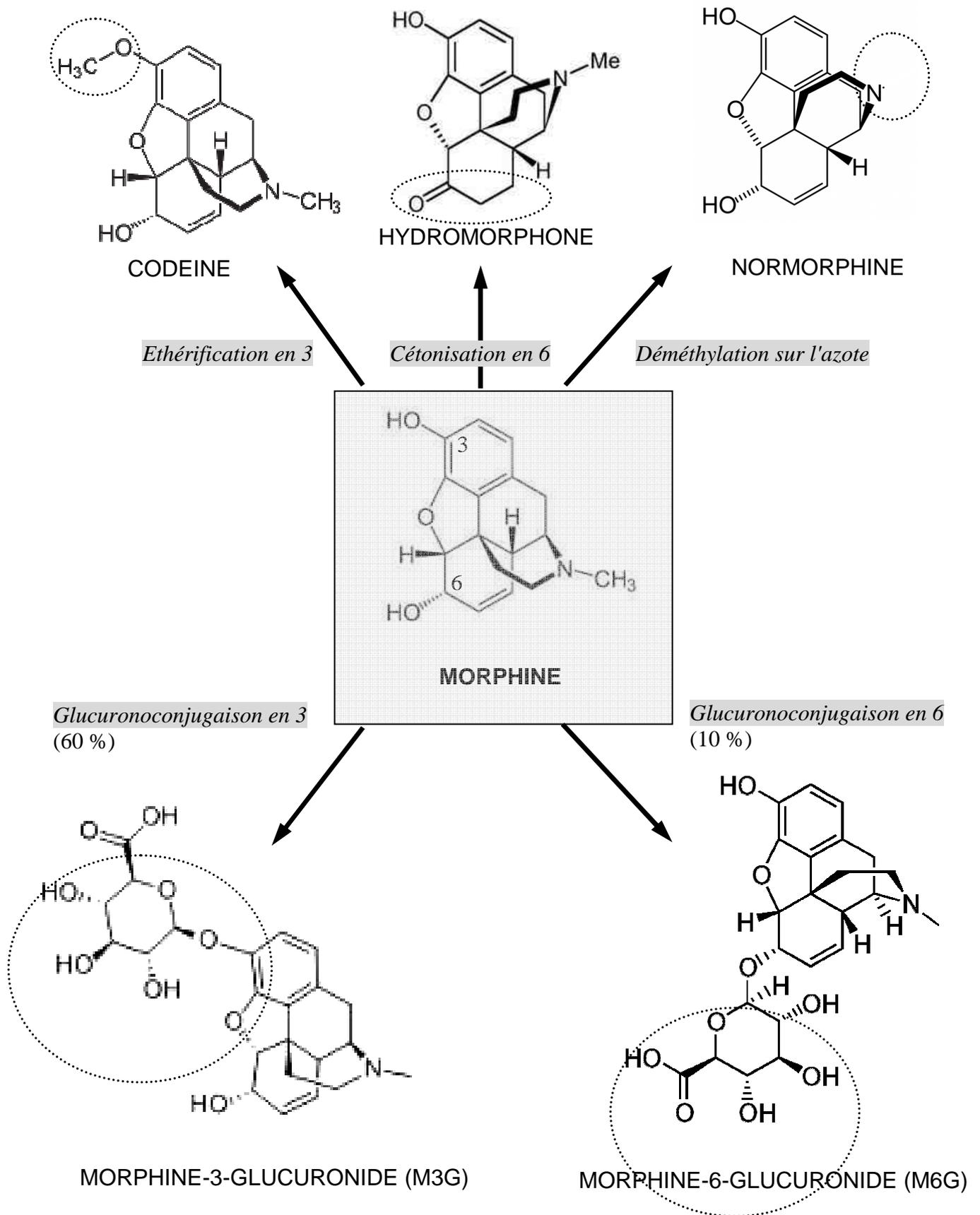


Figure 17 : Métabolisation de la morphine

2.3. Pharmacologie clinique des médicaments opioïdes

2.3.1. *Indications*

Les antalgiques de palier III sont indiqués dans les douleurs chroniques ou aiguës, intenses et/ou rebelles aux antalgiques du niveau inférieur [Dictionnaire Vidal, 2012]. Les recommandations internationales spécifient que le traitement par opioïdes forts doit être instauré dans le cadre de douleurs continues neuropathiques et nociceptives. Leurs indications s'élargissent aux douleurs néoplasiques [Auret K. et al., 2005].

L'hydromorphone est indiquée spécifiquement dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse, en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts [Thériaque, 2013].

L'emploi des opioïdes forts, dans les situations aiguës, doit être différente de leur utilisation dans la prise en charge de la douleur chronique où une multitude d'autres facteurs doivent être pris en considération, notamment le développement d'une tolérance et d'une dépendance physique.

Avant d'instaurer un traitement, il convient d'informer le patient sur les bénéfices attendus qui sont très souvent une diminution de la douleur et non sa disparition ainsi que sur les effets indésirables les plus fréquents.

Les patients dont les symptômes ne sont pas médicalement expliqués (douleurs idiopathiques) ou atteints de troubles caractériels sévères ou psychosociaux prédominants ne doivent pas être traités par les antalgiques de palier III.

2.3.2. *Contre-indications*

Les principales contre-indications absolues sont l'insuffisance hépatocellulaire sévère et l'insuffisance respiratoire décompensée.

✓ Les autorités de santé préconisent que la morphine soit contre-indiquée en cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère (avec encéphalopathie). Toutefois, en pratique, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation de la morphine, non hépato-toxique. Les posologies utilisées sont les mêmes chez l'insuffisant hépatique que pour le reste de la population. Lors de l'administration de morphiniques, chez les patients présentant une altération hépatique, une augmentation de la fréquence des effets indésirables est observée. Par conséquent, une surveillance particulière de la survenue d'éventuels effets secondaires, en particulier neuro-

psychologiques est alors entreprise. L'inconvénient majeur de l'insuffisance hépato-cellulaire est l'absence de marqueur simple reflétant la fonction épuratrice du foie.

✓ Chez les patients dont la fonction respiratoire est limitée et ne bénéficiant pas de la ventilation artificielle, les propriétés dépressives des analgésiques opioïdes peuvent aboutir à une insuffisance respiratoire aiguë. En effet, les morphiniques induisent des apnées centrales et obstructives par sédation et un relâchement des muscles des voies aériennes.

✓ Chez les malades en aigu d'un traumatisme crânien ou d'une hypertension intra-crânienne et en l'absence de ventilation contrôlée, l'administration de morphine est contre-indiquée. En effet, la rétention de gaz carbonique, provoquée par la dépression respiratoire, peut entraîner une vasodilatation cérébrale qui associée à une augmentation de la pression intra-crânienne, en aigu, conduisent à des perturbations létales des fonctions cérébrales (engagement cérébral,...).

✓ Les opioïdes sont contre-indiqués également lors d'une hypersensibilité connue à un opioïde ou à l'un des composants rentrant dans la composition du médicament.

✓ La morphine, l'hydromorphone et la péthidine peuvent aggraver les troubles épileptiques mal contrôlés, en abaissant le seuil épileptogène, par leurs activités excitatrices sur le système nerveux central (dualité d'action). Par conséquent, ces opioïdes sont contre indiqués en cas d'épilepsie non maîtrisées.

✓ L'hydromorphone, forme à libération prolongée et le fentanyl présenté sous forme de dispositif transdermique, sont contre-indiqués dans les douleurs aiguës car l'ajustement de la dose est impossible, lors d'une utilisation de courte durée.

✓ Des troubles de l'hémostase, des infections locales ou générales en progression et une hypertension intra-crânienne évolutive sont les contre-indications spécifiques de la voie péridurale, intrathécale et intra-ventriculaire.

La contre-indication relative concerne l'association : opioïdes et alcool. En effet, ces deux dépresseurs du système nerveux central potentialisent la sédation, entraînent une vasodilatation et donc majorent le risque d'hypotension

Il est important de noter que des antécédents de toxicomanie ne contre-indiquent toutefois pas la prescription d'opioïdes, si ceux-ci apparaissent indispensables au traitement de la douleur [Dictionnaire Vidal, 2010].

2.3.3. Effets indésirables

Les opioïdes partagent, dans l'ensemble, les mêmes effets indésirables, le plus souvent liés à une accumulation de l'opioïde et de ses métabolites. Toutefois, la sensibilité de chaque molécule est très variable d'un individu à l'autre et la voie d'administration peut influencer l'intensité d'un effet indésirable.

2.3.3.1. Effets indésirables développant rapidement une tolérance

- ✓ La sédation est l'effet indésirable le plus fréquent mais persiste, habituellement, que quelques jours puisqu'une tolérance se développe rapidement.
- ✓ Les nausées et vomissements, parfois rencontrés en début de traitement (2 à 3 jours) chez environ un à deux tiers des patients, se résolvent spontanément et rapidement après apparition du phénomène de tolérance. Elles peuvent être les conséquences d'une gêne à l'évacuation gastrique, d'une action centrale ou encore d'une action sur l'oreille interne.
- ✓ Bien qu'elle soit l'effet secondaire des opioïdes, le plus redouté, la dépression respiratoire survient rarement si les opioïdes sont débutés à faible dose.

La persistance de ces effets doit faire rechercher une cause associée [Schumacher MA. et al., 2006].

2.3.3.2. Effets indésirables persistants durant la durée du traitement

- ✓ Un delirium ou d'autres effets cognitifs (confusion, hallucinations et troubles du comportement...) sont également fréquemment rencontrés, surtout chez la personne âgée ou présentant déjà des troubles cognitifs. Le phénomène de tolérance, dans ce cas, ne se développe jamais.
- ✓ La constipation survient, de façon presque inévitable, après 48 heures de traitement. Il s'agit d'un effet indésirable dose-dépendant.
- ✓ Une rétention urinaire, conséquence d'une augmentation du tonus des muscles du sphincter vésical, est parfois décrite, surtout chez les hommes ayant une hypertrophie bénigne de la prostate.
- ✓ Des sueurs liées à la vasodilatation et un prurit causé par une histamino-libération, peuvent apparaître [Schumacher MA. et al., 2006].

2.3.3.3. Autres effets indésirables

- ✓ Un risque de chutes et de fractures, plus élevé, a été rapporté chez les patients âgés traités avec un opioïde.

- ✓ Des céphalées et des vertiges peuvent être aussi ressentis.
- ✓ Les risques de dépendance existent même sans antécédents de toxicomanie.
- ✓ A fortes doses, une agitation psychomotrice, des myoclonies, des crises convulsives sont favorisées.
- ✓ La stimulation d'un noyau bulbaire par les morphiniques peut provoquer une bradycardie.
- ✓ L'effet vasodilatateur, propre à l'histamino-libération, peut conduire à l'apparition d'une hypotension orthostatique [Schumacher MA. et al., 2006].

De façon générale, il est important de savoir que les effets indésirables, associés à un opioïde, ne sont pas nécessairement présents avec un autre opioïde. Un changement d'opioïde peut être une bonne alternative lors de la survenue d'effets secondaires, tout comme la mise en place d'une prévention systématique des effets indésirables.

2.3.4. Précautions d'emploi

La fréquence élevée d'effets indésirables des opioïdes chez les personnes âgées ne doit pas empêcher l'utilisation d'opioïdes appropriés, car ces effets indésirables peuvent souvent être prévenus ou traités adéquatement. Un traitement efficace et sécuritaire avec des opioïdes est souvent possible chez des patients âgés à condition de réévaluer régulièrement l'atteinte des objectifs thérapeutiques et les effets indésirables.

2.3.4.1. Prévention des effets indésirables à tolérance rapide

- ✓ L'altération de la vigilance exige la plus grande prudence pour les conducteurs d'automobiles et de machines. Les patients ne devraient pas conduire les premiers jours suivant l'initiation d'un traitement par morphiniques, ni lors d'augmentations de doses de plus de 20 %, ni lors de la rotation des opioïdes, ni si ils souffrent [Auret K. et al., 2005]. La diminution de la dose d'opioïde ou l'utilisation d'un psychostimulant (méthylphénidate, modafinil, caféine) permet souvent de traiter une sédation persistante.
- ✓ Les nausées répondent aux anti-émétiques habituels (dompéridone) et devraient être traitées systématiquement en début de traitement.
- ✓ La dépression respiratoire peut être facilement éludée en débutant le traitement par opioïdes à faibles doses [Boccard E. et Deymier V., 2008].

2.3.4.2. Prévention des effets indésirables chroniques

- ✓ Tous troubles psychiques, chez la personne âgée, doivent être recherchés systématiquement. De nombreuses alternatives thérapeutiques, aux troubles cognitifs, sont

envisageables, notamment un arrêt ou une diminution de la dose d'opioïdes, avec possibilité de les associer aux analgésiques non opioïdes ou aux co-antalgiques pour potentialiser l'effet thérapeutique et réduire les effets indésirables. Une rotation des opioïdes et une cessation des médicaments administrés de façon concomitante et possédant également des effets indésirables sur le système nerveux central, sont autant d'autres stratégies pour lutter contre l'apparition de troubles cognitifs.

✓ Il est impératif de rechercher et de prendre en charge toute constipation ou syndrome occlusif avant et pendant le traitement. La constipation doit être prévenue systématiquement par une hydratation suffisante, une alimentation riche en fibres, une mobilisation et des massages abdominaux adéquats, ainsi que par le recours, si nécessaire, à des laxatifs doux de type osmotiques (lactulose, sorbitol, mannitol) et de lests (gomme de guar, ispaghul, psyllium,...). Les laxatifs lubrifiants (huile de paraffine) et les laxatifs stimulants (séné) ne sont pas recommandés dans la mesure où ils compromettent l'absorption de certains médicaments, électrolytes et vitamines. Si le patient prend déjà un traitement laxatif, il convient de réévaluer l'efficacité de cette prévention après instauration des opioïdes.

Si les troubles fonctionnels digestifs empêchent l'utilisation de la morphine à libération prolongée par voie orale, les dispositifs transdermiques de fentanyl peuvent être utilisés.

✓ Le prurit peut être soulagé par l'utilisation de diphényldramine ou par une rotation des opioïdes [Boccard E. et Deymier V., 2008].

2.3.4.3. Autres précautions d'emploi

✓ Afin d'éviter les problèmes de tolérance et de dépendance aux opioïdes, les buts thérapeutiques doivent être fixés, par le médecin référent, avant de commencer tout traitement. Le patient doit être informé et impliqué dans ses objectifs. Une évaluation fréquente et continue de la thérapeutique analgésique opioïdes, par l'équipe médicale, est nécessaire.

✓ L'utilisation d'opioïdes chez les malades en pré-coma hépatique est discutable car la morphine et ses congénères sont métabolisés majoritairement par glucuroconjugaison hépatique.

✓ Si les morphiniques restent utilisables chez l'insuffisant rénal et le patient dialysé, il est indispensable de surveiller assidûment leurs fonctions supérieures et de veiller au strict respect des règles de bon usage.

En effet, la production de métabolites opioïdes actifs subit des modifications considérables en fonction de la qualité de la fonction rénale et varie aussi selon l'âge et la voie

d'administration. Un bilan biologique est souvent nécessaire puisque la dégradation de la fonction rénale est la plus part du temps cliniquement muette et régulièrement sous-estimée. La demi-vie plasmatique étant allongée chez les insuffisants rénaux, les métabolites actifs peuvent s'accumuler. Le traitement doit être donc prescrit avec la plus grande prudence et doit débiter à posologie réduite, soit le quart de la dose qu'on aurait prescrite chez un sujet normo-rénal. Le passage à la forme retard doit rester prudent. La conduite à tenir, par la suite, repose tant sur l'adaptation des doses que sur la fréquence d'administration en fonction de l'état clinique du patient. Chez l'insuffisant rénal, les opioïdes n'ayant pas de métabolites actifs excrétés par le rein seront privilégiés (oxycodone et fentanyl) [Auret K. et al., 2005].

✓ Si l'administration d'opioïdes est décidée chez l'insuffisant respiratoire, un monitoring régulier de la fréquence respiratoire et de la sédation est indispensable. En effet, la somnolence constitue un des signes d'appel d'une décompensation. La dépression respiratoire, avec les opioïdes administrés par voie orale, est très rare ; en dehors d'un surdosage dû le plus souvent à une aggravation de la fonction rénale par déshydratation. La naloxone doit, par conséquent, être disponible à tout instant. Il est aussi judicieux, dans le cas d'insuffisant respiratoire, d'associer les opioïdes à d'autres antalgiques, afin de réduire le risque d'apparition d'effets indésirables tout en assurant une analgésie équivalente.

✓ Toutes co-prescriptions d'opioïdes avec des médicaments agissant sur le système nerveux central (psychotropes, autres antalgiques d'action centrale, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, anti-histaminiques, barbituriques...), augmentent le risque de survenue d'effets indésirables comme la confusion, la somnolence ou la dépression respiratoire. Il faudra, dans ce cas, ajouter à la prescription, des co-analgésiques pour diminuer la posologie en opioïdes et ainsi réduire le risque de survenue d'effets indésirables.

✓ La rétention d'urine doit être systématiquement dépistée, en contrôlant l'absence de globe vésical. Toutes pathologies uréthro-prostatiques, fréquentes dans cette classe d'âge, exposent à un risque élevé de rétention urinaire et sont généralement prévenues par l'administration d'alpha-bloquants (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine ou tétrazosine). Cependant, ces traitements antagonistes des récepteurs α_1 doivent être utilisés avec prudence car ils sont responsables de graves hypotensions orthostatiques.

✓ Les malades ayant une insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison) et ceux ayant une hypothyroïdie peuvent avoir des réactions prolongées et exagérées aux opioïdes par potentialisation de leurs symptômes. Ils nécessitent donc une surveillance accrue.

✓ Il convient d'adapter régulièrement les doses d'opioïdes à l'évolution de la douleur.

✓ En cas d'hypertension intra-crânienne et particulièrement lors d'une augmentation de la pression intra-crânienne, l'utilisation de la morphine en cas de douleurs chroniques devra être prudente, afin d'éviter l'effet vasodilatateur cérébral de la dépression respiratoire.

✓ Un bilan pré-thérapeutique paraît indispensable. Cet évaluation permet de ne pas attribuer au traitement par opioïdes, des effets indésirables abusifs qui préexistaient au préalable, d'effectuer une prévention plus ciblée, de déceler des contre-indications et de régler des problèmes préexistants.

Le protocole, élaboré à l'hôpital Sainte Périne, Paris XVI^{ème}, par l'équipe du Docteur J-M. Gomas est, par exemple, une illustration adaptée de bilan pré et post-thérapeutique [Verlhac B., 2008].

	Avant traitement	+ 12 h	+24 h	+ 36 h
Respiration Fréquences respiratoires? Pauses respiratoires?				
Elimination Dernières selles moulées le : Si > 2j : toucher rectal, présence de fécalome? Mictions régulières? Globe vésical?				
Nutrition Nausées, vomissements? Fausses routes?				
Sommeil Sommeil nocturne? Facilement réveillable? Somnolence matinale? dans l'après-midi ?				
Communication Démence connue? MMS? Confusion, agitation, délires, hallucinations?				

Tableau 5 : Bilan avant et après instauration d'un traitement par opioïdes [Verlhac B., 2008].

2.3.5. Signes de surdosage

La somnolence excessive est le premier signe précoce d'alerte de l'apparition d'un surdosage. Elle doit être systématiquement recherchée à l'aide d'une échelle de sédation :

Patient bien réveillé	0
Patient somnolent par intermittence, facile à réveiller	1
Patient somnolent la plupart du temps, éveillable par stimulation verbale	2

Patient somnolent la plupart du temps, éveillable par stimulation physique	3
Patient difficilement éveillable	4

Tableau 6 : Echelle de sédation de l'OMS.

La dépression respiratoire survient après une sédation importante non diagnostiquée. Le seuil d'alerte de la fréquence respiratoire est à 10 cycles respiratoires par minute, chez l'adulte. Lors d'une baisse du rythme respiratoire, voire de bradypnée, le personnel soignant doit stimuler la personne et l'inciter à respirer profondément. Si la détresse respiratoire est plus intense, la naloxone, antagoniste morphinique, doit être injectée.

Fréquence respiratoire > 10 cycles/min, respiration régulière	0
8 < Fréquence respiratoire > 10 cycles/min, respiration irrégulière, ronflements obstructifs, tirages	1
Fréquence respiratoire < 8 cycles/min, pauses, apnée, saturation en oxygène < 90 %	2

Tableau 7 : Echelle de fréquence respiratoire.

Le tableau clinique d'un surdosage associe dépression respiratoire, hypotension, hypothermie, myoclonies, myosis et coma plus ou moins profond. En pratique, la titration et la surveillance du traitement par opioïdes permettent de prévenir l'installation d'un tableau aussi complet. Le surdosage impose l'arrêt du traitement, une réanimation cardio-respiratoire avec stimulation du patient et l'administration d'un antidote antagoniste des récepteurs aux opiacés : la naloxone, à raison de 0,1 mg par voie intraveineuse, toutes les 2 à 3 minutes, jusqu'à la reprise d'une ventilation efficace. Ces injections sont suivies d'un relais intraveineux en continu [Dictionnaire Vidal, 2010].

L'apparition de signe de surdosage en cours de traitement doit faire rechercher des facteurs favorisants comme une insuffisance rénale méconnue, une augmentation trop rapide des doses, des interactions médicamenteuses (notamment avec des psychotropes).

2.3.6. Interactions médicamenteuses

2.3.6.1. Interactions médicamenteuses contre-indiquées

- ✓ Les agonistes partiels des récepteurs aux opioïdes (buprénorphine et nalbuphine) ne doivent pas être associés aux opioïdes agonistes purs, et inversement au risque de diminuer l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs et de créer un syndrome de sevrage.
- ✓ Aucun opioïde agoniste ne doit être associé à la naltrexone, antagoniste pur indiqué comme traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants [Schumacher MA. et al., 2006].

2.3.6.2. Interactions médicamenteuses déconseillées

- ✓ Les médicaments contenant de l'alcool majorent l'effet sédatif des opioïdes [Schumacher MA. et al., 2006].

2.3.6.3. Interactions médicamenteuses à prendre en compte

- ✓ Aucun opioïde agoniste ne doit être associé à un antagoniste pur comme la naltrexone.
- ✓ Toutes co-prescriptions avec d'autres morphiniques, des benzodiazépines et des barbituriques majorent le risque de dépression respiratoire.
- ✓ Les autres dépresseurs du système nerveux central tels que les autres morphiniques, les benzodiazépines, les anxiolytiques et les hypnotiques, les anti-histaminiques H1, les antidépresseurs sédatifs, les neuroleptiques, les anti-hypertenseurs centraux majorent la dépression centrale.
- ✓ Les neuroleptiques et les anti-psychotiques, en plus de majorer la dépression centrale sédatif et respiratoire, accentuent les effets anti-muscariniques et α -bloqueurs cardiaques.
- ✓ Certains opioïdes peuvent affecter la voie de la sérotonine en inhibant faiblement, d'une part, sa recapture et en augmentant, d'autre part, sa libération dans la fente synaptique, par inhibition pré-synaptique de l'acide γ -amino-butérique (GABA). Les inhibiteurs de la Mono-Amine-Oxydase (IMAO) sélectifs ou non, en association donc avec certains opioïdes (hydromorphone, fentanyl, oxycodone) sont responsables d'une augmentation du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, caractérisé par des symptômes psychiques (agitation, confusion, coma), moteurs (myoclonies, tremblements, hyper-réflexie...), végétatifs (hypo ou hypertension, tachycardie, hyperthermie, sueurs...) et digestifs (diarrhées). Par précaution, le fentanyl, entre autre, ne doit pas être utilisé dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par les IMAO [Prescrire, 2011].
- ✓ La rifampicine diminue les concentrations plasmatiques et donc l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif. Une surveillance clinique est nécessaire afin d'adapter au mieux la posologie de la morphine pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt [Schumacher MA. et al., 2006].

2.3.7. Choix de la voie d'administration

A efficacité comparable, la voie la moins invasive est toujours préférable, lorsque cela est possible. Le choix de la forme galénique dépend de la préférence du patient, après informations de celui-ci sur les bénéfices et les risques, mais aussi de la cinétique de la douleur et du lieu de prescription. En effet, une enquête révèle que la voie sous-cutanée est souvent utilisée à l'hôpital (63,6 %) du fait de la mauvaise coopération des patients et d'un mauvais capital veineux [Verlhac B., 2008]. La détermination de la voie d'administration dépend également de la capacité du patient à autogérer ses prises d'antalgiques ainsi qu'à comprendre son traitement. Si des changements de voie d'administration sont nécessaires, pour cause d'intolérance digestive par exemple, ils doivent toujours être réalisés de manière prudente et sur des périodes de temps suffisamment longues pour s'assurer de la qualité du relais entre les voies.

2.3.7.1. Les voies parentérales

Les voies parentérales sont privilégiées lors de troubles de la conscience, des difficultés de déglutition, d'une opposition à la prise de traitement en cas de troubles du comportement, de troubles du transit perturbant la qualité de l'absorption, ou encore dans les situations nécessitant une réduction rapide de la douleur. Elles sont aussi mises en place en cas de constipation résistante au traitement, de syndrome occlusif, de troubles de l'absorption digestive, de nausées et vomissements incontrôlés par un traitement symptomatique. L'avantage de ces voies parentérales est leur biodisponibilité très élevée, en l'absence de premier passage hépatique. A l'inverse, un problème de tolérance cutanée n'est pas rare car l'opioïde n'est souvent pas le seul médicament injecté.

✓ En aigu, la voie intra-veineuse permet une adaptation rapide des doses : en moins de dix minutes, l'analgésie est obtenue. En chronique, elle est employée lorsque les posologies justifient l'emploi de volumes importants. La voie intra-veineuse est cependant peu utilisée en gériatrie compte-tenu du mauvais état fréquent du réseau veineux et ce même pour des traitements de quelques jours.

✓ L'abord intra-musculaire est à éviter car l'injection est douloureuse et l'absorption inconstante.

✓ L'alternative essentielle à la voie orale, régulièrement utilisée en gériatrie, est la voie sous-cutanée discontinue ou continue. Cette voie sous-cutanée est facilement ajustable au plus précis de la posologie prescrite et limite par sa demi-vie d'élimination courte les risques

d'accumulation et de surdosage. Toutefois, la résorption du produit en sous cutané reste difficilement prévisible, surtout en cas de malnutrition ou d'œdèmes.

✓ La PCA (Patient Controlled Analgesia) est un système actif de perfusion continu avec possibilité pour le patient d'auto-administration de doses supplémentaires prédéterminées d'antalgiques à la demande. Il s'agit d'une pompe de perfusion sous cutanée ou intra-veineuse, si le patient est porteur d'une chambre implantable ou d'un cathéter veineux central. La PCA est de plus en plus répandue et est généralement très appréciée des patients. Toutefois, cette technique nécessite que le personnel médical soit parfaitement familiarisé avec son utilisation afin d'éviter un surdosage consécutif à un mésusage ou une programmation inappropriée.

✓ Les chambres et les pompes implantables sont également utilisables.

La PCA intra-veineuse, les pompes et chambres implantables sont prolongées par un cathéter et permettent l'administration de morphine par voie intra-veineuse, péridurale, intra-rachidienne, intrathécale et intra-cérébro-ventriculaire. Ces procédés sont indiqués dans le traitement de la douleur de longue durée sollicitant le capital veineux, pour une titration rapide en cas de douleurs intenses, lors d'accès douloureux paroxystiques fréquents nécessitant des suppléments antalgiques rapidement efficaces, en cas de difficultés à poursuivre un traitement par morphine orale ou transdermique (la voie d'administration devenant impossible ou inadaptée) et lors de la survenue d'effets indésirables ou de douleurs non contrôlées après différents traitements opioïdes per os ou transdermiques. Les voies rachidiennes permettent d'obtenir à la fois une analgie intense et sélective de la nociception, à faibles doses en agissant à proximité des récepteurs (par voie intrathécale, la posologie peut être réduite d'un facteur 300 par rapport à la morphine per os [Vissers KCP. et al., 2010]). Elles conservent la sensibilité, la motricité et n'ont qu'un faible impact systémique mais requièrent une technicité spécifique.

✓ En plus du chlorhydrate de morphine injectable, on retrouve la buprénorphine TEMGESIC[®]. Le chlorhydrate de morphine, administré par voie péridurale et intrathécale, doit être exempt de conservateur et doit être filtré avant l'injection [H.A.S., 2005].

2.3.7.2. La voie orale

Les formes destinées à la voie orale sont pratiques, bien acceptées et ont la préférence des malades. Le délai d'action analgésique, lors d'une administration per os, est de 30 à 60 minutes. Il existe d'une part, des opioïdes à libération immédiate, sous formes liquides : sirop et ampoules ou sous formes solides : comprimés et gélules ; et d'autre part, des opioïdes à libération prolongée solides : gélules ou comprimés. Les opioïdes à libération prolongée

doivent être favorisés chez les patients dont la douleur est continue ou fréquente alors que les opioïdes à libération immédiate et à courte durée d'action doivent être prescrits pour des douleurs épisodiques ainsi qu'en association avec un opioïde à longue durée d'action, pour les exacerbations d'une douleur continue.

Ces formes galéniques imposent quelques précautions d'emploi :

- ✓ Les comprimés de MOSCONTIN[®], SEVREDOL[®] (sulfate de morphine), OXYCONTIN LP[®] (oxycodone) ne doivent être ni coupés ni écrasés au risque de perdre leurs propriétés ou d'induire un surdosage pour les formes à libération prolongée.
- ✓ L'OXYNORMORO[®] (oxycodone) est un comprimé orodispersible qui se délite rapidement dans le bouche et doit être ensuite avalé.
- ✓ Avec l'ACTISKENAN[®], le SKENAN LP[®] (sulfate de morphine) et la SOPHIDONE LP[®] (hydromorphone), il est possible d'ouvrir la gélule et d'administrer le contenu de celle-ci dans l'alimentation orale ou par la sonde de nutrition du patient. L'ouverture de celle-ci ne remet pas en cause l'effet de la libération prolongée ou immédiate [Dictionnaire Vidal, 2010].

2.3.7.3. La voie sublinguale

La voie sublinguale est intéressante pour les patients qui ne sont pas en mesure d'avalier, en cas par exemple, de tumeur ou d'encombrement du massif maxillo-facial ou des voies aéro-digestives supérieures.

- ✓ Le citrate de fentanyl, commercialisé sous les noms d'ABSTRAL[®] et d'EFFENTORA[®], ainsi que la buprénorphine, dispensée sous le nom de TEMGESIC[®], se présentent sous la forme de comprimé sublingual à dissolution rapide. La buprénorphine présente des caractéristiques très similaires au fentanyl.

Ces comprimés doivent être maintenus sous la langue, sans les croquer, jusqu'à dissolution, intervenant en 5 à 10 minutes. Ces médicaments utilisent une réaction effervescente pour délivrer la substance active, ce qui permet d'augmenter le taux et la proportion de fentanyl ou de buprénorphine, absorbés par la muqueuse buccale. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues dans l'heure suivant l'administration. Environ 50 % de la dose totale administrée est rapidement absorbée, par la voie sublinguale, en 30 minutes. Les 50 % restants sont ingérés et lentement absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal. Environ 30 % de la fraction ingérée échappent à l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinal. [Dictionnaire Vidal, 2010].

2.3.7.4. La voie transmuqueuse

✓ ACTIQ® est une matrice de poudre de citrate de fentanyl fixée à l'aide d'une colle alimentaire à un applicateur en plastique radio-opaque. Ce comprimé doit être placé et déplacé contre les muqueuses des joues afin d'optimiser le degré d'exposition de la muqueuse au produit actif. Il faut laisser fondre le comprimé d'ACTIQ® au contact de la muqueuse, sans le sucer, le mâcher ni le croquer sur une période de 15 minutes. Le fentanyl, substance très lipophile, est absorbé très rapidement par la muqueuse buccale à 25 % de la dose totale, devient disponible au niveau systémique en 5 à 15 minutes et dure 2 heures. Le reste (75 %) est dégluti avec la salive et est ensuite lentement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Environ un tiers de cette fraction (soit 25 %) échappe à l'effet de premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique. Autrement dit, la biodisponibilité de ce médicament (50 %) se répartit en parts égales entre l'absorption transmuqueuse rapide et l'absorption gastro-intestinale plus lente. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 20 à 40 minutes.

Le citrate de fentanyl, par voie transmuqueuse, est indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques d'une douleur chronique d'origine cancéreuse, contrôlée par un traitement de fond [Dictionnaire Vidal, 2010].

Une étude comparative entre la voie transmuqueuse et sublinguale, a montré la bioéquivalence de ces deux voies d'administration [RCP EFFENTORA®, 2010].

2.3.7.5. La voie transdermique

Le passage à la voie transdermique procure de nombreux avantages : le patch résout le problème de la compliance au traitement et permet à la fois de diminuer le nombre de prises chez les sujets polymédiqués ainsi que de contrôler au mieux la douleur, en atteignant des concentrations sanguines stables de médicament.

Le fentanyl est le seul opioïde à faible poids moléculaire et à lipophilie élevée, permettant son utilisation par voie transdermique avec une bonne biodisponibilité (90 % sur 72 heures). En plus, la voie transdermique ne subit pas l'effet de premier passage intestinal et hépatique.

✓ Le DUROGESIC® et le MATRIFEN® sont des dispositifs transdermiques qui délivrent du fentanyl base en continu pendant 72 heures.

Le dispositif transdermique doit être appliqué sur une région glabre de la peau, sur le haut du corps en évitant les zones de plis (thorax, dos, partie supérieure du bras). Il faut changer de site d'application à chaque renouvellement du patch et respecter un intervalle de 7 jours avant de réappliquer un nouveau patch sur la même région.

A la première application, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement, se stabilisent en 12 à 24 heures et se maintiennent jusqu'à la fin de la période de 72 heures. Un antalgique par voie orale sera prescrit pendant les 12 à 18 premières heures après la pose du premier patch, afin de garantir un relai efficace entre la voie orale et transdermique. Après une deuxième application réitérée pendant 72 heures, l'état d'équilibre des concentrations sériques de fentanyl est atteint et se maintient lors des applications ultérieures de dispositif transdermique.

Les taux de fentanyl diminuent progressivement après le retrait du patch. Il faut au moins 17 heures pour que la concentration sérique de fentanyl diminue de 50 %. Par conséquent, le remplacement du fentanyl transdermique par tout autre opioïde sera progressif, en commençant par une dose faible et en augmentant progressivement les doses, pendant les 12 premières heures après le retrait du patch. S'il s'avère nécessaire de renouveler le patch avant la fin des 72 heures, il faut attendre au moins 48 heures pour le renouvellement afin d'éviter un éventuel surdosage ; ce qui est le cas des métaboliseurs rapides.

L'absorption du fentanyl, sous forme de patch transdermique, est fonction du site d'application et est peu prévisible chez les patients âgés en raison de réserves insuffisantes en tissus adipeux et d'atrophie musculaire et peut être modifiée par l'épaisseur du revêtement cutané, par des affections de l'état cutané (irritation, inflammation, sueur...). Le patient devra être averti que lors de bains chauds ou en cas de fièvre, la vasodilatation accélère la diffusion du principe actif et augmente le risque potentiel de surdosage. Toutefois, le dispositif transdermique procure des concentrations stables de médicament et un meilleur contrôle de la douleur en évitant le recours aux injections parentérales itératives [Dictionnaire Vidal, 2010].

2.3.7.6. La voie nasale

✓ Le citrate de fentanyl inhalé, représenté par l'INSTANYL[®] et le PECFENT[®], est très rapidement absorbé à travers la muqueuse nasale et la concentration maximale est vite atteinte, du fait de sa lipophilie importante et de l'absence de premier passage hépatique. La demi-vie de distribution nasale est similaire à la demi-vie observée après administration intraveineuse.

L'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur nasal doit être évitée.

Ces médicaments sont indiqués dans le traitement d'exacerbations passagères d'une douleur chronique cancéreuse, contrôlée par un traitement de fond [Dictionnaire Vidal, 2010].

2.3.8. Titration morphinique

Bien que des recommandations aient été émises concernant les doses de départ pour chaque opioïde, chez les patients âgés [AGS Panel on persistent pain in older persons, 2002], la règle générale est de débiter avec la plus faible dose possible et de l'augmenter selon, d'une part, le degré d'analgésie obtenu et d'autre part, l'apparition d'effets indésirables. Le traitement doit ainsi être adapté au patient et non l'inverse.

Les morphiniques se caractérisent par leurs grandes variabilités tant pharmacocinétique que pharmacodynamique. De ce fait, l'optimisation du traitement par morphiniques passe par un processus de titration, généralement à l'aide de morphine à libération immédiate, réalisé sur une période de 24 heures et se déroulant de la manière suivante.

✓ En l'absence de traitement antérieur par opioïdes, de la morphine à libération immédiate à la posologie initiale de 2,5 à 5 mg, est administrée per os au patient âgé douloureux, toutes les 4 heures. Pendant ces 24 heures, si le patient est toujours douloureux des inter-doses supplémentaires peuvent être données à raison de 1/10^{ème} à 1/6^{ème} de la dose totale prévue journalière, toutes les heures si nécessaire, sans dépasser 4 prises en 4 heures. Si le patient nécessite l'administration de 3 à 4 inter-doses dans les 4 premières heures ou dans la journée (en dehors de soins et de manipulations), il faut les intégrer dans la posologie totale quotidienne. Si la dose de départ est manifestement insuffisante, le médecin augmentera les doses de 30 % à 50 % de la dose totale des dernières 24 heures, tout en respectant un délai de 8 heures entre 2 majorations de doses. Le palier est maintenu si le patient est soulagé et vigilant. Celui-ci est diminué si le patient devient somnolent et difficile à réveiller (score de sédation à 2). Enfin, le palier est augmenté des bolus si le patient est mal soulagé après un délai de 4 heures (EVA ou EN >5/10 ou EVS modérée ou signes d'hétéro-évaluation).

✓ Lorsque le patient n'est pas naïf aux dérivés morphiniques, la quantité d'équivalent morphine prise sur 24 heures lors de l'ancien traitement est prise comme posologie de fond, en n'hésitant pas à utiliser des bolus.

✓ Chez l'insuffisant rénal ou hépatique, la posologie initiale de morphine est réduite de un tiers à un demi et les prises sont espacées de 6 heures.

✓ Les patients présentant des douleurs extrêmement douloureuses requièrent une titration plus rapide pour contrôler les symptômes rapidement. Le plus souvent celle-ci s'effectue par voie parentérale.

Lorsque l'on a atteint une posologie stable de morphine à libération immédiate depuis 2 à 3 jours, on passe alors à une administration biquotidienne, toutes les 12 heures, au moyen d'une préparation à libération prolongée, dont la posologie journalière est équivalente à la dose

totale de morphine à libération immédiate des dernières 24 heures. En effet, il est préférable de prescrire un antalgique à horaire fixe et à intervalle régulier plutôt qu'à la demande, de façon à prévenir la reprise de la douleur et à procurer un soulagement plus efficace de la douleur. La première prise de morphine à libération prolongée se fera concomitamment à la dernière prise de morphine à libération immédiate afin de garantir un relai efficace. Des inter-doses d'opioïde à libération immédiate, de 1/10^{ème} à 1/6^{ème} de la dose quotidienne d'équivalent-morphine devront être laissés à disposition du patient, en cas de douleur. Ces bolus pourront être renouvelés au maximum toutes les heures. Au-delà de 3 bolus sur une période de 24 heures ou d'une EVA supérieure à 3 sur 10, il faudra nécessairement réévaluer le traitement analgésique (hors pré-médication des soins et actes douloureux). Ces inter-doses devront être intégrées à la dose totale, si leurs prises sont régulières.

Il faut rappeler que la morphine ne possède pas d'effet plafond. Elle n'a donc pas de dose maximale. L'augmentation de posologie se fait donc en fonction de la sédation de la douleur et s'effectue de manière progressive afin de limiter les éventuels effets indésirables. La titration inclut nécessairement un monitoring constant sur une période de 72 heures de la respiration, de la sédation, de l'état neuro-psychique, de la fonction d'élimination et des effets indésirables. Toute modification de l'état de santé du patient doit alerter le prescripteur.

L'évaluation de la douleur est réalisée toutes les 4 heures au minimum lors de la phase de titration, à l'aide d'une échelle d'auto-évaluation reproductible dans le but d'évaluer l'efficacité du traitement et de détecter le plus tôt possible les effets indésirables. L'évaluation est également effectuée lors de chaque changement de doses d'analgésiques [Beaulieu, P., 2005].

2.4. Particularités des antalgiques opioïdes disponibles en France

Afin de privilégier un opioïde par rapport à un autre, de nombreux facteurs sont à considérer :

- la typologie de la douleur et l'intensité de celle-ci ;
- des éléments inhérents aux patients : ses comorbidités, ses autres traitements, la notion de traitements antalgiques antérieurs ;
- les caractéristiques de la molécule et de sa forme galénique : son efficacité, sa tolérance, sa sécurité et sa facilité d'utilisation.

2.4.1. Morphine

La morphine est le chef de file des antalgiques de palier III selon l’OMS. Il s'agit d'un agoniste pur central, dose-dépendant, dont l’action se traduit par une courbe dose-réponse rectiligne et un effet plafond élevé.

La morphine, comme la plupart des opioïdes, est indiquée dans les douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible et en particulier dans les douleurs néoplasiques. Toutefois, la morphine n’est pas indiquée dans les douleurs idiopathiques (fibromyalgies, glossodynie) ou psychogènes.

Cet opioïde est commercialisé sous deux formes de sel (sulfate et chlorhydrate) dont les propriétés pharmacologiques sont identiques.

✓ Le sulfate de morphine se présente soit sous des formes à libération immédiate : gélules d'ACTISKENAN[®], comprimés de SEVREDOL[®], solution buvable d'ORAMORPH[®] ou solution injectable ; soit avec une galénique à libération prolongée : comprimés de SKENAN LP[®] et de MOSCONTIN LP[®].

✓ La chlorhydrate de morphine est proposée uniquement sous forme injectable.

Il est primordial de signaler qu'un milligramme de sulfate de morphine équivaut à un milligramme de chlorhydrate de morphine.

▪ La posologie initiale, d'un patient naïf d'opioïdes, est de 2,5 à 5 mg de morphine à libération immédiate toutes les 4 à 6 heures. Les doses maximales nécessaires, utilisées chez le sujet âgé, dans les douleurs non cancéreuses, correspondent à la moitié de la posologie en morphine pour un adulte d’âge moyen : de l’ordre de 30 mg/jour versus 60 mg/jour. Toutefois, il faut signaler que la morphine a un index thérapeutique élevé et par conséquent, qu'il n'y a pas de dose maximale, dans la mesure où les effets indésirables sont contrôlés.

▪ La morphine per os est la forme la plus souvent utilisée. Lorsque l'administration par voie orale est impossible, l'administration transdermique ou parentérale continue avec l'antalgie auto-contrôlée par le patient (PCA) est privilégiée par rapport aux autres voies plus invasives.

▪ L'absorption orale est lente et variable. L'effet de premier passage hépatique étant important, la biodisponibilité per os est médiocre : de l'ordre de 20 à 30 %, que la forme soit à libération immédiate ou prolongée. La biodisponibilité est légèrement plus faible (d’environ 0,90) pour la morphine présentée sous forme de comprimés ou de gélules à libération prolongée, par rapport à la morphine en solution buvable. La biodisponibilité de la morphine, quelle que soit, la voie d'administration n'évolue pas avec l'âge, ce qui signifie que les doses équivalents de morphine sont similaires quelque soit l'âge.

- La morphine, peu liposoluble, se fixe à l'albumine à 30 %. Ce caractère hydrophile explique son faible volume de distribution, d'accumulation dans les tissus et son délai de diffusion relativement prolongé. Le délai d'action de la morphine est le temps nécessaire pour obtenir l'équilibre entre les concentrations sanguines et les concentrations médullaires ainsi que cérébrales. En ce qui concerne les formes galéniques à libération immédiate, leur délai d'apparition de l'effet est de quelques minutes pour les voies parentérales et 15 à 30 minutes pour la voie orale et leur demi-vie d'élimination est de 2 à 6 heures, nécessitant ainsi un délai de 4 heures entre les prises, afin de garantir une concentration plasmatique stable. Le pic d'apparition des concentrations maximales est augmenté pour les formes à libération prolongée (environ 3 heures, contre 30 minutes pour les formes à libération immédiate). L'étalement de la résorption permet de limiter les pics plasmatiques et donc les effets indésirables, toujours corrélés avec des concentrations élevées de morphine.
- La morphine est surtout métabolisée par une glucuroconjugaison hépatique et son élimination est essentiellement urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. L'élimination fécale est mineure (< 10 %). 90 % de la morphine est éliminée dans les 24 heures, principalement sous forme de dérivés glucuroconjugués (60 %), de normorphine (12 %) et de morphine inchangée (10 %).
- De nombreux facteurs contribuent à faire varier la posologie de morphine tels que l'intensité de la douleur, évaluée régulièrement (toutes les heures en cas de douleur aiguë), la sensibilité du sujet à la morphine, les variations inter-individuelles de résorption, les médicaments associés... [Dictionnaire Vidal, 2010].

2.4.2. Fentanyl

Le fentanyl est un puissant agoniste pur, interagissant principalement sur les récepteurs μ . Cette molécule est 100 fois plus puissante que la morphine.

Ce stupéfiant est commercialisé sous la forme de citrate et base.

✓ Le citrate de Fentanyl est disponible par voie sublinguale : ABSTRAL[®], EFFENTORA[®] ainsi que par voie nasale : INSTANYL[®], PECFENT[®] et par voie transmuqueuse : ACTIQ[®].

✓ Le fentanyl base est représenté uniquement par voie transdermique sous la forme de patches de DUROGESIC[®] et de MATRIFEN[®].

- Le fentanyl est l'opioïde ayant le meilleur succès en application transdermique et il est très employé chez les malades présentant des douleurs chroniques.
- Les caractéristiques pharmacocinétiques du fentanyl, propres à chaque voie, ont été abordé précédemment dans la partie 2.3.7. Choix de la voie d'administration.

- Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du fentanyl, molécule très lipophile, est de 80 à 85 %.
- Le fentanyl est principalement métabolisé par le foie en norfentanyl, inactif. Son élimination est majoritairement urinaire à 75 % et fécale à 9 %. Le fentanyl est excrété essentiellement sous la forme de métabolites inactifs (N-désalkylés et hydroxylés), avec moins de 10 % sous la forme active inchangée.
- Chez les patients âgés n'ayant jamais reçu d'opioïde, le fentanyl transdermique ne doit jamais être utilisé en instauration de traitement morphinique car d'une part, la dose la plus faible de fentanyl transdermique (12µg/h) est trop élevée et d'autre part, l'adaptation des doses est impossible. De plus, le fentanyl transdermique ne devrait être prescrit qu'aux patients qui tolèrent bien des doses équianalgésiques d'opioïdes à libération prolongée [Dictionnaire Vidal, 2010].
- Le fentanyl est l'opioïde le plus sûr lors d'une insuffisance rénale car ses métabolites excrétés par le rein ont très peu d'effets pharmacologiques [Auret K. et al., 2005].

2.4.3. Hydromorphone

L'hydromorphone est un agoniste opioïde sélectif des récepteurs μ . Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'hydromorphone sont très similaires à celle de la morphine. Ce dérivé semi-synthétique est 7,5 fois plus puissant que la morphine.

L'hydromorphone est commercialisée, en France, uniquement sous forme de gélules à libération prolongée : SOPHIDONE LP[®], permettant d'obtenir des concentrations thérapeutiques durant 12 heures.

- L'hydromorphone est absorbée au niveau des voies gastro-intestinales avec une biodisponibilité par voie orale de l'ordre de 40 %. En raison de son caractère hydrosoluble, l'hydromorphone ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique, occasionnant moins d'effets cognitifs indésirables que la morphine.
- Ce stupéfiant est métabolisé principalement par glucuronidation, contrairement à la plupart des autres opioïdes dépendants du cytochrome P450. Cette réaction, permettant d'augmenter l'hydrosolubilité et de faciliter donc l'élimination, diminue les risques d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques.
- L'hydromorphone est excrétée par voie urinaire sous forme majoritairement de dérivé conjugué (H3G) et en plus faibles quantités d'hydromorphone inchangées, de dihydro-isomorphine et de dihydromorphine. Il existe aussi une élimination fécale à l'issue du cycle entéro-hépatique. Son principal métabolite a une faible affinité pour les récepteurs aux

opioïdes. Par conséquent, les effets indésirables de l'hydromorphone sont moins fréquents qu'avec la morphine. Toutefois, chez les insuffisants rénaux, utilisant habituellement en alternation l'hydromorphone avec la morphine, l'administration de fortes doses nécessitera une surveillance particulière car son métabolite principal : l'hydromorphone-3-glucuronide, excrété rénalement, est neuro-excitateur [Dictionnaire Vidal, 2010].

Pour toutes ces raisons, l'hydromorphone se révèle être un opioïde de choix chez les patients âgés polymédicamentés et lors des rotations des opioïdes.

2.4.4. Oxycodone

Le chlorhydrate d'oxycodone est un opioïde semi-synthétique agissant sur les récepteurs μ et κ . Il possède des propriétés similaires à celles de la morphine per os. L'oxycodone est 1,5 à 2 fois plus puissante que la morphine après administration orale et sous forme injectable, l'oxycodone détient 75 % de la puissance de la morphine.

✓ L'oxycodone à libération immédiate est commercialisée sous forme de comprimés à avaler : OXYNORM[®] ou de comprimés orodispersibles : OXYNORMORO[®], forme galénique se délitant dans la bouche puis devant être avalée. Ces formes à libération immédiate nécessitent une administration répétée toutes les 4 à 6 heures et ont un délai d'action de 30 à 60 minutes.

✓ L'oxycodone est retrouvée aussi sous forme injectable (voie intra-veineuse ou sous-cutanée).

✓ Une nouvelle forme d'administration à libération prolongée a été par la suite mise sur le marché : OXYCONTIN LP[®]. La libération d'oxycodone présente deux phases : une phase initiale rapide permettant un délai d'action estimé à 1 heure suivie d'une libération plus lente ayant l'avantage d'afficher un niveau d'analgésie plus long et plus stable que les formes à libération immédiate.

▪ L'oxycodone possède un effet de premier passage hépatique réduit, dû à un groupement méthyle sur l'hydroxyle aromatique. La biodisponibilité de l'oxycodone, molécule lipophile, est de l'ordre de 60 à 85 %, pour une durée d'action de 4 à 5 heures pour la forme à libération immédiate. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 45 %.

▪ La demi-vie de l'oxycodone est de 4,5 heures pour la voie orale et 3 heures pour la voie injectable. L'oxycodone est métabolisée dans le foie en noroxycodone (analgésique faible) et en oxymorphone (analgésique puissant mais présent en concentration infime) par déméthylation et glucuroconjugaison puis éliminée dans les urines.

- La concentration plasmatique d'oxycodone est augmentée de 50 % lors d'insuffisance rénale, augmentant la survenue de sédation. Une vigilance accrue de ces personnes est fortement recommandée. Toutefois, l'oxycodone ne présente pas le problème de l'accumulation de métabolites actifs lors d'insuffisance rénale.
- Peu de sujets âgés ont été inclus dans les études cliniques concernant l'oxycodone à libération prolongée. Chez ceux-ci, la concentration plasmatique d'oxycodone est 15 % plus élevée que chez les plus jeunes. Les concentrations maximales, l'activité du cytochrome 2D6, la fréquence ainsi que le caractère des effets indésirables ont cependant été rapportés comme semblables à ceux des sujets plus jeunes [Dictionnaire Vidal, 2010].

2.4.5. Agonistes partiels : Buprénorphine et Nalbuphine

2.4.5.1. Buprénorphine

La buprénorphine TEMGESIC[®] est un agoniste partiel des récepteurs μ et un antagoniste des récepteurs κ . Ce morphinique semi-synthétique, très liposoluble, est un analgésique puissant de longue durée d'action. En effet, la dissociation entre la buprénorphine et les récepteurs μ est très lente.

- Après administration sublinguale, le produit est dosable dans le plasma dès la 30^{ième} minute et le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures pour une analgésie qui persiste 6 à 8 heures. Sa biodisponibilité absolue est de l'ordre de 75 %. Cependant, une importante variabilité inter et intra-individuelle de la vitesse de résorption de la voie sublinguale a été rapportée pour la buprénorphine.
- La buprénorphine est métabolisée par le foie en norbuprénorphine (N-désalkylation) et buprénorphine-glucuronide (glucuroconjugaison). Son excrétion s'effectue essentiellement dans la bile et les selles (70%) et les urines (30%).
- La buprénorphine crée le même degré de dépression respiratoire que la morphine. Ceci est d'autant plus important à connaître que la dépression respiratoire de la buprénorphine n'est pas antagonisée par la naloxone.
- Chez la personne âgée de plus de 80 ans, la posologie de la buprénorphine sublinguale devra être diminuée de moitié.
- La buprénorphine injectable, quant à elle, est réservée aux situations nécessitant la sédation rapide et efficace d'une douleur intense [Dictionnaire Vidal, 2010].

2.4.5.2. Nalbuphine

La nalbuphine, molécule semi-synthétique, est un agoniste puissant des récepteurs κ et un antagoniste des récepteurs μ . Cet opioïde, administré par voie parentérale (intra-veineux, sous-cutanée et intra-musculaire), a une activité analgésique centrale équivalente à celle de la morphine.

- De par sa liposolubilité élevée, la nalbuphine a une distribution tissulaire importante. Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 35 %. L'analgésie apparaît en 2 à 3 minutes après administration intra-veineuse et en 15 à 20 minutes après injection intra-musculaire ou sous-cutanée.
- Le métabolisme de la nalbuphine est uniquement hépatique, notamment par glucuroconjugaison. La clairance hépatique est élevée, proche du débit sanguin hépatique, si bien que sa biodisponibilité per os est très faible. L'excrétion de la nalbuphine est urinaire avec une demi-vie d'élimination de 3 à 6 heures. Par conséquent, la durée de l'analgésie, obtenue par la nalbuphine, est de 4 heures en moyenne.
- La nalbuphine n'entraîne pas de modifications significatives des paramètres cardiovasculaires, ni de la motilité du tube digestif. Quand une dépression respiratoire survient suite à des prises de nalbuphine, celle-ci peut-être relativement résistante à un antagonisme par la naloxone. Toutefois, à doses thérapeutiques de nalbuphine, la dépression respiratoire est modérée et n'augmente pas au-delà d'un plafond défini. Cet effet plafond, apparaissant à des posologies faibles (0,3 à 0,5 mg/kg) limite considérablement l'efficacité analgésique de la nalbuphine sur les douleurs post-opératoires [Dictionnaire Vidal, 2010].

2.4.6. Opiïdes à éviter chez la personne âgée.

2.4.6.1. Péthidine

- L'accumulation importante et prolongée du métabolite déméthylé de la péthidine : la norpéthidine, peut survenir chez des patients à la fonction rénale altérée ou en cas d'administrations itératives de péthidine à fortes doses. A concentrations suffisamment élevées ou en cas d'insuffisance rénale, ce métabolite, neurotoxique, stimule le système nerveux central, pouvant entraîner des convulsions, occasionner une sédation, augmenter le risque de chutes et d'autres effets indésirables cognitifs.
- La péthidine possède, en plus, un effet inotrope négatif sur le cœur (diminution de la contractilité du myocarde) et une action anti-muscarinique, responsable d'une tachycardie.
- La péthidine est administrée par voie parentérale (intra-veineuse ou intra-musculaire). Toutefois, l'administration intra-musculaire est associée à une absorption instable surtout chez des patients présentant une atrophie musculaire.

- En outre, la demi-vie de la péthidine est plus courte que celle des autres analgésiques. Ceci nécessite donc un renouvellement parentéral toutes les 3 heures. Pour toutes ces raisons, la péthidine ne devrait jamais être utilisée chez des patients âgés [Beaulieu P., 2005].

2.4.6.2. Méthadone

- La méthadone est non seulement un agoniste μ puissant mais aussi un antagoniste à la fois des récepteurs de la N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et de la recapture des monoamines. Ces propriétés sur les récepteurs non opioïdes expliquent sa capacité à soulager les douleurs difficiles à traiter (douleurs neuropathiques), après échec de la morphine. Quand la tolérance analgésique ou des effets indésirables insupportables se développent avec l'utilisation de doses croissantes de morphinique, une rotation d'opioïde, avec passage à la méthadone, peut permettre une meilleure analgésie. La posologie de la méthadone correspond alors à seulement 10 à 20 % de la dose équivalente de morphine, administrée à 8 heures d'intervalle.
- Toutefois, dans les résumés caractéristiques du produit (RCP), la méthadone, commercialisée en France par voie orale, n'a aucunement l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour son action antalgique mais est actuellement réservée au traitement de substitution des addictions aux opioïdes. En effet, en raison de sa liposolubilité et de son taux de liaison aux protéines plasmatiques et tissulaires élevé (60 à 90 %), la méthadone a un grand volume de distribution, responsable de ses effets cumulatifs et de sa demi-vie longue est variable (de 8,5 à 120 heures). Ces caractéristiques rendent tout ajustement de posologie en méthadone difficile, surtout chez les patients âgés avec des réserves limitées, une modification du métabolisme hépatique et une fonction rénale altérée. Pour ces raisons, la méthadone ne doit être prescrite que par des cliniciens possédant une expérience considérable de son utilisation et doit être réservée aux patients dont la douleur ne répond pas aux autres opioïdes [Beaulieu P., 2005].

Molécule	Nom commercial	Administration	Puissance	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action
Morphine chlorhydrate		IV	1 (Référence)	-----	-----	4 à 6 heures
		IM		7 à 8 minutes	4 min à 1 h (inconstant)	4 à 6 heures
		SC		7 à 8 minutes	4 min à 1 h (inconstant)	4 à 6 heures
		Intra-rachidien		30 à 60 minutes	-----	> 12 heures
Morphine sulfate	ACTISKENAN® (gel)	VO LI		30 minutes	1 heure	4 à 6 h
	SEVREDOL® (cpr)	VO LI				
	ORAMORPH® (sol buv)	VO LI				
	MOSCOTIN LP® (cpr) SKENAN LP® (gél)	VO LP VO LP		1 à 2 heures	2 à 4 h	12 h
Fentanyl citrate	ABSTRAL®	Sublinguale	100	15 minutes	22 à 240 minutes	2 heures
	EFFENTORA®	Sublinguale		10 minutes	20 à 240 minutes	
	INSTANYL®	Nasale		7 minutes	12 à 15 minutes	
	PECFENT®	Nasale		10 minutes	12 à 15 minutes	
	ACTIQ®	Transmuqueuse		5 à 15 minutes	20 à 40 minutes	
Fentanyl base	DUROGESIC®, MATRIFEN®	Transdermique Transdermique		2 heures	12 à 24 heures	72 heures
	Hydromorphone	SOPHIDONE LP® (gél)	VO LP	7,5	2 heures	3 heures
Oxycodone (chlorhydrate)	OXYCONTIN LP® (cpr)	VO LP	1,5 à 2	1 heure	1 heure	12 heures
	OXYNORM® (gél)	VO LI		15 à 30 minutes	15 minutes	4 à 6 heures
	OXYNORMORO®	VO LI		15 à 30 minutes	15 minutes	4 à 6 heures
	OXYNORM®	injectable		-----	10 minutes	4 à 6 heures
Buprénorphine	TEMGESIC®	Sublinguale	30	30 minutes	2 à 3 heures	6 à 8 heures
	TEMGESIC®	Injectable		10 à 15 minutes	2 à 5 minutes en IM	6 à 8 heures
Nalbuphine	NALBUPHINE®	IV	2	2 à 3 minutes	30 minutes	3 à 4 h
		IM, SC		< 15 minutes	-----	3 à 4 h

Tableau 8 : Agonistes opioïdes (1/2) [Dictionnaire Vidal, 2010], [Beaulieu P., 2005].

Molécule	Nom commercial	Administration	Biodisponibilité (%)	Fixation protéines plasmatiques (%)	Temps de demi-vie	Métabolisation	Élimination (%)
Morphine chlorhydrate	ACTISKENAN® (gel)	IV IM, SC Intra-rachidien VO LI	~ 100	30 %	2 à 3 h	CYP 3A4 et 2C8 Glucuroconjugaison +++ Sulfoconjugaison N-déméthylation	Urinaire Fécale (< 10)
Morphine sulfate	SEVREDOL® (cpr) ORAMORPH® (sol buv)	VO LI VO LI	20 à 30		2 à 6 h		
	MOSCOTIN LP® (cpr) SKENAN LP® (gél)	VO LP VO LP					
Fentanyl citrate	ABSTRAL® EFFENTORA® INSTANYL® PECFENT® ACTIQ®	Sublinguale Sublinguale Nasale Nasale Transmuqueuse	70 65 89 89 50	80 à 85 %	7 h	CYP 3A4	Urinaire (75) Fécale (9)
Fentanyl base	DUROGESIC® MATRIFEN®	Transdermique Transdermique	90		17 h		
Hydromorphone	SOPHIDONE LP® (gél)	VO LP	36 (22 à 62)	< 10 %	2,5 - 3 h	Glucuronidation	Urinaire
Oxycodone (chlorhydrate)	OXYCONTIN LP® (cpr)	VO LP	60 à 80	45 %	4,5 h	CYP 2D6 Déméthylation et glucuroconjugaison	Urinaire
	OXYNORM® (gél) OXYNORMORO®	VO LI VO LI			3 h		
	OXYNORM®	injectable	100				
Buprénorphine	TEMGESIC® TEMGESIC®	Sublinguale Injectable	75	96 %	5 à 6 (166')	CYP 3A4	Fécale (70) Urinaire (30)
	Nalbuphine	NALBUPHINE®	IV IM, SC	80	35	2 à 3 h	CYP 3A4 et 2C19 Glucuroconjugaison

Tableau 9 : Agonistes opioïdes (2/2) [Dictionnaire Vidal, 2010], [Beaulieu P., 2005].

3. Difficultés dans la prise en charge de la douleur chez le sujet âgé

Les traitements antalgiques sont souvent inadaptés chez la personne âgée, le plus souvent par méconnaissance des modifications pharmacologiques liées à l'âge et/ou des mécanismes physiopathologiques en cause [Allaz AF., 2008].

3.1. Spécificités de la prise en charge antalgique chez la personne âgée

Des changements, aussi bien pharmacocinétiques que pharmacodynamiques, s'instaurent progressivement avec l'âge et doivent toujours être pris en compte lors de la prescription de médicaments chez le patient âgé.

Les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont en grande partie responsables pour les premières, d'un risque accru d'apparition d'effets secondaires et pour les secondes, d'une fréquence intensifiée de ceux-ci.

3.1.1. Modifications des données pharmacocinétiques

3.1.1.1. Absorption

✓ La voie orale

- Le vieillissement entraîne une diminution de la sécrétion gastrique après 50 ans, chez environ 25 % des sujets, par atrophie de la muqueuse. Cette baisse d'acide chlorhydrique induit une augmentation du pH gastrique et une modification du degré d'ionisation des bases faibles, lesquels sont moins résorbés.
- Avec l'avancée en âge, la vidange gastrique est ralentie, la surface d'absorption est amoindrie et le temps de transit est augmenté. La concentration plasmatique maximale, pour les médicaments sous forme solide, est donc plus longue à obtenir, même si la fraction disponible n'est pas modifiée. De plus, le flux sanguin hépatique diminuant (moins 40 % chez les sujets de plus de 65 ans), les médicaments subissant un effet de premier passage hépatique ont une plus grande biodisponibilité.
- D'autres facteurs fréquemment rencontrés lors du vieillissement, peuvent influencer également l'absorption des médicaments, comme notamment la présence de comorbidités, la prise de médicaments réduisant le transit gastro-intestinal, la constipation chronique, l'utilisation chronique de laxatifs, le reflux gastro-œsophagien et la dysphagie.

- Dans certaines situations où la forme pharmaceutique doit être altérée pour que le patient puisse l'avaler, l'absorption ainsi que la biodisponibilité peuvent être modifiées. En effet, les propriétés pharmacocinétiques de certaines formes pharmaceutiques peuvent être affectées si leur mode d'administration n'est pas strictement respecté. Il est donc préférable d'utiliser des formes liquides lorsqu'elles sont disponibles [Beaulieu P., 2005].

- ✓ Voie transdermique

Au niveau cutané, le vieillissement s'accompagne d'une baisse de l'hydratation de la couche cornée, d'un affinement et d'une perte d'élasticité de la peau ainsi que d'une décroissance du tissu sous-cutané adipeux et musculaire. Par conséquent, l'intégrité de la peau s'altère avec l'âge et la biodisponibilité des patchs devient ainsi imprévisible. Le dispositif transdermique est donc difficile à utiliser compte-tenu de la fragilité de la peau du sujet âgé [Beaulieu P., 2005].

- ✓ Voie injectable

Au niveau intra-veineux, il n'y a pas de modification de résorption par rapport à l'adulte jeune. La masse musculaire, diminuant chez la personne âgée, n'a pas de conséquence sur la résorption.

3.1.1.2. Distribution

- Le vieillissement provoque une diminution de la masse maigre, une augmentation du tissu adipeux et une diminution de l'eau corporelle totale.

Par conséquent, il en résulte des modifications fondamentales de la répartition des médicaments chez la personne âgée. Le volume de distribution des molécules hydrosolubles (morphine par exemple) est diminué et leur taux sérique est donc augmenté. A contrario, la proportion du tissu adipeux augmentant, les médicaments liposolubles s'y accumulent, ce qui entraîne un allongement de leur demi-vie d'élimination ainsi que de leur durée d'action.

Sachant que, d'une part, la concentration plasmatique des molécules hydrophiles augmente et que d'autre part, les médicaments lipophiles se concentrent dans le tissu adipeux, il est donc nécessaire d'ajuster à la baisse la posologie de ces médicaments à la fois hydrophiles et lipophiles.

- La présence de maladies chroniques, la malnutrition protéino-énergétique et la dénutrition, touchant une grande proportion des personnes âgées, sont autant de facteurs fréquents contribuant à l'hypoalbuminémie. Or, cette diminution de l'albumine sérique

entraîne une augmentation sérique de la fraction libre des médicaments fortement liés à cette protéine de transport et empêche le transport actif des médicaments vers leurs cibles. Il existe donc un risque de surdosage et d'interactions médicamenteuses en cas de polymédication. Cependant, ces changements de liaison aux protéines plasmatiques sont cliniquement significatifs lorsque le médicament est lié à l'albumine à plus de 90 %, qu'il possède un faible volume de distribution ainsi qu'un index thérapeutique étroit, ce qui n'est pas le cas des médicaments opioïdes [Beaulieu P., 2005].

3.1.1.3. Métabolisation

La masse et le flux sanguin hépatique diminuent avec l'âge et sont ainsi responsables d'une réduction de l'effet de premier passage hépatique et d'une baisse de la clairance hépatique des médicaments ayant un coefficient d'extraction élevé. Par conséquent, leur concentration plasmatique moyenne augmente. Ceci suggère qu'une analgésie adéquate, par exemple avec de la morphine à libération immédiate, pourrait être atteinte avec une administration toutes les six heures plutôt que tous les quatre heures, comme il est habituellement recommandé.

D'autre part, au fur et à mesure de l'avancée en âge, l'activité des voies enzymatiques responsables de la phase I (réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse) est diminuée. Ceci participe également à l'accentuation des concentrations plasmatiques en opioïdes. [Beaulieu P., 2005].

3.1.1.4. Elimination

La masse rénale ainsi que la sécrétion tubulaire sont réduites avec l'âge. Il en est de même pour la filtration glomérulaire qui est diminuée de 30 à 50 % à 80 ans, sous l'effet des atteintes vasculaires chroniques (hypertension artérielle, surcharges vasculaires) et des infections (diabète, VIH). L'ensemble est responsable d'une accumulation des médicaments et de leurs métabolites, éliminés par voie rénale, entraînant ainsi une augmentation de leur demi-vie d'élimination. Ce phénomène peut s'accroître en cas de déshydratation.

Pour ajuster au mieux la posologie des médicaments éliminés par voie rénale, les gériatres utilisent la formule de Cockcroft et Gault. Cette abaque, tenant compte de l'âge, du poids et du sexe du patient, estime la clairance à la créatinine en fonction de son taux sérique. La clairance à la créatinine, en effet, permet d'évaluer la fonction rénale, en particulier la qualité de filtration des reins et leur capacité à éliminer les déchets métaboliques, les toxiques et les toxines.

$$\text{Clairance à la créatinine (ml/min)} = \frac{\{(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids en kg}\} \times K}{\text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}}$$

Avec $K = 1,24$ pour les hommes et $K = 1,04$ pour les femmes

Figure 18 : Formule de Cockcroft et Gault

Toutefois, l'évaluation de la fonction rénale par la formule de Cockcroft est remise en question par certains gériatres et peut-être remplacée par la formule du MDRD : Modification of Diet in Renal Disease, calculée à partir de la créatininémie, de l'âge et du sexe, mais pas du poids. Les débits de filtration glomérulaires obtenus sont supérieurs à ceux de Cockcroft et Gault et semblent en effet mieux correspondre à la réalité clinique en gériatrie.

$$\text{DFGe } (\mu\text{mol/l}) = 186,3 \times (\text{créatininémie en } \mu\text{mol/l} / 88,4)^{-1,154} \times (\text{âge en années})^{-0,203} \times K$$

Avec DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé

$K = 1,00$ pour les hommes et $K = 0,742$ pour les femmes

Figure 19 : Formule du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

Classiquement, un chiffre de clairance à la créatinine, inférieur à 30 ml/min, définit une insuffisance rénale avancée. Or, la plupart des sujets âgés admis en unités de long séjour gériatrique approche ce chiffre [Verlhac B., 2008].

En cas d'insuffisance rénale, il est conseillé de prescrire des opioïdes n'ayant pas d'excrétion active rénale comme l'oxycodone et le fentanyl [Beaulieu P., 2005].

3.1.1.5. Pathologies et pharmacocinétique

Certaines pathologies influencent la pharmacocinétique de certains opioïdes.

✓ Une déshydratation, un état fébrile ou l'utilisation chronique de diurétiques, peuvent entraîner une insuffisance rénale fonctionnelle et par conséquent, provoquer l'augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments éliminés par voie rénale.

✓ L'insuffisance cardiaque est responsable d'une diminution du débit sanguin hépatique qui engendre ainsi une augmentation de la concentration plasmatique des médicaments fortement extraits au niveau hépatique [Beaulieu P., 2005].

3.1.2. Modifications des données pharmacodynamiques

✓ Le principal changement pharmacodynamique, lié au vieillissement, est une augmentation de la sensibilité des patients âgés aux médicaments et par conséquent, une fréquence accrue d'effets indésirables.

✓ La diminution de la capacité de régulation de l'homéostasie, associée au vieillissement, explique qu'à la suite d'une perturbation d'une fonction physiologique chez la personne âgée, le temps requis pour retrouver l'équilibre original est augmenté. Ceci survient, par exemple, avec le développement d'une sédation importante après la prise d'un opioïde [Beaulieu P., 2005].

3.2. Raisons de la sous-utilisation des opioïdes chez la personne âgée

L'utilisation des morphiniques est encore associée à une cohorte d'idées reçues qui entrave l'administration adaptée de cette famille d'antalgiques, tout ceci en dépit de leur efficacité reconnue et de nombreuses recommandations sur leur utilisation.

Les croyances associées aux opioïdes, participent notamment aux sous-dosages, aux défauts d'application de la prescription, à des absences de réajustement de la posologie alors que l'état douloureux du patient le nécessite.

Les raisons de leur sous-utilisation, chez les personnes âgées, sont majoritairement dues à un manque de dépistage précis et de contrôle de la douleur ainsi qu'à une prescription inadéquate ou absente de médicaments analgésiques. Puis, on retrouve, entre autres, l'appréhension de la polymédication, l'opiophobie ainsi que les effets indésirables et le risque de tolérance, de dépendance physique et d'addiction.

3.2.1. Effets indésirables

Les effets secondaires, détaillés précédemment (2.3.3. Effets indésirables), restent particulièrement accrus en raison de nombreux changements pharmacocinétiques survenant chez la personne âgée, particulièrement lors d'une insuffisance rénale. Il est, entre autre, important de garder à l'esprit que les effets indésirables, tous médicaments confondus, sont deux fois plus fréquents chez les personnes âgées que chez les jeunes et surviennent plus facilement avec un nombre élevé de médicaments prescrits.

Cependant, une partie des effets secondaires cède rapidement après quelques jours de traitement. Il s'agit de la sédation, des nausées et vomissements, de la toux, de la dépression respiratoire,...

D'autres effets indésirables tels que la constipation, la rétention urinaire, les troubles cognitifs, le risque de chutes et le prurit, doivent être systématiquement recherchés avant l'instauration d'un traitement par morphiniques et prévenus inéluctablement.

En ville, les interruptions de traitement par morphiniques pour cause d'effets indésirables devenus intolérables sont fréquents : 40 % versus 20 % à l'hôpital [Verlhac B., 2008]. Ces chiffres soulignent la nécessité de suivre précisément les recommandations en matière de prévention des effets indésirables, de surveillance et de doses adaptées, pour plus d'efficacité antalgique.

3.2.2. Opiophobie

L'opiophobie se définit comme une sous utilisation courante d'analgésiques opioïdes, basée sur une peur irrationnelle et non documentée ainsi que sur des croyances inappropriées. Cette inquiétude est le résultat d'une connaissance insuffisante et d'attitudes inappropriées de certains professionnels de santé, patients et de la communauté en général. L'incompréhension de la dualité pharmacologique des opioïdes est notamment responsable d'inquiétudes excessives concernant notamment la tolérance, la dépendance et l'addiction [Auret K. et al., 2005].

3.2.3. Tolérance

Selon les critères de la dépendance, la tolérance se définit comme le besoin d'augmenter les doses pour maintenir un effet thérapeutique défini. A la différence du seuil de la douleur qui est le même chez tous les êtres humains, la tolérance à la douleur varie considérablement d'un individu à l'autre et d'un analgésique à l'autre. Elle ne peut donc pas être prédite d'un patient à un autre. Cependant, la tolérance aux opioïdes n'est observée qu'exceptionnellement : moins de 1 cas pour 3 000 prescriptions.

La tolérance à la douleur est fortement influencée par la persistance des stimulus douloureux ainsi que par des facteurs culturels et psychologiques. Elle semble augmenter avec l'âge et peut varier selon les émotions et l'état mental du patient.

Bien que le développement d'une tolérance commence dès la première prise d'opioïde, elle ne devient généralement manifeste, cliniquement, qu'après 2 à 3 semaines d'administration fréquente, aux posologies thérapeutiques habituelles. Cependant, il faut savoir que le phénomène de tolérance se développe plus rapidement lors d'une administration de fortes

doses à intervalles brefs et elle est moindre lorsque l'on donne des quantités moindres de médicaments sur des laps de temps plus importants. La vitesse et le degré à laquelle la tolérance apparaît et disparaît, diffèrent selon les opioïdes et les sujets.

Une tolérance marquée se développe pour l'effet analgésique, émétique, euphorisant, sédatif et déprimeur respiratoire. Aucun phénomène de tolérance n'est observé pour l'effet myotique, convulsif et constipant. La tolérance pour les effets euphorisants et respiratoires apparaissant rapidement, disparaît en quelques jours après arrêt du médicament. Toutefois, la tolérance pour les effets émétisants peut persister plusieurs mois après l'arrêt du médicament.

Selon le produit et l'effet mesuré, le degré de tolérance aux opioïdes peut-être tel que les doses doivent être multipliées par 35. De même, il est possible de provoquer un arrêt respiratoire chez un sujet non tolérant avec une dose de 60 mg de morphine alors que chez des toxicomanes, très tolérants aux opioïdes, une quantité aussi importante que 2 000 mg de morphine, prise sur une période de 2 à 3 heures, peut ne pas entraîner de dépression respiratoire notable.

La tolérance croisée aux opioïdes est une notion extrêmement importante. Les patients tolérant à la morphine, par exemple, éprouvent une diminution de l'effet analgésique des autres agonistes opioïdes. Ceci est particulièrement vrai pour les agents ayant essentiellement une activité agoniste sur le récepteur μ . Ces opioïdes présentent une tolérance croisée non seulement pour les effets analgésiques mais aussi envers les effets euphorisants, sédatifs et respiratoires. Cependant la tolérance croisée est souvent partielle ou incomplète.

Lors de l'augmentation de la posologie d'antalgiques dans un contexte de douleurs intenses, il est parfois difficile de faire la part entre ce qui revient à l'évolution de la douleur et au phénomène de tolérance. Par conséquent, avant de poser un diagnostic de tolérance, une réévaluation de la douleur est nécessaire pour ne pas confondre tolérance ou progression de la douleur [Schumacher MA. et al.A, 2006].

3.2.4. Dépendance

✓ Dépendance physique

La dépendance physique est un phénomène physiologique normal et attendu pouvant survenir chez tout individu prenant des opioïdes sur une base régulière depuis un certain temps (plus de 15 jours). Cet état d'adaptation de l'organisme se caractérise par l'apparition de syndromes de sevrage lors d'un arrêt brusque de la substance, lors d'une chute rapide des taux sériques ou lors de l'administration d'un antagoniste morphinique administré de façon excessivement rapprochée à celle de l'opioïde. Ces syndromes de sevrage ne signifient pas qu'il y a un problème d'addiction et ne représente pas non plus un facteur prédictif de ce problème

[Beaulieu P., 2005]. Le sevrage se manifeste par des bâillements, une rhinorrhée, des larmoiements, une hyperventilation, une hyperthermie accompagnée de frissons, une mydriase, une anxiété et une tachycardie suivie de crampes abdominales qui se généralisent par des douleurs musculo-squelettiques, des nausées et des vomissements. Les effets maximaux du sevrage sont observés au bout de 2 à 3 jours, après quoi la plupart des signes et symptômes disparaissent progressivement. En cinq jours, la plupart des effets ont disparu, cependant, certains peuvent persister pendant des mois [Auret K. et al., 2005]. Le délai de survenue, l'intensité et la durée du syndrome de sevrage dépendent du médicament utilisé et du degré de dépendance physique qui s'est constitué.

L'administration d'un opioïde supprime les signes et les symptômes de sevrage presque immédiatement. Afin d'éviter ces syndromes de sevrage et en cas d'arrêt des opioïdes, la posologie devra être progressivement diminuée.

Les recommandations imposent de fixer des objectifs thérapeutiques avant de commencer un traitement par opioïdes, afin de limiter le potentiel de dépendance physique.

✓ Dépendance psychique ou comportementale

L'euphorie, l'indifférence aux stimuli et la sédation habituellement provoquées par les analgésiques opioïdes, particulièrement quand ils sont injectés par voie intra-veineuse, tendent à favoriser leur utilisation compulsive. Ces facteurs constituent les principales raisons du potentiel d'abus des opioïdes et sont fortement renforcés par l'apparition d'une dépendance physique. Il est manifeste que le risque d'engendrer une dépendance doit être sérieusement pris en considération. Mais en aucun cas le soulagement adéquat de la douleur ne doit être refusé par risque potentiel d'abus.

Le risque de dépendance psychique est tout à fait minime lors de l'utilisation des opioïdes en tant qu'analgésique, dans le respect des règles de prescription. Des études réalisées chez de très nombreux patients traités par morphiniques ont clairement montré que le risque de voir se développer une toxicomanie est très faible (environ 1/ 10 000). Le risque peut être plus élevé chez les patients souffrant de douleur chronique non malignes, avec un taux allant de 3,2 % à 18,9 % [Auret K. et al., 2005].

Il est donc capital de ne pas confondre l'utilisation thérapeutique de ces produits et l'usage détourné qui peut en être fait dans un contexte d'abus toxicomaniaque.

3.2.5. Polymédication

De nombreuses personnes âgées souffrent de pathologies chroniques, la polymédication est donc un phénomène très généralisé dans cette classe d'âge. La consommation quotidienne de

médicaments différents est de 3,3 pour les patients de 65 à 74 ans et est de 4,6 pour les patients de plus de 85 ans [Vidal recos, Médicaments et personnes âgées, 2009].

En raison de possibles et nombreuses interactions médicamenteuses, de médicaments interférant avec les cytochromes ainsi que d'une éventuelle intolérance, la prescription d'opioïdes peut être réticente.

Dans certaines conditions, des médicaments non-opioïdes comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont considérés plus sûrs chez la personne âgée. Cependant, l'American Geriatrics Society (AGS) déclare que pour la plupart des personnes âgées, un traitement au long court par opioïdes a moins de conséquences néfastes qu'un traitement chronique par AINS [Auret K. et al., 2005].

3.2.6. Evaluation difficile de la douleur

L'évaluation de la douleur est particulièrement difficile chez la personne âgée. En effet, celles-ci ont tendance à minimiser leurs douleurs par ce qu'elles les acceptent en temps que processus normal du vieillissement. La plupart de ces patients pensent que d'une part, leurs douleurs ne peuvent pas être allégées et que d'autre part, elles suggèrent une dégradation de leur état de santé. De plus, les difficultés de communication résultant, par exemple, d'une dysphagie, d'une détérioration auditive, d'une éducation limitée ou d'une démence limitent la capacité des professionnels de santé à évaluer la douleur chez les personnes âgées [Auret K. et al., 2005]. Par conséquent, la difficulté de l'appréciation de la douleur chronique implique une mauvaise reconnaissance et un sous-traitement de celle-ci. Le taux de douleur déclaré chez les personnes âgées est effectivement une priorité basse comparée à celles d'autres problèmes médicaux.

L'évaluation initiale de la douleur doit être fréquemment remise en question afin d'optimiser au mieux les traitements antalgiques.

3.2.7. Utilisation inadaptée

L'impact d'un traitement inapproprié par opioïdes peut aller d'une hausse significative de suicide, d'une augmentation de la consommation d'alcool, d'une perte de l'appétit, d'une diminution de participation aux activités sociales, de l'instauration d'une dépendance, d'une perturbation du sommeil et d'une augmentation du taux d'anxiété ainsi que de dépression.

Afin d'éviter ces effets indésirables, chaque professionnel de santé devra s'assurer que le patient et éventuellement son entourage ont compris les objectifs du traitement et ses modalités.

3.3. Vers une utilisation adéquate des morphiniques

Afin de surmonter ces barrières, il est recommandé d'évaluer régulièrement la douleur, de vaincre l'opiophobie en informant le patient, d'avoir des prescriptions rationnelles, d'utiliser des opioïdes moins conventionnels que la morphine et des voies d'administration autres que la voie orale, d'éviter les opioïdes inappropriés pour cette classe d'âge, d'éduquer le patient sur la gestion et la prévention des effets indésirables et de réaliser des rotations avec les opioïdes afin d'optimiser le traitement antalgique.

Toutes ces mesures pharmacologiques doivent s'inscrire dans une prise en charge pluridisciplinaire et personnalisée afin de permettre au patient de gérer au mieux sa douleur.

3.3.1. Promotion du contrôle de la douleur

Le contrôle de la douleur doit devenir une routine pour ceux qui s'occupent des personnes âgées. La surveillance attentive de la douleur doit être considérée comme le cinquième signe vital après la température, le pouls, la respiration et la pression artérielle.

L'évaluation de la douleur est significativement améliorée par l'utilisation d'échelles, comparée à un simple questionnement.

3.3.2. Education pour réduire l'opiophobie

Le consensus sur la douleur du National Institutes of Health (N.I.H.) a identifié la nécessité de former à la fois les professionnels de santé et le public afin de lutter contre l'opiophobie [O'Brien, 1992]. En effet, l'utilisation chronique des opioïdes est sûre lorsqu'ils sont correctement prescrits, administrés et surveillés, minimisant ainsi fortement le risque de dépendance et d'abus à la substance. Ces mesures passent à la fois par l'éducation thérapeutique des patients douloureux chroniques traités par opioïdes et par la promotion aux professionnels de santé des recommandations, comme celles publiées par l'American Geriatrics Society (AGS).

Les patients doivent être informés par les soignants sur la nature, les objectifs de leur traitement et sur les possibles bénéfices comme sur les effets indésirables. Tout ceci en vue d'améliorer la compliance médicamenteuse du patient. Le contenu des séances d'éducation thérapeutique doit également entre autre inclure des informations sur les thérapeutiques non pharmacologiques. Les efforts des patients doivent être renforcés à chaque rencontre par les professionnels de santé.

3.3.3. Prescription rationnelle d'opioïdes

La morphine reste l'opioïde standard de référence, familier des cliniciens. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, d'autres opioïdes seraient plus adaptés chez la personne âgée comme l'oxycodone et l'hydromorphone.

Les antalgiques morphiniques devraient par ailleurs être prescrits en association avec des co-analgésiques tels que les corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, myorelaxants, anti-spasmodiques, biphosphonates, anti-dépresseurs ou anti-épileptiques. En effet, une combinaison de deux ou plusieurs médicaments présentant des mécanismes d'action complémentaires peuvent potentialiser le soulagement de la douleur tout en réduisant la toxicité et les doses en opioïdes.

La posologie des opioïdes chez les personnes âgées doit être réduite. Toute instauration d'un traitement par opioïdes ainsi que tout arrêt doivent être nécessairement progressifs.

3.3.4. Recours à des alternatives d'administration

Le recours à une autre voie d'administration est une autre stratégie afin de contrôler les effets indésirables. En principe, la voie orale est préférée essentiellement parce qu'elle est facile d'accès et présente une bonne tolérance.

Cependant, il y a d'autres voies disponibles qui peuvent offrir des bénéfices individuels au patient. La voie transdermique est ainsi préférée par beaucoup de patients, à la voie orale car cette forme réduit la constipation et la somnolence.

Chez les patients dont l'absorption orale est imprévisible, il est recommandé d'utiliser des opioïdes par voie transdermique (fentanyl) ou sublinguale (buprénorphine).

3.4. La rotation des opioïdes : une solution à leur sous-utilisation

3.4.1. Objectifs

La rotation des opioïdes se définit par le changement d'un agoniste morphinique pour un autre afin d'optimiser la balance effets analgésiques / effets indésirables. La rotation des morphiniques semble une réponse adaptée à la prévention des effets indésirables chez le sujet âgé, chez lequel les changements pharmacocinétiques, la polymédication et la diminution du seuil de tolérance obligent une individualisation accrue de la prescription.

Cette théorie, remplaçant une molécule par une autre de la même famille pharmacologique, s'appuie sur un rapport bénéfice/risque différent pour chaque opioïde et sur l'existence d'une

tolérance croisée partielle entre les produits. En effet, la réponse à un traitement opioïde est variable d'un patient à l'autre et chez un même patient, fluctuant au cours du temps, ce qui nécessite une adaptation posologique pour chaque situation. Dans environ 15 % des cas, un traitement opioïde, initialement bien adapté, ne permet pas d'obtenir un contrôle antalgique satisfaisant en raison soit d'une efficacité insuffisante soit le plus souvent d'une intolérance.

La rotation des opioïdes est possible car la tolérance croisée est incomplète et il existe donc des différences de liaisons entre le récepteur et chaque opioïde ainsi que des différences pharmacocinétiques. Ainsi, un patient qui ressent une diminution de l'activité analgésique opioïde peut se voir administrer un autre opioïde et ressent typiquement une amélioration de l'analgésie pour une posologie équivalente réduite.

La rotation des opioïdes, en dehors d'une voie d'administration non adaptée au patient, a deux indications principales : la première consiste en la diminution des signes de toxicité et la seconde en la prévention du phénomène de tolérance.

La rotation des opioïdes permet d'améliorer notamment la sédation ainsi que la constipation et de pallier à des effets indésirables rebelles (troubles des fonctions cognitives, hallucinations, myoclonies et nausées...) malgré un traitement symptomatique et une augmentation des doses adéquate. Par conséquent, les effets indésirables s'estompent, permettant une augmentation si nécessaire de la posologie de l'opioïde fort et donc une meilleure reddition de la douleur ainsi qu'une amélioration de leur qualité de vie (relations sociales, sommeil, humeur...).

L'autre indication, exceptionnelle, est la survenue d'un phénomène de tolérance vis à vis de la douleur, qui se définit par l'absence d'efficacité mais aussi par l'absence d'apparition d'effets indésirables et ce malgré une augmentation rapide et importante des doses.

Il est possible de réaliser une rotation des opioïdes entre tous les agonistes purs. Toutefois, les données actuelles ne recommandent pas d'ordre dans le choix de la molécule d'opioïde.

Une résolution partielle de la douleur n'entraîne pas forcément une rotation, la prise en charge pouvant être considérée comme suffisante soit par le patient soit par le prescripteur.

3.4.2. Les conditions de mise en place de la rotation opioïde

En cas d'intolérance au premier opioïde, on recherchera une interférence médicamenteuse avec notamment la co-prescription d'un psychotrope, de troubles métaboliques ou électrolytiques, d'une infection ou de métastases cérébrales.

En cas de résistance de la douleur au traitement, on s'inquiétera d'une mauvaise observance, de l'apparition de douleurs incidentes telles que celles de métastases osseuses nécessitant un traitement adjuvant, d'une composante neuropathique de la douleur, d'une anxiété ou une dépression associée.

Ce n'est qu'après avoir éliminé ces différents éléments et après avoir éventuellement essayé une autre voie d'administration de l'opioïde que l'on pourra procéder à la rotation du morphinique pour un autre.

3.4.3. Les bases pharmacologiques de la rotation

La tolérance croisée, certes exceptionnelle et n'étant que partielle entre les différents opioïdes, permet ainsi la rotation des opioïdes. Les mécanismes de développement de la tolérance sont mal connus. Il peut s'agir soit d'une désensibilisation des récepteurs, soit de la toxicité de métabolites ou encore de l'existence de plusieurs isoformes de cytochromes. Ces mécanismes ne sont pas exclusifs et varient selon les opioïdes, ce qui peut expliquer que le patient soit tolérant à un produit et non à un autre.

3.4.3.1. Théorie des récepteurs et de leurs sous-types

Les opioïdes se lient à des récepteurs spécifiques dont les principaux sont μ , δ , κ . L'effet analgésique comme les effets indésirables sont principalement dus à la liaison des opioïdes aux récepteurs μ . Toutefois, chaque molécule d'opioïde et ses métabolites actifs possèdent une affinité et une sélectivité propres à ces trois récepteurs opioïdiques. Il existe en plus différentes sous-familles de récepteurs : $\mu_1, \mu_2, \delta_1, \delta_2, \kappa_1, \kappa_2$ et κ_3 , pour lesquels chaque opioïde possède là encore une affinité différente.

A fortes doses, un opioïde peut désensibiliser les sous-types des récepteurs avec lesquels il se lie avec plus de spécificité. Il s'installe alors un phénomène de tolérance à l'effet analgésique qui conduit à une augmentation des doses et donc à l'aggravation d'un effet indésirable non soumis à tolérance. Par conséquent, on opère dans cette situation à une rotation des opioïdes en administrant un autre agoniste antalgique, de préférence à libération immédiate, stimulant principalement une autre sous-famille de récepteurs, afin que les récepteurs désensibilisés se resensibilisent. Au bout de plusieurs jours, on peut ainsi ré-administrer le premier opioïde à plus faibles doses.

3.4.3.2. Théorie des métabolites

Chaque opioïde a des voies de métabolisation différentes et ne produit pas le même type de métabolites : certains étant actifs et potentiellement à l'origine d'effets indésirables. Par exemple, le morphine-6-glucuronide (M6G), dérivé glucuroconjugué de la morphine, est un métabolite actif responsable entre autre d'intolérance psychique. L'objectif de la rotation, dans cette situation, sera de faciliter l'élimination des métabolites en privilégiant des opioïdes ne

formant pas de M6G : l'oxycodone et l'hydromorphone. Ceci aura pour conséquence de diminuer les effets indésirables.

3.4.3.3. Théorie génétique

Plusieurs polymorphismes génétiques contribuent à moduler inter-individuellement la réponse aux opioïdes en terme d'efficacité et de tolérance, en particulier ceux affectant leur pharmacocinétique. Entre autre, il existe un polymorphisme génétique des cytochromes P450 qui se caractérise par des différences dans l'expression d'un gène avec une fréquence supérieure à 1 %. Une déficience au niveau de ce système enzymatique (métaboliseurs lents) peut soit conduire à une accumulation de la molécule mère et donc à une diminution de l'efficacité des opioïdes qui doivent être bioactivés (oxycodone) ou soit à une accumulation de molécules actifs et donc à une recrudescence des effets indésirables.

3.4.4. La rotation des opioïdes en pratique

La rotation des opioïdes est une des solutions principales afin d'éviter le développement d'une tolérance et de pallier à certains effets indésirables. L'activité intrinsèque de chaque molécule justifie les réponses inter et intra-individuelles. Les recommandations officielles ne préconisant pas de trame pour réaliser la rotation des opioïdes, cette partie expose quelques conseils issus notamment d'une étude rétrospective menée à l'hôpital Corentin Celton, pour mener à bien cette rotation [Courilleau Le Neen L., 2006].

3.4.4.1. Choix de l'opioïde

La connaissance de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique des différents opioïdes d'une part ainsi que des comorbidités et comédications du patient d'autre part, permet le choix de l'opioïde le plus adéquat. Le cadre de la prise en charge du patient est également un élément à considérer. La rotation doit être individualisée et ne peut pas reposer sur des critères prédéfinis permettant de privilégier l'ordre ou le choix des opioïdes.

▪ Rotation morphine / fentanyl :

Le fentanyl est proposé en substitution de la morphine, dans ces situations :

- * le patient valide présente une constipation très importante malgré un traitement laxatif bien conduit.
- * le patient présentant des effets indésirables sévères (troubles neuropsychiques...).
- * la voie orale impossible (vomissements, nausées, polymédication importante...)

Le choix du prescripteur se portera facilement vers le fentanyl sous forme transdermique chez le patient cancéreux car il peut présenter une asthénie marquée, des troubles du transit ou recevoir un grand nombre de médicaments auquel il n'est pas nécessaire et même délétère de rajouter une prise orale. L'utilisation de ce dispositif transdermique nécessite des douleurs stables et une fonction rénale correcte.

Le traitement par morphine devra être maintenu pendant les 12 premières heures suivant la pose du patch. A l'inverse, si la rotation s'effectue du fentanyl transcutané vers une forme de morphine à libération prolongée, vers l'hydromorphone ou vers l'oxycodone, l'administration du nouvel opioïde doit se faire 12 heures après le retrait du patch.

- Rotation morphine / hydromorphone ou oxycodone

L'hydromorphone et l'oxycodone sont proposés en substitution de la morphine aux patients présentant des effets indésirables non contrôlables par un traitement symptomatique tels que les nausées, vomissements, troubles confusionnels, sédation, hallucinations ou myoclonies. Ces deux opioïdes sont surtout efficaces pour résoudre les troubles cognitifs à type d'hallucinations générées par morphine. Cependant, rappelons que l'AMM de l'hydromorphone ne concerne que les douleurs d'origine cancéreuse.

En libération prolongée, l'opioïde vient en substitution du morphinique sous forme de libération prolongée, à l'heure théorique de sa dose suivante, en remplacement de celle-ci. Si l'opioïde remplace un morphinique à libération immédiate, la première prise d'opioïde se fait au moment de la dernière prise de morphinique.

3.4.4.2. Voie d'administration

Le choix de la voie dépend de la forme galénique ainsi que du délai et de la durée d'action qui apparaissent comme les plus adaptés à la situation clinique. La voie orale doit cependant toujours être privilégiée. La voie transdermique reste une alternative intéressante à la voie orale.

3.4.4.3. Profil métabolique et risque d'interactions

- En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, on favorise la buprénorphine dont le métabolisme essentiellement hépatique conduit à une majorité de métabolites inactifs. Les praticiens, en fonction du taux de filtration glomérulaire, peuvent avoir recours à une adaptation des posologies et/ou à une augmentation des intervalles d'administration.

- En cas d'insuffisance hépatique sévère, on favorisera les opioïdes principalement glucuroconjugés. En effet, cette voie métabolique est moins précocement atteinte que celle des cytochromes en cas d'altération de la fonction hépatique.
- Les opioïdes, substrats des iso-enzymes du cytochrome P450, sont susceptibles de voir leur efficacité et leur tolérance affectées par des médicaments inducteurs ou inhibiteurs de ces enzymes.

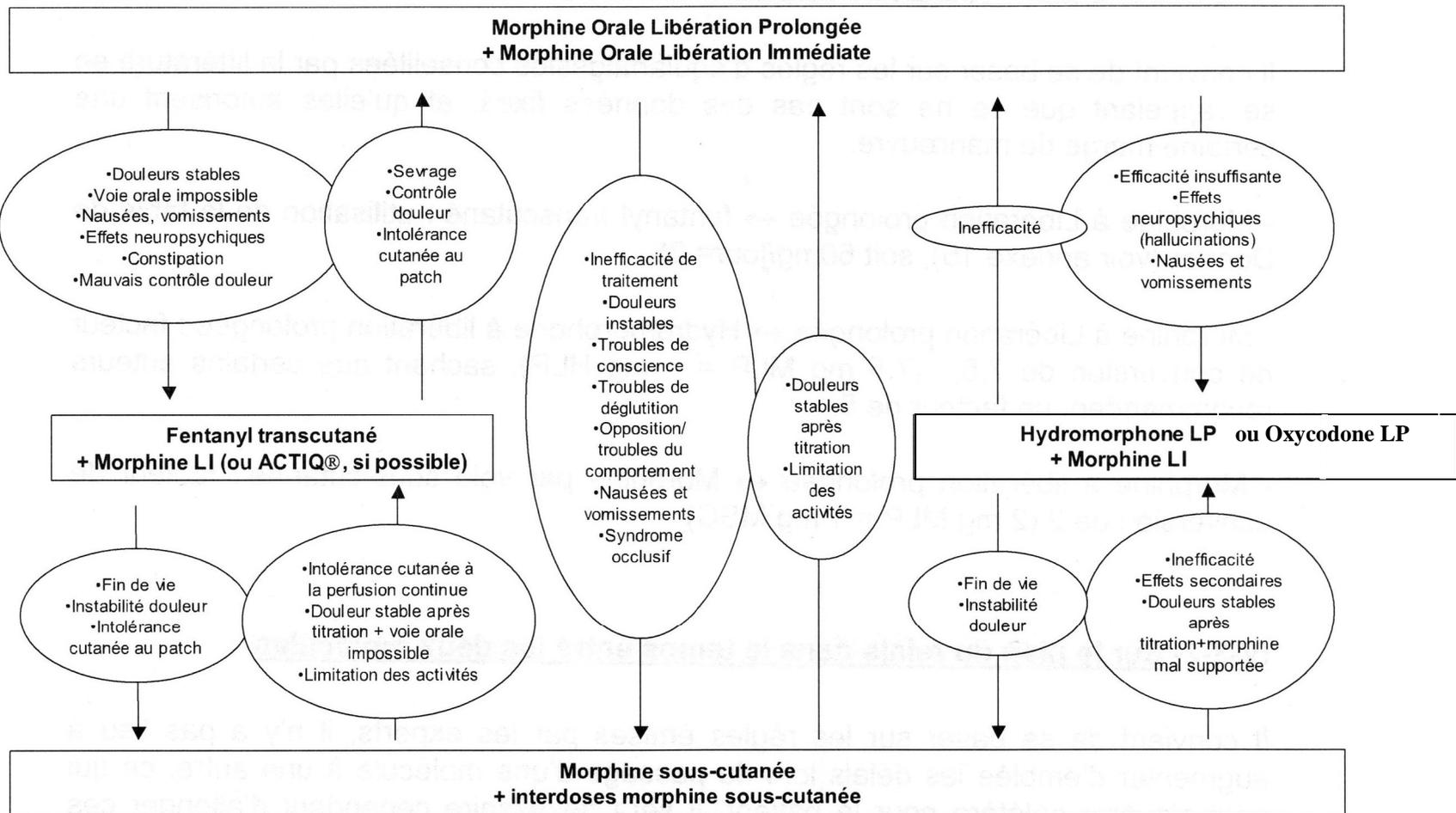


Figure 20 : Recommandations du choix de la molécule d'opioïde [Courilleau Le Neen L., 2006].

3.4.4.4. Posologie de l'opioïde

De nombreuses tables d'analgésie dont la table de Donner, notamment, sont disponibles pour la rotation des opioïdes. Cependant ces tables ne doivent pas se limiter à une application stricte de leurs taux de conversion proposés. Ces indicateurs généraux doivent être ajustés aux caractéristiques individuelles du patient (âge, fonction rénale, syndrome douloureux...) ainsi qu'aux caractéristiques cinétiques des opioïdes. Différents syndrome douloureux comme les maladies ostéo-articulaires, les douleurs neuropathiques ou cancéreuses peuvent être responsables d'une réponse clinique variable et imprévisible qui dévalue l'importance des tables de conversion. En pratique, en raison d'une tolérance croisée, il est conseillé de privilégier la sécurité en appliquant un coefficient de réduction de 25 à 50 % selon l'état clinique du patient et la dose d'opioïde initial, puis si nécessaire d'augmenter progressivement les doses pour obtenir une analgésie adéquate [Vissers KCP. et al., 2010].

Le relais entre les deux opioïdes se fait en général sans interruption du traitement de fond, avec maintien d'une bonne couverture antalgique. Le prescripteur prendra en compte l'éventuelle accumulation dans l'organisme des deux molécules, même si leurs métabolites ne sont pas les mêmes et n'ont pas la même puissance. Les recommandations préconisent de réaliser les modifications posologiques avant de procéder à tout changement de molécules.

Dans tous les cas de changements, des interdoses en morphine à libération immédiate de 1/6^{ème} à 1/10^{ème} de la dose journalière du précédent traitement doivent être laissées à disposition.

Morphine Orale	Morphine SC	Morphine IV	Morphine Péridurale	Morphine intrathécale
X 3 30 mg	X 2 20 mg	1 10 mg	X 1/10 1 mg	X 1/100 0,1 mg

Tableau 10 : Equi-analgésie des différentes formes galéniques de morphine [SFETD, 2011].

Buprénorphine sublingual	Hydromorphone orale	Morphine orale	Oxycodone orale	Oxycodone injectable	Fentanyl transdermique
X 1/30 0,03 mg	X 1/7,5 0,13 mg	1 1 mg	X 1/2 0,5 mg	X 1/3 0,33 mg	X 1/2,4 0,42 mg

Tableau 11: Equi-analgésie des différents opioïdes en fonction de la morphine per os [SFETD, 2011].

Un contrôle continu et appliqué du patient, pendant au minimum 72 heures, est l'étape la plus importante du processus de conversion équi-analgésique.

3.4.5. Une alternative efficace

Un examen systématique de 67 publications relatives à la rotation des opioïdes chez les patients cancéreux, conclut que la rotation des opioïdes permet de trouver un meilleur soulagement de la douleur et/ou le moins d'effets indésirables chez 50 à 70 % des patients [Vissers KCP. et al., 2010].

PARTIE 2 - ETUDE DEVANTAGE : PROTOCOLE

1. Objectifs et critères de jugement

1.1. Objectif et critère d'évaluation principal

1.1.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'étudier le devenir de la prescription d'antalgiques de palier II ou III, sur une période de 6 mois, chez des patients admis en court séjour gériatrique.

1.1.2. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est d'évaluer la prévalence des modifications de la prescription d'antalgiques de classe II ou III sur une période de 6 mois, évaluée à J0 : jour d'inclusion, à J : jour de sortie du court séjour gériatrique, à S1 : une semaine après la sortie, à S2, à S3, à S4, à M3 : 3 mois après la sortie et à M6.

1.2. Objectifs et critères d'évaluation secondaires

1.2.1. Objectif(s) secondaire(s)

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Estimer la prévalence des changements de palier.
- Evaluer la prévalence des changements d'antalgiques au sein d'un même palier.
- Déterminer la prévalence des arrêts de traitement antalgique.
- Estimer le délai du premier changement de prescription après la sortie d'hospitalisation.
- Identifier les facteurs associés aux changements de prescriptions.

1.2.2. Critère(s) d'évaluation secondaire(s)

Sur une période de 6 mois, les situations associées à des changements de la prescription d'antalgiques seront identifiées et analysées :

- Nombre de changements de palier.
- Nombre de changements d'antalgiques au sein d'un même palier.
- Nombre d'arrêts de traitement antalgique.
- Délai de survenue du premier changement de prescription après la sortie d'hospitalisation.

- Nature du motif du changement de prescription.
- Identité (aidant ou professionnel) de l'initiateur du changement.
- Identité (professionnel médical) du prescripteur du changement.
- Evaluation clinique et cognitive initiale du patient à leur arrivée en court séjour gériatrique (dont systématiquement une CIRS-G, recueil descriptif de toutes les pathologies associées et de leur sévérité, CAM, MMSE, GDS à 4 items, BMI, MNA-SF, albuminémie, créatinémie, CRP, vitamine D sérique).
- Données socio-démographiques (âge, sexe, lieu d'habitation, situation familiale).
- Motif d'hospitalisation
- Evaluation de la douleur (EVS à J0 et J : sortie de court séjour gériatrique et recueils des éventuelles évaluations réalisées entre la sortie d'hospitalisation et M6).

2. Population étudiée

2.1. Description de la population

120 patients seront inclus dans l'étude.

Les patients recrutés seront tous les patients hospitalisés en court séjour gériatrique, quel que soit leur motif d'hospitalisation, au CHU de Nantes (64 lits) et au CHU d'Angers (26 lits), sur une période de 14 mois (week-end inclus).

L'étude leur sera présentée et leur non-opposition sera recueillie lors de leur arrivée dans le service.

2.2. Critères d'inclusion

- Patient hospitalisé en court séjour gériatrique
- Homme, Femme
- Patient de 75 ans et plus
- Ayant un traitement antalgique de palier II ou III
- Patient (ou représentant légal) ayant donné sa non-opposition

2.3. Critères d'exclusion

- Patient présentant une démence sévère (MMS < 10/30)
- Refus de participation du sujet ou de son représentant légal

- Déménagement d'inclusion au cours de l'étude ne permettant pas le suivi du patient
- Patient participant à une étude interventionnelle

3. Déroulement de la recherche

3.1. Méthodologie générale de la recherche

La recherche présente les caractéristiques suivantes :

- ❖ Etude observationnelle
- ❖ Etude bicentrique
- ❖ Etude non randomisée
- ❖ Etude prospective

3.2. Techniques d'études et d'analyses

Les patients hospitalisés en court séjour gériatrique bénéficieront de l'examen clinique et de l'évaluation gériatrique habituellement réalisés dans le service qui les accueille, ainsi que du recueil de leurs données socio-démographiques, antécédents médicaux et thérapeutiques.

Les coordonnées du patient, de son aidant et de son médecin traitant seront également recueillies afin d'organiser le suivi de sa prescription d'antalgiques à S1, S2, S3, S4, M3 et M6 post court séjour gériatrique.

Leur traitement antalgique à l'inclusion sera considéré comme traitement de référence pour l'étude.

Le devenir de la prescription d'antalgiques à la sortie d'hospitalisation sera suivi grâce à un formulaire qui sera rempli par le personnel soignant lors de la consultation de sortie. Les données de ce formulaire seront retranscrites dans le cahier d'observation (CRF) de l'étude. Il permettra de recueillir la date et le motif de modification ou d'arrêt du traitement antalgique ainsi que l'identité de la personne à l'initiative et/ou prescripteur de la modification. Le cas échéant, la nouvelle prescription d'antalgiques y sera également reportée.

Afin d'assurer le suivi de la prescription d'antalgiques à S1, S2, S3, S4, M3 et M6 post court séjour gériatrique des patients inclus dans leur centre respectif, les techniciens d'étude clinique (TEC) du CHU de Nantes et d'Angers contacteront par téléphone le patient, son aidant principal ou sa structure d'accueil afin de l'interroger sur l'existence d'une modification de son traitement antalgique.

Le médecin traitant du patient sera également contacté afin d'obtenir une copie de l'ordonnance du traitement en cours et de recueillir, le cas échéant, le motif de la modification du traitement. Il lui sera également demandé si une évaluation de la douleur a été effectuée au

moment de la modification de la prescription. Le cas échéant, la méthode utilisée et le score seront colligés dans le CRF de l'étude.

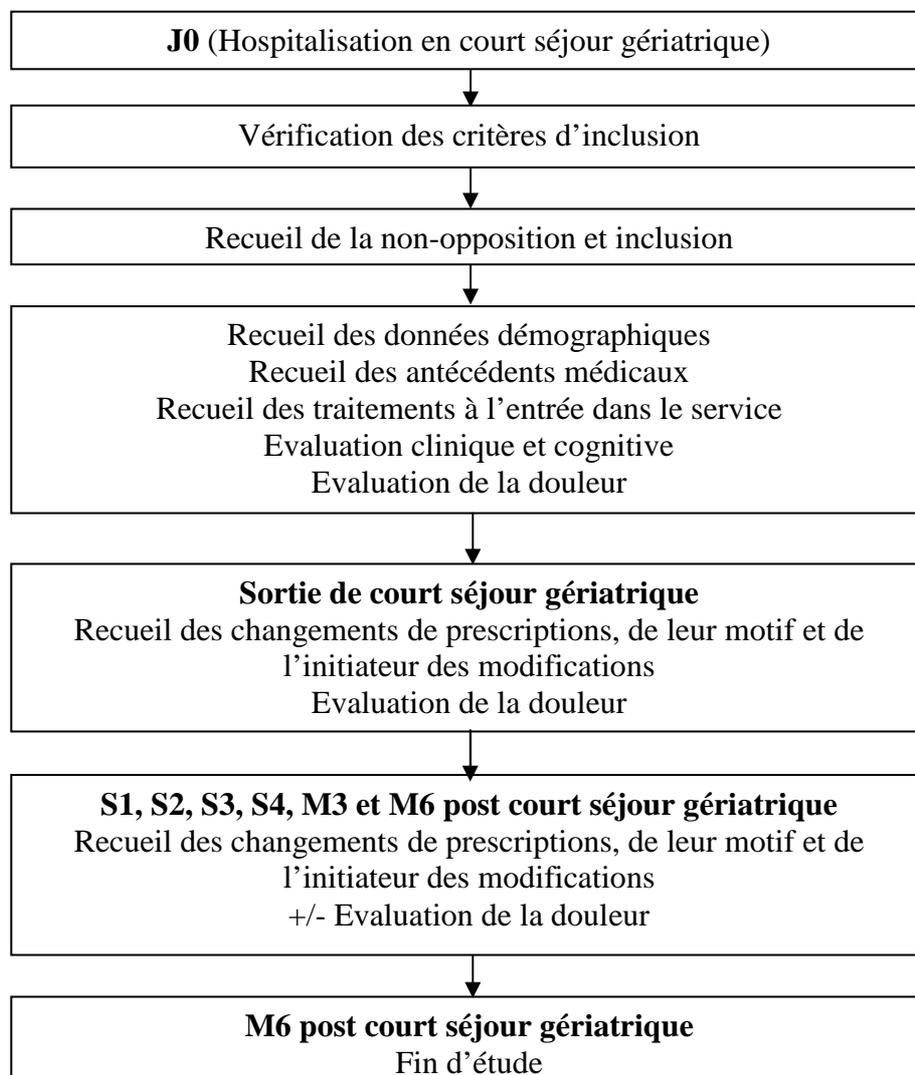
Les données issues de ces entretiens téléphoniques seront colligées dans le CRF de l'étude.

Les patients seront contactés selon la méthode suivante : 3 appels téléphoniques par jour, à des horaires différents (9h30 / 13h00/ 18h00), sur une période de 5 jours ouvrés consécutifs.

En cas de non-réponse à la fin de cette période d'appels, le patient sera considéré comme « perdu de vue ».

3.3. Calendrier de l'étude

Durée de l'étude : 20 mois (14 mois d'inclusion + 6 mois de suivi par patient)



NB : Les examens de l'inclusion doivent être réalisés entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour d'hospitalisation arrivée en court séjour gériatrique (CIRS-G, CAM, MMSE, GDS-4items, BMI, MNA-SF, EVS, Albuminémie, créatinémie, CRP et vitamine D sérique).

Si la CAM est positive, il sera impossible de réaliser le MMSE, la GDS-4 items et l'évaluation de la douleur. Par conséquent, lors de la première évaluation, ces tests ne seront pas remplis. En revanche, il faudra les refaire avant la sortie d'hospitalisation en court séjour gériatrique.

3.4. Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

- Retrait de la non-opposition
- Violation majeure du protocole
- Patient perdu de vue
- Décès du patient

Les sorties d'études ne seront effectives qu'après confirmation par l'investigateur et le responsable de l'étude.

Leur suivi sera alors assuré selon les modalités de suivi habituel de leur pathologie.

Pour les modalités et la durée du suivi des personnes ayant arrêté prématurément l'étude, se reporter à la section statistique.

4. Data management et statistiques

4.1. Recueil et traitement des données de l'étude

4.1.1. Recueil des données

Un cahier d'observation électronique (eCRF) sera créé par patient. Toutes les informations requises par le protocole doivent être colligées dans l'eCRF.

Il comprendra les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole, les données nécessaires aux analyses statistiques ainsi que les données permettant de déceler les écarts majeurs au protocole.

Le recueil des données sera effectué directement par l'investigateur ou le TEC de l'équipe clinique de chaque centre investigateur participant, en l'eCRF accessible depuis le site internet <https://www.hugo-online.org/csonline> et développé par le Data Manager du Département Promotion du CHU de Nantes avec le logiciel Capture System de la société Clinsight.

Chaque personne (investigateur, TEC, CEC ARC de Monitoring) disposera d'un compte utilisateur personnel en rapport avec son rôle (profil) qui lui aura été assigné par le promoteur

de l'essai. La création et l'administration des comptes informatiques sera assurée par le Data Manager en charge de l'essai.

Chaque utilisateur devra changer son mot de passe initial à la première connexion : mot de passe crypté de 8 caractères alphanumériques minimum, durée de validité du mot de passe : 30 jours, mise en veille après 15 minutes d'inactivité sur l'application, blocage du compte utilisateur après 3 échecs de connexion.

Un guide de saisie et de navigation sera fourni à l'investigateur et au TEC chargés du recueil des données. Le Data Manager en charge de l'essai assurera une assistance téléphonique en cas de problème lié à l'utilisation de l'application Capture System ou del' eCRF.

La/les personne(s) responsable(s) du remplissage de l'eCRF (investigateur, TEC...) devra /devront être définie(s) et est/sont identifiée(s) dans le tableau de délégations des responsabilités de chaque centre (conservé dans le classeur investigateur).

4.1.2. Codage des données

En signant ce protocole, l'investigateur coordonnateur et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude.

Les patients seront identifiés par la première lettre de leur nom, la première lettre de leur prénom et leur numéro de centre (Angers : 01, Nantes : 02) et leur rang d'inclusion.

Ce code sera la seule information qui figurera sur le cahier d'observation et qui permettra de rattacher à posteriori l'eCRF au patient.

Le responsable de la recherche est également tenu de coder les données patients sur tous les documents qu'il pourrait avoir en sa possession (comptes-rendus d'examens d'imagerie, de biologie, ...) qui seraient joints à l'eCRF.

4.1.3. Traitement des données

Comme indiqué au paragraphe 4.1.1, la collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données clinique et la création de masques de saisie constituant l'eCRF en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

Les structures de la base de données et des écrans de saisie seront approuvées par le responsable de l'essai.

4.1.4. Archivages des données

Tous les cahiers et documents de l'étude devront être conservés dans une armoire fermée à clé, pendant 15 ans.

Ces informations doivent être conservées par le responsable de l'étude et l'investigateur.

Les documents seront stockés dans une armoire fermée à clef, dans chaque centre investigateur et tenus à disposition du promoteur.

4.2. Statistiques

L'analyse statistique des données sera réalisée par le Gérontopôle des Pays de la Loire.

Le logiciel utilisé sera SPSS (version 17.0).

4.2.1. Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues

✓ Analyses descriptives :

L'ensemble des caractéristiques de la population (âge, sexe, lieu de vie,...) et le motif d'hospitalisation recueillis seront décrits. Pour les variables quantitatives, la distribution des variables sera étudiée (moyenne, médiane, mode, minimum, maximum, intervalle de confiance autour de la moyenne, écart-type). Pour les variables qualitatives, les fréquences seront calculées.

✓ Analyses univariées et multivariées :

Des comparaisons entre les prescriptions à J0, J, S1, S2, S3, S4, M3 et M6 seront réalisées.

Des régressions logistiques univariées puis multivariées avec comme variable dépendante : avoir eu une modification de prescription et comme variables indépendantes : les caractéristiques clinico-biologiques de la population, seront réalisées. Pour chaque variable indépendante, l'Odds Ratio (OR) brut et l'OR ajusté ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% seront estimés. Le seuil de significativité choisi pour inclure les variables dans l'analyse multivariée sera de 0,20. Trois grands types d'analyses multivariées seront réalisés : la première avec un ajustement sur l'âge et le sexe, la seconde avec un ajustement sur l'ensemble des variables indépendantes et la troisième avec un ajustement de type descendant pas à pas ("backward") afin d'identifier les caractéristiques associées significativement une modification de prescription.

4.2.2. Justification statistique du nombre d'inclusion

Pour cette étude, nous avons tenu compte des possibilités de recrutement des services de court séjour gériatrique du CHU de Nantes et du CHU d'Angers ainsi que de la faisabilité de l'étude en ce qui concerne le suivi téléphonique des patients à 3 mois et 6 mois (post court séjour gériatrique).

Nous avons donc choisi de recruter 120 patients (35 au CHU d'Angers et 85 au CHU de Nantes) sur une période de 14 mois pour avoir au final 100 patients au suivi M6 (taux de perdus de vue estimé à 15%).

4.2.3. Degré de signification statistique prévu

$\alpha = 0.05$

4.2.4. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

Les données manquantes seront décrites en termes d'effectifs et de pourcentages correspondants pour chaque critère et à chaque visite.

Il n'est pas prévu de remplacer les patients sortis d'étude.

4.2.5. Choix des personnes à inclure dans les analyses

Les analyses statistiques porteront sur tous les patients inclus dans l'étude.

4.3. Sécurité

La survenue d'un effet indésirable lié à la prise en charge du patient au cours du présent protocole donnera lieu à une déclaration dans le système de vigilance adéquat.

4.4. Aspects administratifs et réglementaires

4.4.1. Droit d'accès aux données et documents source

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'à l'organisme de rattachement de la personne responsable de la recherche ou toute personne dûment habilitée par celui-ci dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le cas échéant, l'organisme de rattachement de la personne responsable pourra demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de la recherche, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

4.4.2. Données informatisées et soumission à la CNIL

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Cette recherche a fait l'objet d'une demande d'avis au CCTIRS, et d'autorisation à la CNIL.

4.4.3. Monitoring de l'essai

Le monitoring de l'étude sera assuré par un Attaché de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le Gérontopôle des Pays de la Loire, qui se rendra sur chaque site afin de procéder au contrôle qualité des données rapportées dans les cahiers d'observations.

Le plan de monitoring est défini en concertation entre l'équipe de recherche et l'établissement responsable en fonction des objectifs de l'étude, selon une procédure interne à la direction de la recherche.

4.4.4. Considérations éthiques

4.4.4.1. Information du patient et recueil de la non-opposition

L'investigateur s'engage à informer le patient (et/ou son représentant légal) du protocole de façon claire et juste. Il remettra au patient (et/ou son représentant légal) un exemplaire de la note d'information. Celle-ci précisera la possibilité pour le patient (et/ou son représentant légal) de refuser de participer à la recherche et de se retirer à tout moment.

La non-opposition écrite du patient (et/ou de son représentant légal) sera recueillie avant son inclusion dans l'étude.

L'investigateur notera dans le dossier du patient que celui-ci a bien été informé oralement, a reçu la note d'information et ne s'est pas opposé à participer à la recherche.

4.4.4.2. Comité d'Ethique

Le responsable de la recherche s'engage à soumettre le projet d'étude à l'autorisation préalable du Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS). Les informations communiquées portent d'une part sur les modalités et la nature de la recherche et d'autre part, sur les garanties prévues pour les patients participant à cet essai.

4.4.5. Règles relatives à la publication

Une copie de la publication sera remise au Gérontopôle des Pays de la Loire, responsable de la recherche de l'étude qui sera nécessairement cité. Les auteurs seront déterminés au prorata du nombre de patients inclus. L'investigateur coordonnateur établit la liste des auteurs.

PARTIE 3 - ETUDE DEVANTAGE : RESULTATS

1. Description de la population lors de la période d'inclusion

1.1. Caractéristiques socio-démographiques des patients :

Ces résultats sont basés sur une population de 30 patients, composés majoritairement de 23 femmes (76,7 %). L'âge moyen de ces patients est de $86,3 \pm 5,6$ ans.

Parmi eux, 6 vivent en couple (20,7 %) et 23 vivent seuls (79,3 %). Leur contexte de vie est le suivant : 25 vivent à domicile (83,3 %), 4 patients en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Dépendantes (EHPAD) (13,3 %) et seulement un patient est domicilié en foyer logement (3,3%). Par ailleurs, une personne vit en milieu rural (3,33%), 22 résident en milieu urbain (73,3 ; N = 30) et enfin 7 patients habitent en milieu semi-urbain (23,3 %).

1.2. Evaluation clinique initiale du patient :

Nous avons utilisé différents indicateurs pour évaluer l'état clinique des patients. Après avoir définis ceux-ci, nous déclinerons les résultats obtenus dans notre population.

1.2.1. Examen clinique

1.2.1.1. Dénutrition

La dénutrition se définit par un état de déficit en énergie, en protéines ou en n'importe quel autre macro ou micronutriments spécifiques, produisant un changement mesurable des fonctions corporelles et/ou de la composition corporelle, associé à une aggravation du pronostic des maladies sous jacentes et à une augmentation du risque de décès [Traité de nutrition clinique de l'adulte, 2007]. Ce déséquilibre entre apports et besoins de l'organisme entraîne des pertes tissulaires notamment musculaires qui ont des conséquences fonctionnelles délétères.

L'étiologie de la dénutrition chez la personne âgée peut être multiple : psycho-socio-environnementale (isolement, entrée en institution,...), affection aiguë ou décompensation d'une pathologie chronique, polymédication au long cours, régimes restrictifs, troubles bucco-dentaires et/ou de la déglutition, dépendances pour les actes de la vie quotidienne, syndromes démentiels, troubles psychiatriques...

La dénutrition repose sur la présence d'un ou de plusieurs critères ci-dessous:

- * Perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois
- * Indice de masse corporelle < 21
- * Albuminémie $< 35\text{ g/l}$
- * Score au MNA global $< 17/30$ [Guigoz Y. et al., 1994]

✓ L'indice de masse corporelle (IMC) estime la corpulence d'une personne en fonction de son poids et de sa taille. L'IMC moyen des patients recrutés se positionne dans les valeurs normales : 24,4 (N = 30, $\sigma = 5,3$).

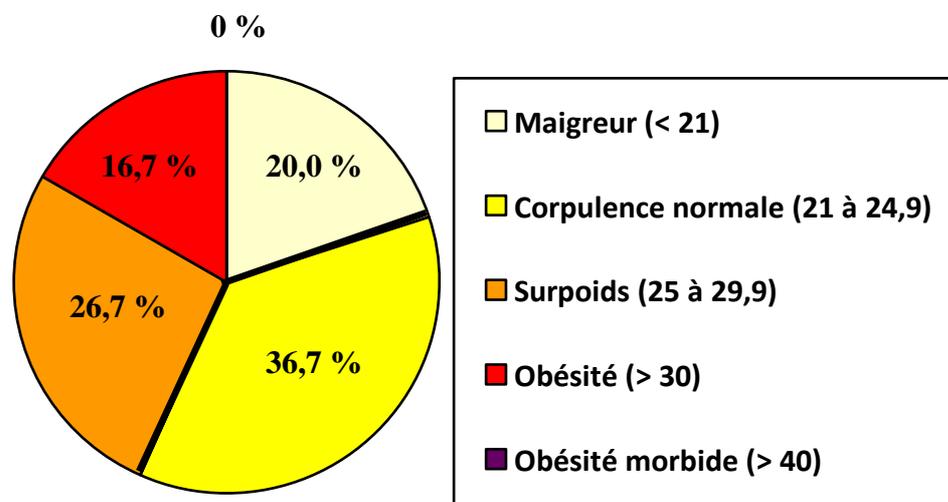


Figure 21: Répartition des Indices de Masse Corporelle (IMC) des patients.

On remarque que seulement un peu plus d'un tiers des patients présentent un poids idéal. A l'inverse, 63,4 % sont soit en maigres (20,0 %) soit en surpoids ou obèses (43,4 %).

✓ L'albumine, représentant 60 % des protéines plasmatiques, a pour fonction de maintenir la pression oncotique, de capter les radicaux libres ainsi que d'assurer la liaison et le transport de nombreux ligands endogènes et de médicaments. L'albumine véhicule ainsi les médicaments vers leurs cibles et assure également un rôle de réservoir.

L'hypoalbuminémie est un marqueur tardif de la dénutrition qui se définit par une valeur d'albumine inférieure à 35 g/l. Ce déficit en albumine peut avoir des conséquences pour les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques ($> 85\%$) ou à marge thérapeutique étroite. Cette hypoalbuminémie peut soit engendrer une efficacité accrue soit une toxicité exacerbée ou encore une inefficacité relative. Ces effets varient en fonction des interactions

médicamenteuses. Concernant les antalgiques de paliers II et III, seul le fentanyl présente une fixation importante aux protéines plasmatiques (80 à 85 %). En cas d'hypoalbuminémie, on s'orientera donc si possible vers un autre antalgique que le fentanyl.

Sur les 30 patients, une hypoalbuminémie (< 35 g/l) est présente dans 66,7 %. Tous les patients sous fentanyl dans l'étude Devantage sont en hypoalbuminémie.

✓ L'évaluation de l'état nutritionnel des personnes âgées est réalisée à l'aide du Mini Nutritional Assessment (MNA). Ce test permet de dépister un risque de dénutrition de la personne âgée. Le MNA de dépistage, sur 14 points, doit être réalisé en premier. Si le score de celui-ci est inférieur à 11/14 on doit compléter le test en réalisant l'ensemble du questionnaire qui, lui, est coté sur 28. Sept des patients (23,3 %) présentent un score élevé, supérieur ou égal à 12 sur 14, reflétant un état nutritionnel satisfaisant. A l'inverse, 23 patients ayant un score inférieur 17 / 28 (76,7 %) sont à risque de dénutrition.

Les précautions d'emploi des antalgiques sont indispensables chez toutes personnes âgées. Celles-ci doivent être renforcées en cas de dénutrition protéino-énergétique. Les opioïdes devront ainsi être prescrits à des posologies adaptées et l'instauration de traitement devra être très progressive. Les intervalles d'administration devront également être allongés.

Les 6 patients de l'étude Devantage ayant un IMC < 21 ont également un MNA < 12/14 et présentent une hypoalbuminémie.

1.2.1.2. Dépression

La dépression est fréquente chez le sujet âgé. Cette pathologie est fortement liée à la présence d'affections somatiques, d'un isolement social ou géographique et aux évènements de la vie. Cette maladie est insuffisamment diagnostiquée notamment chez les personnes âgées. En 2007, en France, d'après les caisses d'assurance maladie, 13 % des plus de 65 ans se sont vus prescrire régulièrement des anti-dépresseurs. On estime que 15 % de la population âgée souffrirait d'une dépression caractérisée, la prévalence de la maladie n'étant bien sûr pas connue.

L'échelle gériatrique de dépression (Geriatric Depression Scale : GDS) est un questionnaire qui rapporte la symptomatologie dépressive des patients. Tout score supérieur à 1 sur 4 suffit à évoquer une forte probabilité de dépression.

Dans l'étude Devantage, 96,7 % des patients présentent un score supérieur à 0 (N = 30). Ce pourcentage élevé peut s'expliquer par le fait que la population recrutée est douloureuse

chronique. Or la dépression est courante chez les personnes victimes de douleurs chroniques ce d'autant que l'affection dure depuis plusieurs années et qu'elle est responsable d'une invalidé.

1.2.1.3. Comorbidités

Les comorbidités correspondent à l'ensemble des affections médicales intercurrentes par rapport à une pathologie donnée. Elles peuvent agir de façon prépondérante sur le pronostic et l'évolution de cette pathologie. La CIRS-G est une échelle des comorbidités validée chez la personne âgée. Elle fournit un score permettant de quantifier la sévérité des maladies chroniques. Un grade élevé de la CIRS-G signifie la présence de co-morbidités sévères responsables d'une potentielle mortalité.

Dans notre population, la valeur la plus élevée de la CIRS-G est 21/70 avec une moyenne de $10,1 \pm 3,6$ et une médiane de 9,5.

1.2.1.4. Syndrome de confusion mentale

Le Confusion Assessment Method (CAM) est un outil de dépistage des confusions aiguës principalement fondé sur les critères du Diagnostic and Statistical Manuel (DSM). Ce test se base sur quatre critères diagnostiques :

- un début aigu,
- une inattention,
- une désorganisation du cours de la pensée et du langage,
- une atteinte de la vigilance.

Un état confusionnel altère la perception de la douleur chez le patient et représente en ce sens un biais important pour notre étude.

Le fait qu'aucun des 26 patients ne présente un état confusionnel aigu permet de prendre en compte les réponses de tous les patients à l'évaluation de la douleur.

1.2.2. Bilan biologique

Ce tableau ci-dessous présente les anomalies des paramètres biologiques chez les patients recrutés :

Elévation de la créatininémie (> 97 µmol/l)	20,0 % (N = 30)
Protéine C réactive de l'inflammation (CRP) (> 6 mg/l)	85,2 % (N = 27)
Carence en vitamine D (< 30 ng/ml)	79,3 % (N = 29)

Tableau 12 : Valeurs pathologiques des paramètres biologiques.

✓ La clairance à la créatininémie reflète la fonction rénale. En cas d'insuffisance rénale, une adaptation de la posologie s'impose lorsque le médicament ou ses métabolites sont principalement excrétés par les reins et qu'une accumulation de ceux-ci peut entraîner une augmentation de l'effet ou un risque accru de toxicité. L'adaptation de la posologie peut se faire en allongeant l'intervalle d'administration du médicament ou en diminuant la dose par prise.

20,0 % des personnes âgées recrutées présentent une insuffisance rénale, il faudra donc être exigeant dans la surveillance de ces patients (N = 30).

✓ La réaction inflammatoire est une réponse de l'organisme à une agression tissulaire visant, tout en empêchant la progression de l'infection, à cicatrifier le tissu blessé. L'agression peut être d'origine infectieuse, tumorale, traumatique, immunologique, secondaire à une nécrose tissulaire, chimique ou encore physique. Toute réaction inflammatoire se traduit cliniquement par une douleur, rougeur, chaleur, œdème et biologiquement par une élévation de la protéine C réactive de l'inflammation (CRP).

Dans notre étude, 23 patients sur 27 présentent une CRP élevée et donc des douleurs auto-entretenues par l'inflammation.

✓ La vitamine D intervient dans l'absorption du calcium et du phosphore par les intestins, ainsi que dans leurs réabsorptions par les reins. Une carence en vitamine D provoque une faiblesse et des douleurs musculaires ou de la fatigue et, à un stade plus avancé, une ostéomalacie chez l'adulte. Le déficit en vitamine D augmente ainsi le risque de fracture. Ainsi en cas de carence, une supplémentation en vitamine D est recommandée.

70,6 % des personnes recrutées ayant des antécédents de fractures présentent une carence en vitamine D (N = 17).

1.3. Evaluation cognitive initiale du patient

Ce graphique ci-dessous illustre la distribution des scores⁷⁴ obtenus au Mini Mental State Examination (MMSE) ou test de Folstein [Folstein MF., 1975]. Ce test évalue les fonctions cognitives et la capacité mnésique des personnes afin de dépister une éventuelle démence. Tous les patients recrutés présentent un score supérieur ou égal à 10 sur 30 respectant ainsi un des critères d'inclusion.

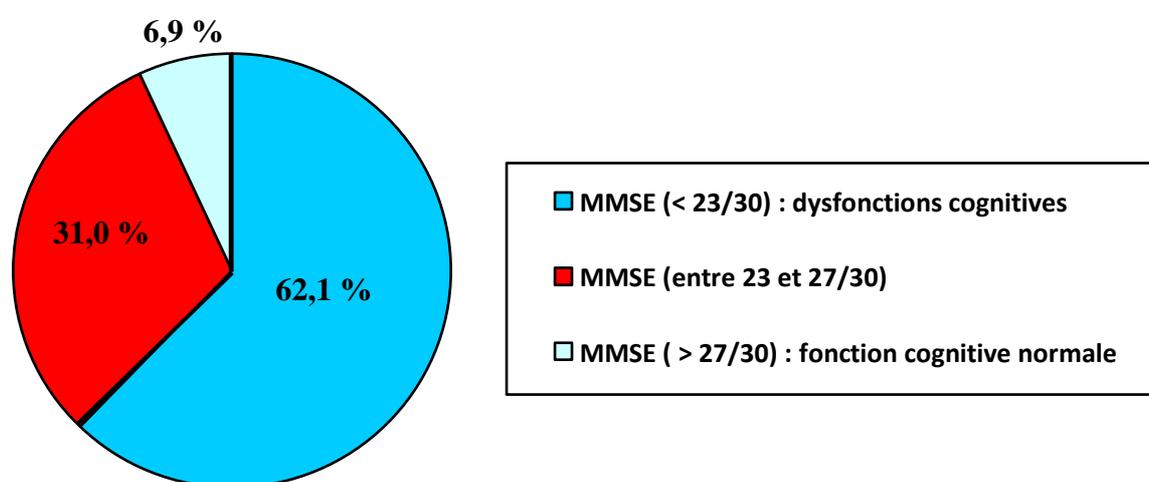


Figure 22 : Répartition des Mini Mental State Examinations (MMSE) des patients (N = 29).

6,9 % des patients recrutés ne présentent aucune altération de la fonction cognitive.

31,0 % ont un score compris entre 23 et 27 sur 30. Pour ces patients, un diagnostic de dégradation de la fonction cognitive ne peut en aucun cas être formel. Le MMSE doit alors impérativement prendre en compte l'âge et le niveau socio-culturel du patient.

D'après les recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANES) pour tout âge et tout niveau social-culturel confondu, le seuil de démence le plus discriminant est de 23 sur 30. Ainsi, 62,1 % des patients recrutés présentent donc une altération des fonctions cognitives.

1.4. Evaluation initiale de la douleur

Ce graphique, ci-après, nous informe de la distribution des scores obtenus à l'Echelle Verbale Simple (EVS), appréciant l'intensité douloureuse, lors de la période d'inclusion :

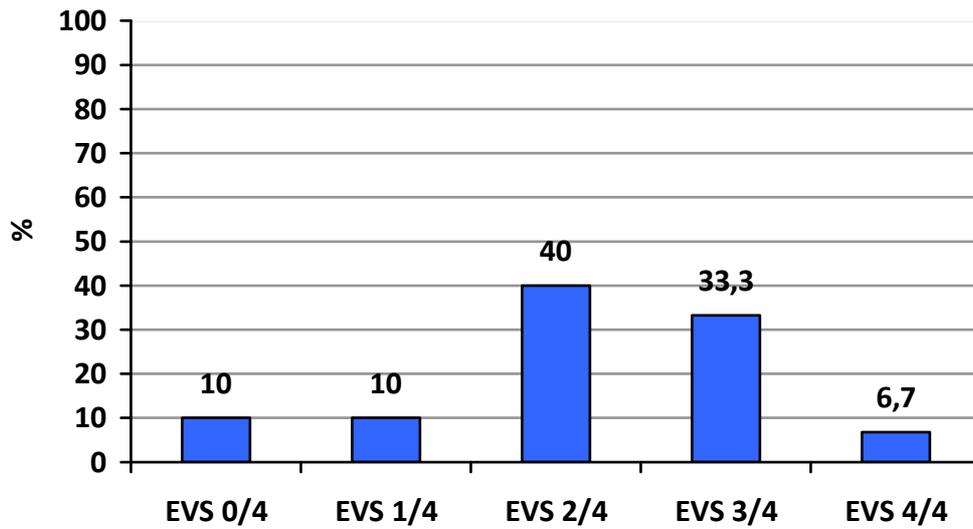


Figure 23 : Distribution des scores des EVS au cours de la période d'inclusion (N = 30).

10,0 % des patients ne présentent aucune douleur. Leur traitement antalgique est donc d'une efficacité optimum. 10,0 % des personnes âgées, quant à eux, ressentent des douleurs faibles. Chez 40,0 % des patients, la sensation douloureuse est modérée. Enfin, 33,3 % des personnes recrutés qualifient leurs douleurs d'intense et 6,7 % d'extrêmement intense.

Cette série de diagrammes illustre la répartition du score moyen de l'Echelle Verbale Simple (EVS) en fonction de certains paramètres recueillis ou mesurés à l'inclusion : sexe, milieu social, indice de masse corporelle, dépression, comorbidités, cognition...

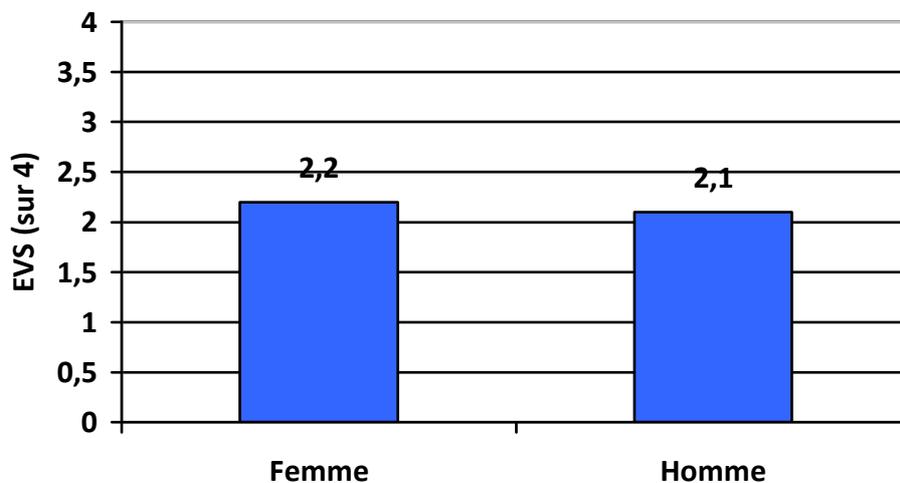


Figure 24 : EVS moyen femme / homme (N = 30).

L'Echelle Verbale Simple moyenne est de 2,2 pour les femmes (N = 23 ; $\sigma = 1,1$) et de 2,1 pour les hommes (N = 7 ; $\sigma = 1,1$). L'EVS chez les femmes recrutées est ainsi très similaire à celle des hommes.

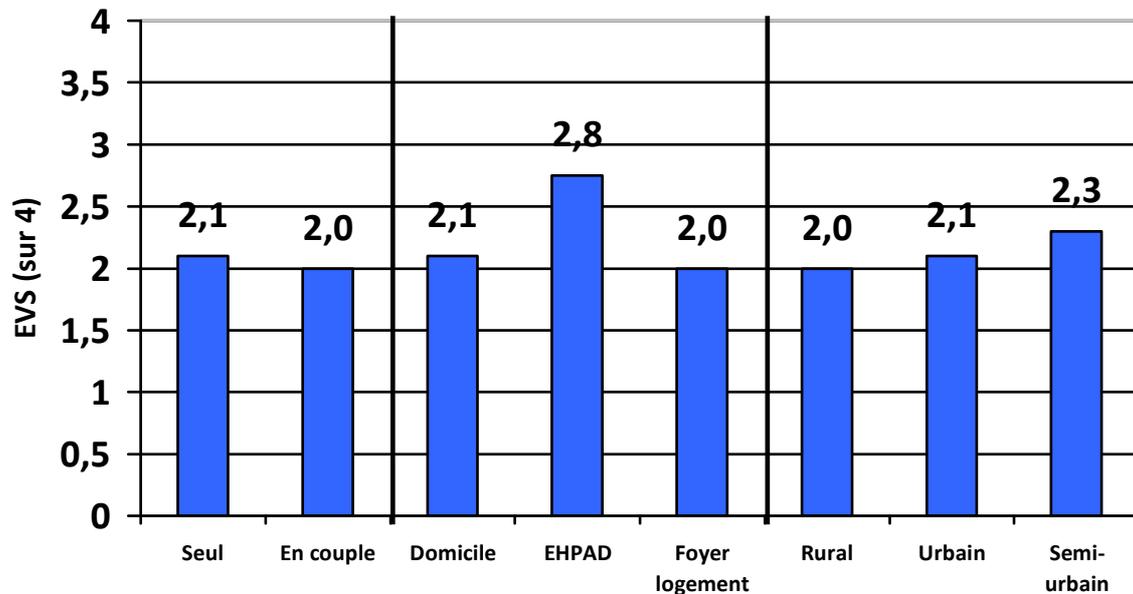


Figure 25 : EVS moyen en fonction de la situation sociale et du lieu d'habitation (N = 30).

L'EVS moyen des personnes seules est très légèrement plus élevé que celui des personnes vivant en couple.

L'EVS moyen des personnes à domicile est quasiment identique à celui des personnes vivant en foyer logement. A l'inverse, celui des personnes âgées dépendants d'un Etablissement d'Hébergement pour Personnes Dépendantes (EHPAD) est beaucoup plus élevé : 2,8 sur 4. Cette tendance est confirmée par l'enquête handicap et santé de 2008-2009 qui montre que les personnes hébergées en institution sont en moins bonne santé et sont plus douloureuses que les personnes vivant chez elles ou dans leur famille.

L'EVS moyen des patients résidant dans un milieu urbain ou rural est sensiblement équivalent.

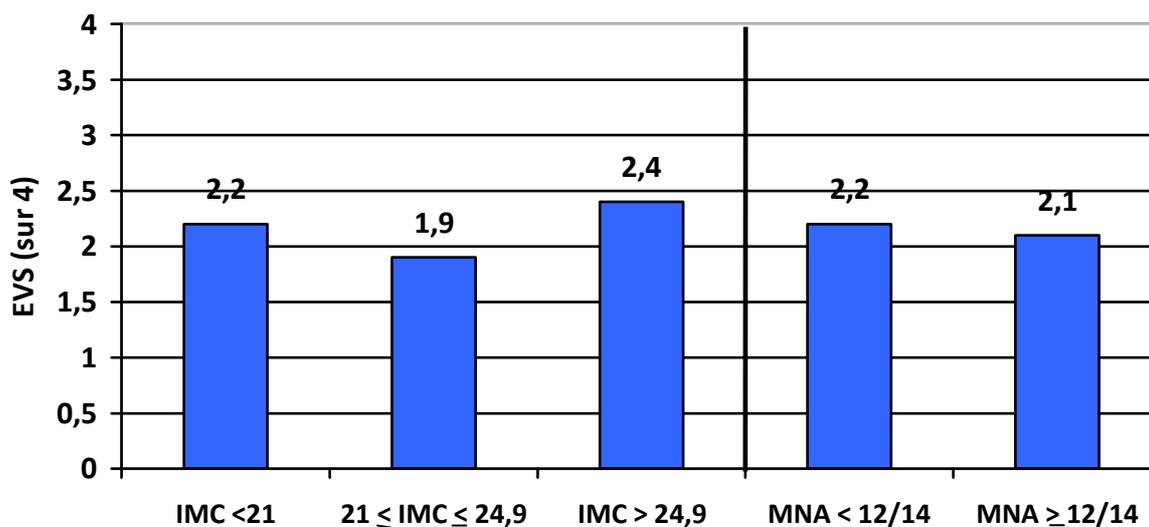


Figure 26 : Incidence de l'IMC et de l'alimentation sur le score moyen de l'EVS (N = 30).

L'EVS moyen des patients ayant un IMC pathologique est de 2,3 sur 4. La plainte douloureuse est moins intense chez les patients normo-pondéraux.

De manière parallèle, les patients ayant un état nutritionnel satisfaisant font état d'une plainte douloureuse moins importante.

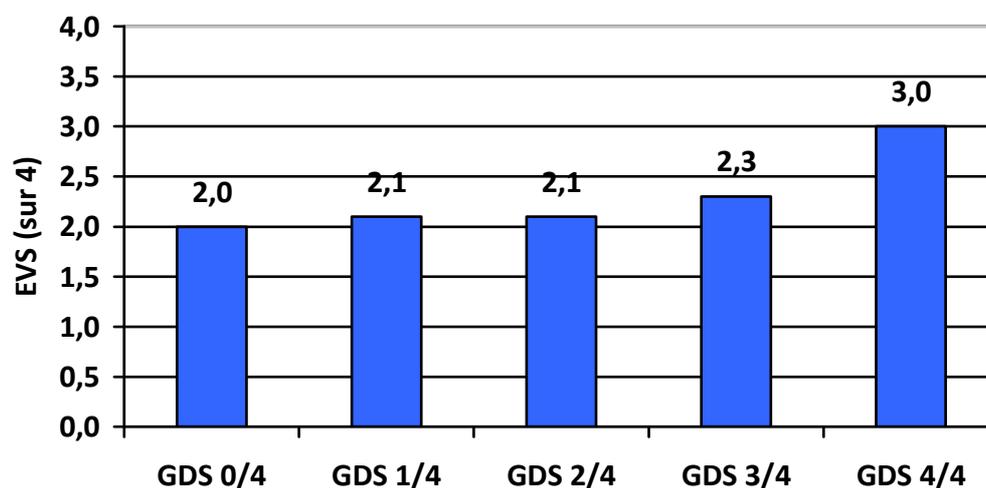


Figure 27 : Incidence du GDS sur le score moyen de l'EVS moyen (N = 30).

Ce diagramme illustre le fait que plus la dépression de la personne âgée est caractérisée, plus la douleur est intense.

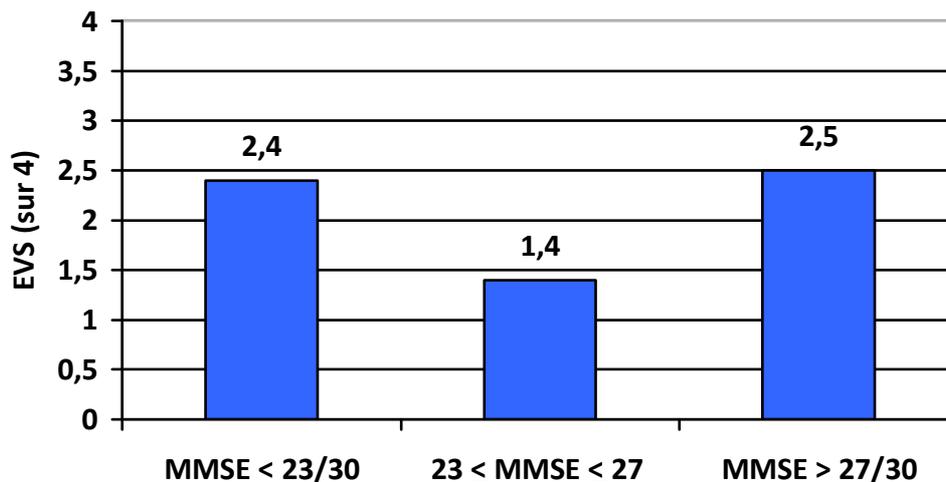


Figure 28 : Répartition du score de l'EVS moyen en fonction des MMSE (N = 29).

Comme exposé précédemment, la notion d'EVS chez le patient présentant un MMSE compris entre 23 et 27 sur 30 est caduque. Son interprétation est impossible sans connaître le niveau socioculturel du patient.

Ce diagramme, cependant, montre qu'un déficit cognitif est associé à une légère diminution de l'EVS. On peut supposer que les patients présentant une dysfonction de la fonction cognitive rapportent moins la sensation douloureuse.

1.5. Antécédents médicaux

Ce tableau présente les principaux antécédents médicaux des patients responsables des douleurs et leurs fréquences :

Fractures	34,0 %
Autres (lumbago, ulcère digestif, scoliose...)	24,0 %
Arthrose, douleurs rhumatismales	20,0 %
Douleurs neurologiques	14,0 %
Douleurs cancéreuses	6,0 %
Douleurs vasculaires	2,0 %

Tableau 13 : Antécédents médicaux douloureux (N = 30).

1.6. Traitements antalgiques de référence

Dans le cadre de l'étude Devantage, la ou les ordonnances d'entrée ou de la période d'inclusion des patients comprennent tous des traitements antalgiques qui font office de traitements de référence.

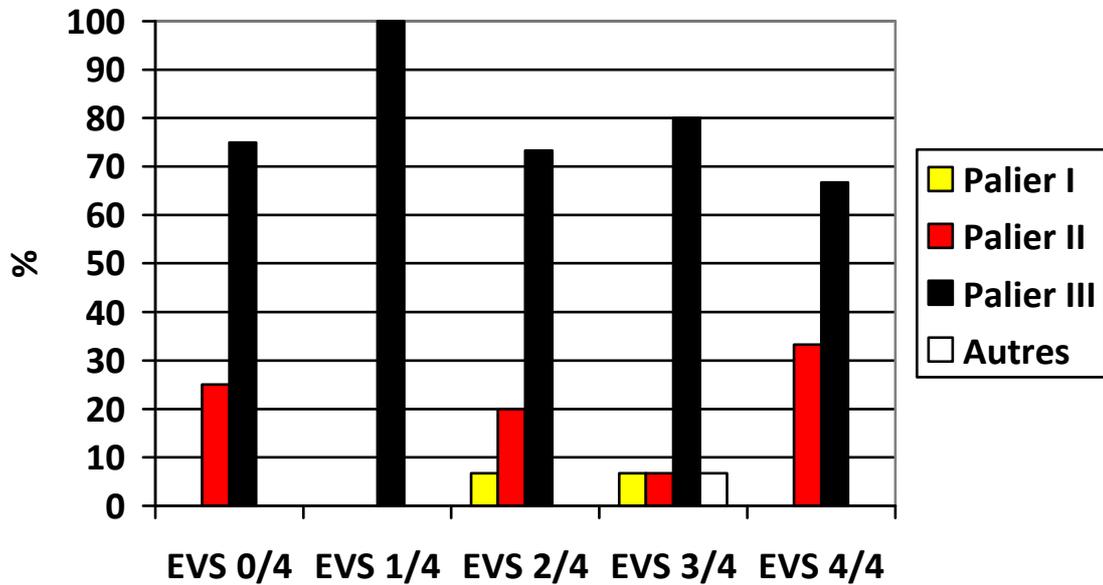


Figure 29 : Répartition des paliers antalgiques en fonction des scores de l'EVS (N = 29).

On remarque que chez ces 29 patients, il y a une prépondérance d'antalgiques de palier III et ce quel que soit l'EVS.

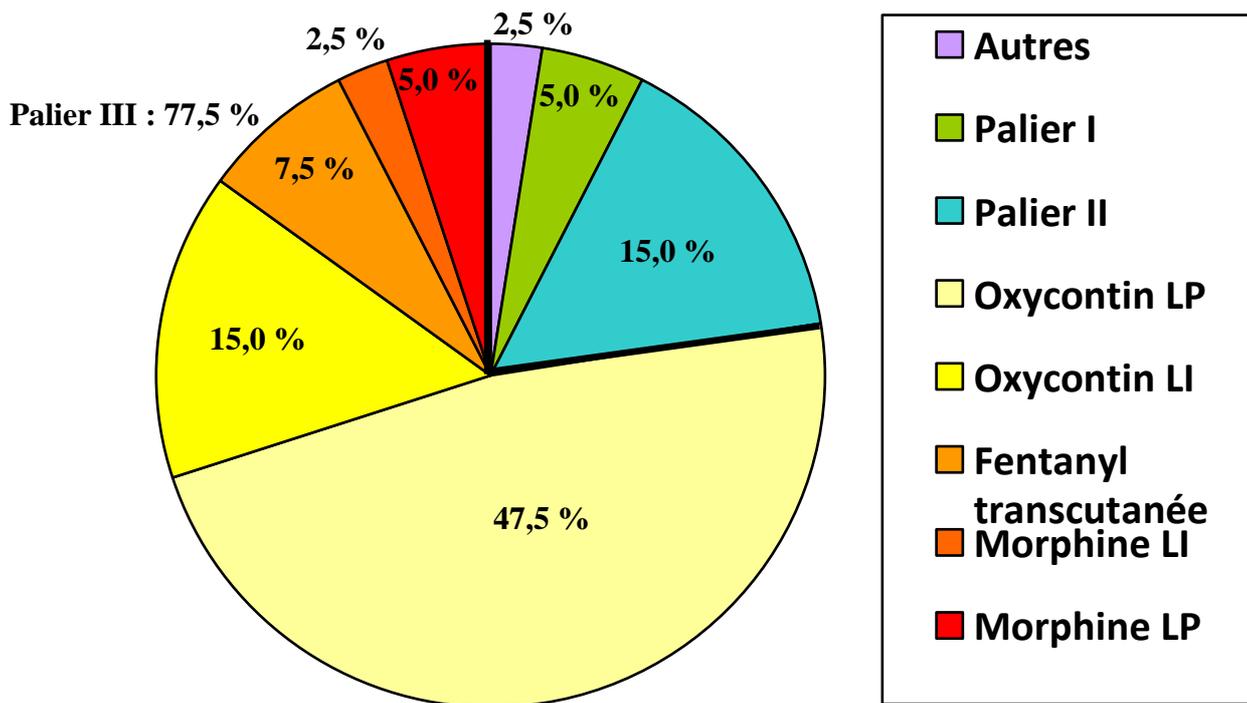


Figure 30 : Répartition des traitements antalgiques à la période d'inclusion (N = 29).

Dans l'étude Devantage, 77,5 % des patients recrutés ont reçu lors de l'admission en court séjour gériatrique ou lors de la période d'inclusion, des antalgiques de palier III, avec une prédominance pour l'oxycodone à 62,5 %, suivi du fentanyl transdermique et de la morphine. 15,0 % des prescriptions comportent des antalgiques de palier II et 5,0 % des antalgiques de palier I.

2. Suivi : évolution de la douleur et devenir des traitements antalgiques

Le suivi de cette étude consiste en l'évaluation périodique de l'EVS et des prescriptions d'antalgiques.

2.1. Evolution des Echelles Verbales Simples lors de la période de suivi

Pour les besoins de ce travail, l'EVS a été évaluée une fois par semaine à partir de J : jour de sortie du court séjour et ce pendant un mois.

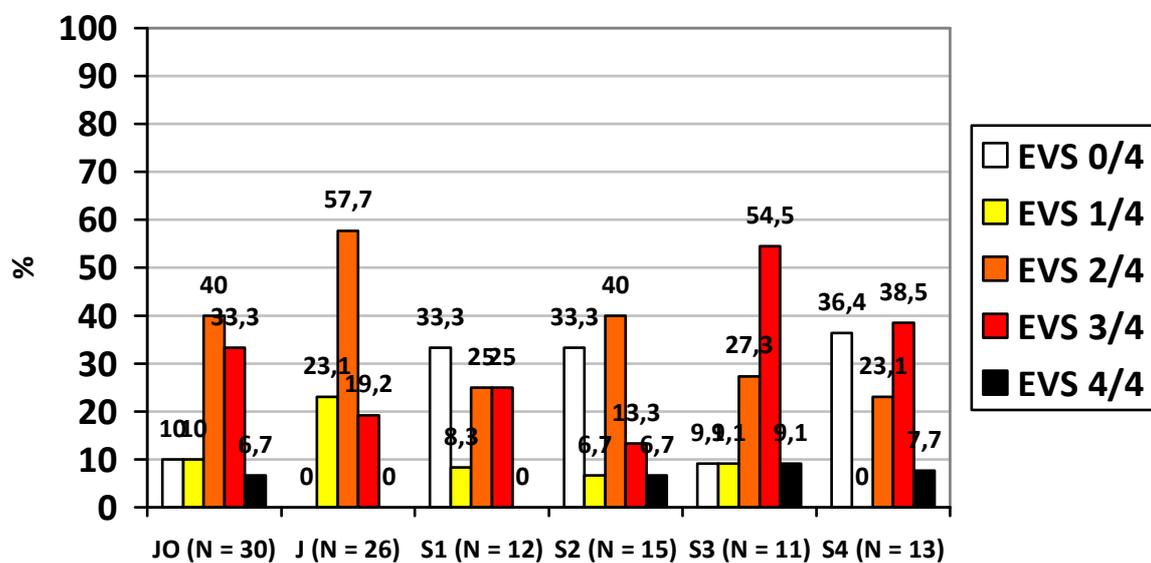


Figure 31 : Etat des différents scores de l'EVS du jour d'inclusion J0 à S4.

Globalement, on constate que la proportion de scores nuls à l'EVS augmente et se stabilise après la sortie du court séjour de gériatrie.

2.2. Devenir des traitements antalgiques

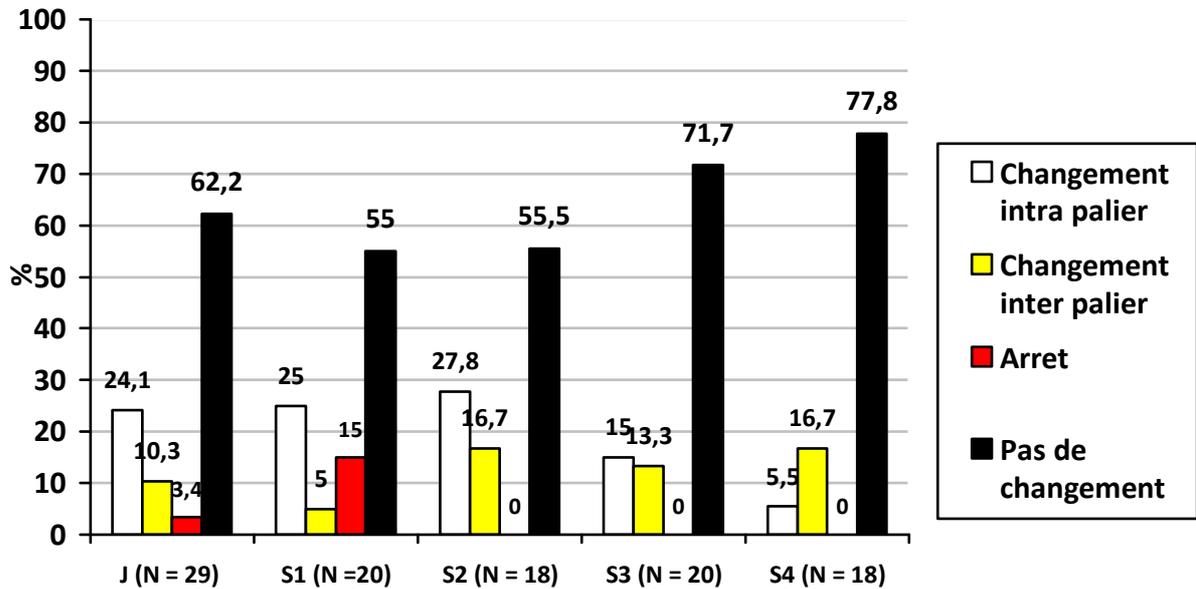


Figure 32 : Types de changements en fonction de la période de suivi.

Dans la grande majorité des situations et quelle que soit la période de suivi, aucun changement de prescription antalgique n'est observé. Dans les situations où il y a un changement, les remaniements intra palier sont majoritaires. Au bout de 4 semaines de suivi, 8 prescriptions d'antalgiques sont restées inchangées et 4 ont été arrêtées. Alors que les changements intra paliers sont les plus fréquents en S1 et S2, on observe une majorité de modifications d'un palier à un autre en S4.

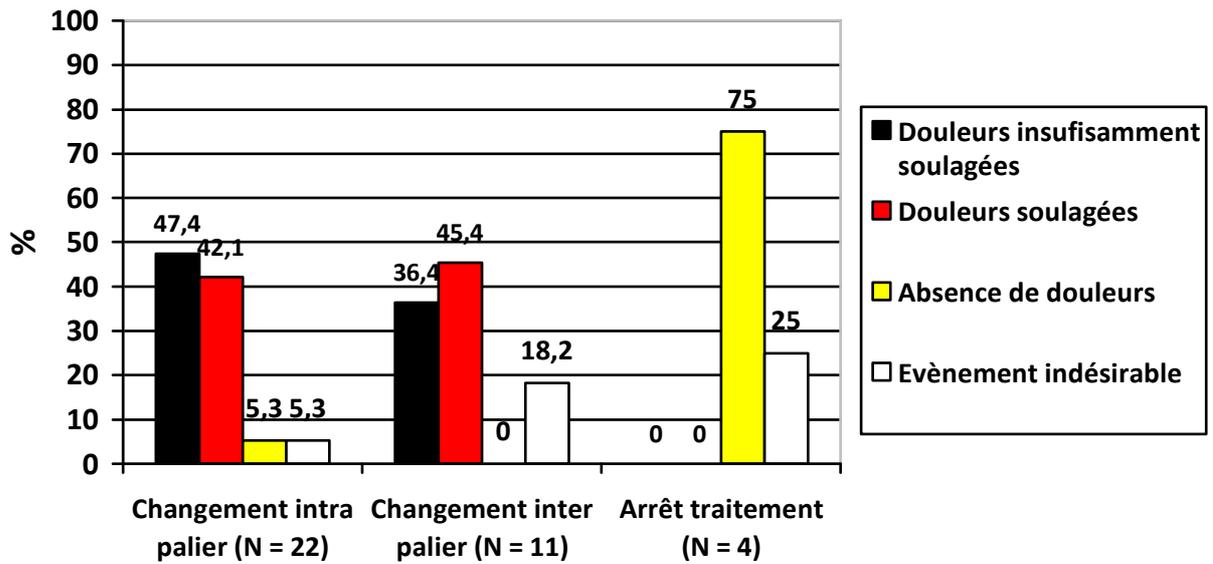


Figure 33 : Relation entre les changements de prescription d'antalgiques et l'intensité de la plainte douloureuse.

Les changements intra palier sont provoqués à 42,1 % par des douleurs dont l'intensité a fortement diminué et à 47,4 % par des douleurs insuffisamment soulagées.

Les changements inter palier sont induits à 45,4 % par une atténuation importante de la douleur et à l'opposé, à 36,4 % par des douleurs exacerbées.

On constate que les arrêts de traitements antalgiques sont liés majoritairement à une absence de douleur (75,0 %).

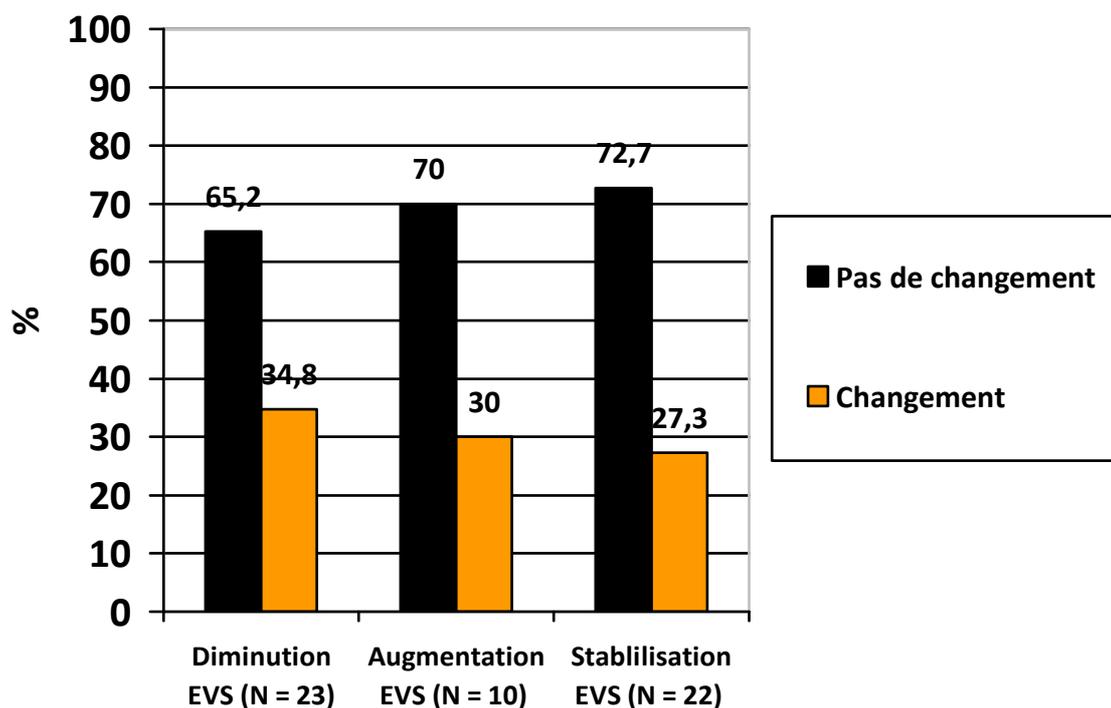


Figure 34 : Changements d'antalgiques en fonction de la variation de l'EVS.

Lors d'une variation de l'EVS, on retrouve un changement de prescription dans 33,3 % des cas (N = 33). A l'inverse, lorsque le score de l'EVS est stable, les changements sont décrits à la fréquence de 27,3 %.

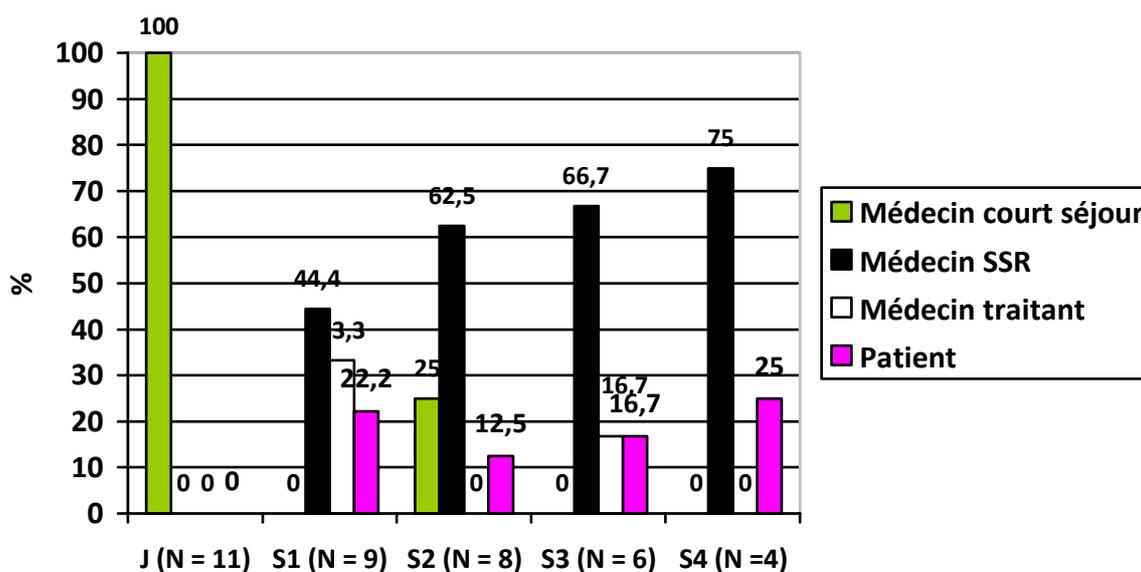


Figure 35 : Initiateurs et prescripteurs des changements de prescription d'antalgiques.

La plupart des changements de prescription d'analgésiques sont initiés et prescrits par les médecins des Soins de Suite et de Réadaptation (SSR). En effet, lors de la sortie du court séjour gériatrique, de nombreuses personnes âgées sont accueillies par des soins de suite et de réadaptation afin de mieux accompagner leur retour à domicile.

Lors de la période de suivi, dans 5 situations, c'est le patient qui est à l'initiative du changement (N = 38). De la même façon, 4 situations de changements sont initiés et prescrits par le médecin traitant.

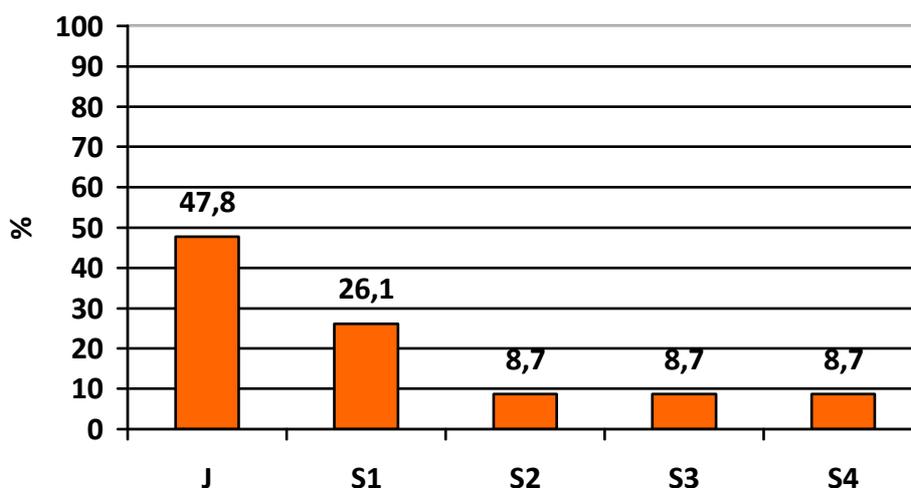


Figure 36 : Délai de survenue du premier changement de prescription après la sortie d'hospitalisation (N = 23).

Le premier changement intervient majoritairement le jour de sortie du court séjour de gériatrie (47,8 %).

3. Réponses aux critères de jugement

3.1. Analyse quantitative : réponse au critère d'évaluation principal

Le critère de jugement principal de l'étude Devantage se définit par un changement dans la prescription des antalgiques de palier II ou III sur une période de six mois. Par souci de faisabilité et pour les besoins de ma thèse d'exercice, cette période a été rapportée à un mois. Le suivi de cette étude se décompose en cinq temps de : J : jour de sortie du court séjour gériatrique, à S1 : première semaine après la sortie, à S2, à S3 et à S4 : quatrième semaine post court séjour gériatrique.

Les modifications de traitements antalgiques portent sur ces critères :

- * Changement de molécules au sein d'un même palier : changement intra palier
- * Changement d'antalgiques d'un palier à un autre : changement inter palier
- * Arrêt du traitement

Sur 104 situations évaluées en 4 semaines, 37 comportent des changements de prescription des traitements antalgiques (35,6 %). Dans 67 situations, on constate aucun changement.

3.2. Analyse qualitative : réponse aux critères d'évaluation secondaires

Les réponses aux critères de jugements secondaires, développées ci-dessous, sont établies à partir des 37 situations de changements observées en quatre semaines.

3.2.1. Changements de palier

Parmi les 37 situations de changements, 12 sont des changements de prescription d'antalgiques d'un palier à un autre (32,4 %).

3.2.2. Changements d'antalgiques au sein d'un même palier

Pour 21 changements, il s'agit d'un passage d'une molécule à une autre appartenant au même palier (56,8 % ; N = 37).

3.2.3. Prévalence des arrêts de traitement antalgique

4 situations parmi les 37 changements correspondent à des arrêts de traitement (10,8 %).

3.2.4. Délai de survenue du premier changement de prescription après la sortie d'hospitalisation

Parmi les 37 changements de prescription, 23 sont des premiers changements (62,2 %). Ces 23 premiers changements sont intervenus pour 11 d'entre eux à J : jour de sortie (47,8 %), 6 lors du suivi S1 (26,1 %), 2 à S2, à S3 et enfin à S4 (8,7 %).

3.2.5. Identification des facteurs associés aux changements de prescription

3.2.5.1. Facteurs socio-démographiques

Nombre de changements	Seul (N = 23)	En couple (N = 6)	Domicile (N = 25)	EHPAD (N = 4)	Foyer logement (N = 1)
0	6 (26,1 %)	1 (20,0 %)	5 (20,0 %)	3 (75,0 %)	0
1	9 (39,1 %)	4 (60,0 %)	12 (48,0 %)	0	1 (100,0 %)
2	3 (13,0 %)	1 (20,0 %)	3 (12,0 %)	1 (25,0 %)	0
3	4 (17,4 %)	0	4 (16,0 %)	0	0
4	1 (4,3 %)	0	1 (4,0 %)	0	0

Tableau 14 : Comparaison des changements de prescription en fonction de la situation sociale .

Les personnes résidant à domicile ont changé au moins une fois de traitement antalgique dans 80,0 % des situations (N = 25), tandis que dans 75,0 % des situations concernant les personnes résidant en EHPAD, il n'y a aucun changement (N = 4).

3.2.5.2. Cognition

Nombre de changements	MMSE < 23 (N = 18)	23 ≤ MMSE ≤ 27 (N = 9)	MMSE > 27 (N = 2)
0	4 (22,2 %)	3 (33,3 %)	1 (50,0 %)
1	10 (55,6 %)	2 (22,2 %)	0
2	2 (11,1 %)	2 (22,2 %)	0
3	1 (5,6 %)	2 (22,2 %)	1 (50,0 %)
4	1 (5,6 %)	0	0

Tableau 15 : Comparaison des changements de prescription en fonction de la cognition (N = 29).

Une tendance se dégage de ce tableau : les situations dans lesquelles le patient présente une dysfonction de la fonction cognitive (MMSE < 23/30) semblent plus fréquemment sujettes à un changement de la prescription d'antalgiques plus fréquemment que ceux ayant un MMSE supérieur ou égal à 23 sur 30.

3.2.5.3. Antécédents médicaux

Nombre de changements	Arthrose		Fractures		Douleurs neurogènes	
	Absence (N = 20)	Présence (N = 10)	Absence (N = 13)	Présence (N = 17)	Absence (N = 23)	Présence (N = 7)
0	8 (40,0 %)	0	5 (38,5 %)	3 (17,6 %)	7 (30,4 %)	1 (14,3 %)
1	7 (35,0 %)	6 (60,0 %)	5 (38,5 %)	8 (47,1 %)	8 (34,8 %)	5 (71,4 %)
2	2 (10,0 %)	2 (20,0 %)	2 (15,4 %)	2 (11,8 %)	4 (17,4 %)	0
3	3 (15,0 %)	1 (10,0 %)	0	4 (23,5 %)	4 (17,4 %)	0
4	0	1 (10,0 %)	1 (7,7 %)	0	0	1 (14,3 %)

Tableau 16 : Comparaison des fréquences de changements de prescription en fonction des antécédents médicaux douloureux (1/2) (N = 30).

La présence d'un antécédent d'arthrose nous montre que dans chaque situation, on observe au moins un changement de traitement antalgique. La notion de fractures antérieures incitent également les praticiens à changer les traitements antalgiques. Les douleurs neurogènes augmentent aussi la prévalence des changements de traitements.

Nombre de changements	Douleurs non cancéreuses (N = 27)	Douleurs cancéreuses (N = 3)
	0	6 (22,2 %)
1	12 (44,4 %)	1 (33,3 %)
2	4 (14,8 %)	0
3	4 (14,8 %)	0
4	1 (3,7 %)	0

Tableau 17 : Comparaison des fréquences de changements de prescription en fonction des antécédents médicaux douloureux (2/2) (N = 30).

Les douleurs néoplasiques semblent être moins sujettes aux changements que les douleurs non cancéreuses.

3.2.5.4. Echelle verbale simple (EVS)

EVS	Changement	Absence de changement
Augmentée (N = 10)	3	7
Diminuée (N = 23)	8	15
Stable (N = 22)	6	16

Tableau 18 : Relation entre EVS et changements de prescription d'antalgiques (N = 55).

Les variations de l'EVS semblent être un facteur-clé de changement de la prescription d'antalgiques.

3.2.6. Identité de l'initiateur et du prescripteur du changement

Parmi les 37 changements :

- * 13 sont initiés par les médecins du court séjour de gériatrie (35,1 %).
- * 16 sont initiés par les médecins des Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) (43,2 %).
- * 4 patients sont à l'initiative de leur propre changement (10,8 %).
- * 4 changements ont été notifiés par le médecin traitant (10,8 %).

PARTIE 4 - DISCUSSION

1. Forces de l'étude Devantage

1.1. Représentativité de la population étudiée

Tout patient se présentant en court séjour de gériatrie avec un traitement antalgique ou en recevant un lors du court séjour, s'est vu proposer l'adhésion au protocole Devantage dans la mesure où celui-ci répondait aux critères d'inclusion et ne présentait aucun critère de non inclusion. La population étudiée est ainsi représentative de la population générale.

Plusieurs similitudes ont été retrouvées entre notre échantillon et la population gériatrique générale. En voici les principales :

Certaines pathologies influencent la pharmacocinétique de certains opioïdes.

✓ Notre échantillon est constitué majoritairement de femmes (76,7 %), à l'instar de la population gériatrique générale. Le sex ratio homme / femme, chez les personnes de 65 ans et plus, en France, est de 0,7 d'après l'INSEE en 2007.

✓ Le mode de vie des personnes âgées recrutées est également représentatif de la population générale. Une enquête menée par l'INSEE montre qu'en 2005, 96,5 % de ces personnes âgées vivent à domicile et 3,5 % en institution [INSEE, répartition de la population de 60 ans et plus selon leur mode d'habitation, 2005].

✓ La prévalence de la dénutrition protéino-énergétique augmente avec l'âge. Chez les patients hospitalisés, cet état pathologique se chiffre entre 30 et 70 %. Notre échantillon présente une dénutrition dans 76,7 % des situations.

1.2. Une étude originale

Comme nous l'avons vu tout au long de ce travail, la prévalence de la douleur chez le sujet âgé est très élevée et nécessite une prise en charge médicamenteuse optimale. Or, l'utilisation des antalgiques chez la personne âgée reste modérée du fait de la rareté des études cliniques chez les plus de 75 ans. En effet, l'élaboration de protocoles antalgiques chez le sujet âgé se heurte à des obstacles tels que la coexistence de pathologies multiples, la polymédication mais aussi les difficultés de repérage et d'évaluation de la douleur. Les règles de prescription des antalgiques sont de ce fait extrapolées à partir d'études disponibles chez l'adulte jeune et sont corrigées par l'expérience des pratiques en gériatrie. Cette étude clinique pionnière a pour

objectif de suivre le devenir de la prescription d'antalgiques de classes II et III de patients âgés hospitalisés en court séjour gériatrique afin de connaître, dans la pratique médicale courante, les motifs et les modalités de modification de la prescription d'antalgiques. Elle permet également d'identifier les personnes à l'initiative de ces modifications, auprès desquelles pourra être engagée, ultérieurement, une action de sensibilisation, dans le cadre d'une démarche d'amélioration de la prise en charge de la douleur du sujet âgé.

1.3. Des paramètres évalués fiables

- ✓ L' Echelle Verbale Simple est l'échelle de choix utilisée chez la personne âgée. Cet outil, à la fois simple et accessible, pour le patient et le soignant, est le meilleur outil d'évaluation de l'intensité douloureuse.
- ✓ Au cours de la période d'inclusion, toutes les évaluations gériatriques comportaient un bilan approfondi clinique et biologique réalisé par des médecins rompus à ces exercices d'évaluation.

2. Limites de l'étude Devantage

2.1. La gériatrie : une population particulière

Le suivi téléphonique du devenir de la prescription d'antalgiques s'est heurté à plusieurs difficultés.

Certains entretiens ont été rendus difficiles par les troubles auditifs de certains patients. Ces troubles sont particulièrement fréquents dans notre population, la prévalence de la surdité augmentant avec l'âge et se chiffrant à 72,8 % des plus de 60 ans [DREES, 2008]. Ces troubles auditifs sont aggravés lors d'entretiens téléphoniques, la communication étant alors uniquement verbale.

Une autre difficulté s'est posée lors du recueil des données. Certains patients méconnaissent leur pathologie et leur traitement médicamenteux. Ceci est susceptible de pénaliser l'étude clinique en augmentant le nombre de données manquantes ou erronées.

Certaines personnes âgées, même si elles ne nient aucunement leurs douleurs, sont réticentes à consulter leurs médecins traitant pour leur rapporter leurs douleurs. C'est pourquoi dans certaines situations, on observe une hausse importante de l'EVS sans changement pour autant de traitements antalgiques.

2.2. Les limites internes à l'étude

Par souci de faisabilité et pour les besoins de ma thèse d'exercice, notre population analysée est composée de 30 patients. Malgré tout, ce grand échantillon ne répond pas toujours à une distribution normale.

9 patients sur 29 présentent un MMSE non interprétable entre 23 et 27 sur 30 ce qui empêche leur inclusion dans la comparaison cognition et changements de prescription.

L'échelle verbale simple méconnaît l'aspect multi-dimensionnel de la douleur et mesure la douleur à un moment donné. L'EVS retenue pour le protocole Devantage et recueillie auprès du patient est celui des derniers jours. Or, certains patients ont des difficultés à faire la différence entre l'EVS moyenne des derniers jours et celle d'une douleur aiguë.

Par ailleurs, certains patients ont attribué la note de 4 sur 4 à leur EVS car une douleur d'une toute autre étiologie, comme une chute, s'est surajoutée à leur douleur initiale. Cet incident fausse la valeur de l'EVS et a provoqué un changement dans les traitements d'antalgiques qui n'aurait pas forcément eu lieu.

Un certain nombre de patients après leur court séjour en gériatrie sont hospitalisés en Soins de Suite et de Réadaptation afin de prévenir ou de réduire les conséquences fonctionnelles, physiques, cognitives, psychologiques ou sociales des déficiences et des limitations de capacité des patients et de promouvoir leur réadaptation et leur réinsertion. Les soignants appartenant aux SSR sont des professionnels hospitaliers de santé avertis. Par conséquent, de nombreux changements sont observés chez ces patients.

2.3. Un parcours de soins coordonné insuffisant

De nos jours, le développement des relations entre la médecine de ville et l'hôpital est devenu un axe de préoccupation majeur de certains centres hospitaliers universitaires. Une bonne communication entre les médecins traitant, maillons essentiels du parcours de soins, et les praticiens hospitaliers est un élément pivot incontournable permettant de garantir la continuité des soins et la cohérence de la prise en charge du patient.

Actuellement, les échanges ville-hôpital existent mais restent à améliorer. Plusieurs enquêtes réalisées au CHU de Grenoble, Nantes, Poitiers, de 2010 à 2011, ont montré que 46% à 60% des médecins libéraux interrogés jugeaient les modes de relation avec l'hôpital peu propices à la continuité de la prise en charge ville-hôpital des patients. En tête des motifs d'insatisfaction, on retrouve les délais de transmission de l'information médicale, jugés trop longs et donc déconnectés de la temporalité du parcours de soin du patient.

Légalement, le délai de transmission de l'information entre ville et hôpital ne devrait pas excéder huit jours. Or, aujourd'hui, d'après ces mêmes enquêtes hospitalières, une part non négligeable des comptes rendus sont transmis dans un délai de 15 jours à plus d'un mois.

Certains patients se sont vus prescrire des antalgiques de palier III lors de l'inclusion mais lorsqu'ils ont regagné leur domicile, ils se sont vus prescrire des antalgiques de palier I puis de palier II. Ces médecins traitants n'avaient pas eu état de la prise en charge du nouvel état de santé général de leur patient.

3. Conformité des prescriptions d'antalgiques aux recommandations de bonnes pratiques

Tous les patients recrutés présentent, lors de l'inclusion, une prescription de médicaments antalgiques. Une grande majorité des prescriptions comporte des antalgiques de palier III (77,5 %). Parmi ces analgésiques opioïdes, 62,5 % représentent l'oxycodone, toute forme galénique confondue. L'oxycodone étant l'antalgique de palier III préconisé en cas d'insuffisance rénale et hépatique ainsi chez la personne polymédiquée, il est logique de le retrouver en tête des prescriptions chez la personne âgée.

Ces résultats sont de bonne augure quant au respect des recommandations concernant la douleur chez la personne âgée. Parmi celles-ci :

- le recours systématique aux antalgiques de palier III lorsque les paliers inférieurs sont insuffisants ou lorsque la douleur est d'emblée intense et,
- le choix de la molécule la plus compatible avec les co-morbidités et le contexte de vie du patient.

4. Devenir des prescriptions d'antalgiques chez la personne âgée

4.1. Changements de prescription d'antalgiques de palier III

Cette étude observationnelle met en évidence une relation apparente entre l'intensité de la plainte douloureuse rapportée par le patient et la fréquence des changements de prescription d'antalgiques.

Dans la majorité des situations, les changements intra-palier sont accompagnés de douleurs décrites comme insuffisamment soulagées. Ce changement intra-palier est plus fréquemment observé lors des premières semaines de suivi après le court séjour en gériatrie. En effet,

conserver une molécule de même palier pour le prescripteur présente l'avantage de préserver une bonne tolérance au médicament tout en augmentant les chances de succès thérapeutique. A l'inverse, aux alentours du premier mois de suivi, les changements observés sont majoritairement des changements inter-palier. Ce changement vers un antalgique d'un autre palier est accompagné le plus souvent de douleurs soulagées. On imagine que l'intention du prescripteur dans ces situations est d'utiliser la molécule présentant le meilleur profil de tolérance tout en soulageant efficacement la douleur. La crainte de la survenue d'une dépendance, prégnante dans l'esprit de certains médecins, a aussi pu contribuer à ces changements.

Lors d'une absence totale de douleurs, la fréquence d'arrêt du traitement est très élevée. Cet arrêt peut-être décidé par le prescripteur ou par le patient lui-même. Il peut s'agir dans certains cas, de douleurs aiguës qui régressent puis disparaissent.

4.2. Facteurs associés aux changements

Notre étude a permis de mettre en évidence certains facteurs associés aux changements de prescription d'antalgiques chez la personne âgée.

4.2.1. Facteurs socio-démographiques

On remarque que chez la personne qui vit en couple, la prévalence des changements de prescription est plus importante que pour la personne vivant seule (80,0 % versus 73,9 %). Le rapport à la douleur est différent pour chacun des membres du couple et aboutit souvent à des descriptions distinctes du symptôme douloureux. Dans ces situations où existe l'influence d'un tiers, le praticien est davantage sollicité à changer de prescription.

Lorsque les patients recrutés résident à domicile, les changements de traitement antalgique sont fréquents. On observe au moins une modification de traitements dans 80,0 % des situations. Ces changements sont moins fréquents chez les personnes résidant dans des Etablissements d'Hébergement pour Personnes âgées Dépendantes (25,0 %). Les résidents des EHPAD bénéficient d'une aide à la vie quotidienne adaptée à leur degré de dépendance et d'un suivi médical régulier. Des soins courants assurent quotidiennement l'hygiène et le confort des personnes âgées. A ce titre, on peut supposer que les traitements antalgiques de ces patients vivant en EHPAD, ont déjà été optimisés, avant l'inclusion, par la vigilance de l'équipe médicale et paramédicale de la maison de retraite.

4.2.2. Cognition

Lors d'une dysfonction cognitive (MMSE < 23/30) les changements de prescription sont fréquents (77,8 %). On a souligné précédemment que les douleurs des personnes présentant une altération de la fonction cognitive sont jusqu'à deux fois moins détectées [Proctor WR. et Hirdes JP., 2001]. C'est pourquoi le prescripteur est attentif à la moindre plainte douloureuse chez le patient présentant un déficit cognitif.

4.2.3. Antécédents médicaux

Certains antécédents médicaux sont plus fréquemment associés aux changements de prescription d'antalgiques.

4.2.3.1. Arthrose

L'arthrose est une maladie chronique de l'articulation caractérisée par la dégradation du cartilage, des remaniements constants de l'os sous-chondral, la production d'ostéophytes et une inflammation intermittente de la membrane synoviale. De ce fait, la dégradation articulaire s'accompagne d'une douleur mécanique pouvant devenir inflammatoire lors des poussées et d'une déformation de l'articulation se traduisant par une impotence fonctionnelle.

Le traitement de première intention de l'arthrose consiste en l'administration de paracétamol à 4 grammes par 24 heures. Les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente (chondroïtine, diacérine, glucosamine, insaponifiables d'avocat et de soja) constituent le traitement adjuvant de référence. L'utilisation des opioïdes de palier III est cantonnée aux douleurs sévères ou ne cédant pas aux traitements conventionnels.

Dans cette étude, sept patients souffrent d'arthrose. La totalité de ces patients ont vu leurs prescriptions antalgiques changer au moins une fois. Du fait du caractère chronique et invalidant de la pathologie, la recherche du meilleur traitement, en terme d'efficacité et de tolérance, requiert souvent un tâtonnement aboutissant à un changement fréquent des prescriptions d'antalgiques.

4.2.3.2. Fractures

Quinze patients ont présenté des antécédents de fractures ou ont été hospitalisés pour ce motif. La prescription du traitement antalgique a été modifiée chez douze de ces patients.

Suite à une fracture osseuse, le corps déclenche une phase de guérison naturelle. Or pour que cette reminéralisation osseuse se fasse, certaines conditions sont essentielles :

- immobilisation absolue de la partie fracturée, remise en place au préalable,

- irrigation sanguine convenable de la fracture,
- formation correcte du cal osseux.

Toutefois, chez la personne âgée, ces paramètres sont difficiles à réunir et toute fracture osseuse nécessite alors un temps de reconsolidation long. Les douleurs chroniques osseuses faisant suite à des épisodes de fractures ostéoporotiques ou vertébrales sont souvent importantes, handicapantes et sous-estimées bien qu'elles perdurent des années.

Une algoneurodystrophie chronique peut également apparaître après une fracture et être la conséquence de douleurs chroniques.

Ces douleurs nociceptives et neuropathiques justifient donc l'importance des changements.

4.2.3.3. Douleurs neurogènes

Les douleurs neurogènes, correspondant à des atteintes du système nerveux central ou périphérique, sont particulièrement rebelles et répondent mal aux antalgiques. Le recours aux anti-dépresseurs et aux anti-convulsivants est fréquent. La complexité des douleurs neuropathiques amène les prescripteurs à essayer plusieurs molécules. C'est donc l'empiricité de ces traitements qui conduit à une augmentation de la fréquence des changements.

4.2.3.4. Cancer

Les patients présentant un cancer semblent peu sujets aux changements. Seulement un tiers de ces patients voient leurs prescriptions d'antalgiques modifiées.

On peut imaginer que par crainte des interactions avec le traitement anti-cancéreux, le prescripteur est réticent à changer de molécule lorsque la douleur est suffisamment soulagée aux dires du patient.

4.2.4. Score de l'EVS

Le score de l'EVS est un autre facteur prédictif des changements de traitement antalgique. Toute variation de l'EVS – augmentation ou diminution – est associée à une fréquence de changement de 33,3 % (contre 27,3 % lorsque l'EVS est stable).

Dans les 23 situations où l'EVS diminue, 8 prescriptions ont fait l'objet d'un changement. Ces changements correspondent majoritairement à des diminutions de doses ou des diminutions de paliers, l'objectif étant pour le prescripteur de diminuer les effets indésirables ou d'éviter les phénomènes de dépendance et de tolérance.

A l'inverse, dans dix situations où l'EVS est augmenté, on observe 3 changements. Ces changements correspondent majoritairement à des changements de doses ou de palier. L'efficacité du soulagement de la douleur en est l'objectif premier.

L'évaluation de la douleur s'avère être, à la lumière de ces résultats, un outil indispensable à la prise en charge de la douleur. Ce support, simple d'utilisation et véritable aide à la décision, conforte le prescripteur pour apprécier l'efficacité antalgique et constitue une impulsion essentielle aux éventuels changements de traitements.

4.2.5. Délai de changement

Les changements sont plus importants lors des premières semaines après un court séjour de gériatrie. Les prescripteurs cherchent à répondre au plus vite à la plainte douloureuse pour améliorer la qualité de vie du patient.

C'est ainsi que les praticiens les plus à l'origine des changements exercent en court séjour de gériatrie et en Soins de Suite et de Réadaptation.

4.2.6. Relation médecin traitant / personne âgée

Il a été intéressant de noter lors des entretiens téléphoniques, une grande réticence de certains patients à parler de la douleur avec leur médecin traitant. La peur des examens complémentaires et de la découverte d'une maladie peuvent être un frein à la discussion. La courte durée de l'entrevue accentue également cet état de fait. La prise en charge de ces patients par le médecin traitant est de ce fait plus difficile à établir qu'en hospitalisation, d'où le faible nombre de changements.

Des effectifs plus importants nous auraient permis des comparaisons avec probablement des résultats plus significatifs sur l'ensemble. Ces résultats témoignent néanmoins de l'importance de ces facteurs.

4.3. Apports des changements

On réalise par ce travail que l'ensemble des changements initiés par le prescripteur ont pour objectif premier de concilier un soulagement optimal de la douleur tout en réduisant à minima les inconvénients du traitement.

CONCLUSION

En France, la douleur constitue l'un des premiers motifs de consultation. La douleur chronique est fréquente dans la vie quotidienne des personnes âgées et ses retentissements sont la plupart du temps lourds de conséquences. Tout personnel médical doit ainsi impérativement et systématiquement évaluer la douleur afin d'améliorer la qualité de vie de ces patients.

Les résultats de notre étude nous permettent de souligner l'importance des changements de prescription dans l'atténuation de la plainte douloureuse.

Ce travail a permis également de mettre en évidence les facteurs influençant les changements. Le mode de vie du patient, son état général, ses antécédents médicaux et le score obtenu à l'Echelle Verbale Simple sont autant de paramètres ayant un impact sur la fréquence des changements de prescription d'antalgiques. La majorité des changements est à l'initiative des médecins des structures hospitalières. A l'inverse, rares sont les changements initiés par les acteurs de santé de ville et ce malgré des scores à l'EVS restant élevés.

La lutte contre la douleur en France depuis un peu plus de 10 ans est devenue un droit fondamental de la personne, une volonté éthique et humaniste. Cet engagement constitue un des critères de qualité et d'évolution de notre système de santé. En 2004, la loi relative à la politique de santé publique l'a inscrite dans ses cent objectifs de santé publique. En parallèle, trois plans douleurs, axés principalement sur la prise en charge hospitalière, se sont succédés. Les efforts s'avèrent encore actuellement insuffisants. C'est dans ce contexte que la Haute Autorité de Santé émet aujourd'hui des recommandations pour le futur plan douleur. Celles-ci sont fondées sur l'importance de former un réseau de professionnels de santé bien articulé afin de répondre au mieux et dans les plus brefs délais aux exigences thérapeutiques des patients douloureux.

Les objectifs de ces réseaux seraient d'adapter au mieux les traitements, de contribuer à une meilleure qualité de vie, à une meilleure communication entre les soignants et le patient afin de favoriser une bonne observance. Ces mêmes objectifs s'inscrivent dans le cadre de la loi Hôpital Patient Santé et Territoire (HPST) donnant un cadre législatif à l'éducation thérapeutique. Au delà des innovations médicales, il semble acté que l'éducation thérapeutique, en donnant au patient les moyens de se constituer acteur de sa propre santé, s'érige en solution d'avenir pour l'amélioration de la prise en charge du patient douloureux.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

American Geriatrics Society Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *Journal of American Geriatrics Society (JAGS)*, 2002, 50, p. 205-224.

ALLAZ AF. Aspects psychologiques de la douleur chronique, 2008, p. 7-13.

ANAES. Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire, 1999.

ANAES. Evaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale, 2010.

AQUINO JP. et RUAULT G. La douleur de la personne âgée : Etat des lieux en France. Douleur et personne âgée. Institut Upsa de la douleur, 2010, p. 13-22.

AURET K. et SCHUG SA. Underutilisation of opioids in elderly patients with chronic pain. *Drugs ageing*, 2005, 22 (8), p. 641-654.

BEAULIEU P. Pharmacologie de la douleur, 2005, p. 5-77 et 539-557.

BOCCARD E. et DEYMIER V. Pratique du traitement de la douleur. Institut Upsa de la douleur, 2008, p. 8-28 ; 35-53 ; 69-77 ; 151-179.

BROWN ST., KIRKPATRICK MK., LEIGH MCKENZIE I. Pain experience of the elderly. *American Society for Pain Management Nursing*, 2011, 12 (4), p. 190-196.

CHODOSH J., SOLOMON DH., ROTH CP., CHANG JT., MACLEAN CH., FERRELL BA., SHEKELLE PG., WENGER NS. The quality of medical care provided to vulnerable older patients with chronic pain. *Journal of American Geriatrics Society (JAGS)*, 2004, 52, p.756-761.

Collège national des enseignements en gériatrie. Corpus de gériatrie, 2000, p. 9-18.

COURILLEAU LE NEEN L. La rotation des opioïdes chez les personnes âgées : observation de la pratique au sein de deux services de gériatrie, 2006, p. 70-95.

Dictionnaire Vidal. 89^{ème} édition, 2013, p 1504-1509 ; 1751-1756 ; 701-703 ; 2168 ; 16-19 ; 717-719 ; 1428-1430 ; 2311-2312 ; 1779-1781 ; 2151-2152.

Dictionnaire Vidal Recos. 3^{ème} édition, Médicaments et personnes âgées, 2009, P. 1720-1725.

Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES). Données statistiques sur la surdité en France métropolitaine, 2008.

FOLSTEIN MF., FOLSTEIN SE., McHUGH PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research, 1975 ; 12 : 189-98.

GIBSON S. Epidémiologie et neurophysiologie de la douleur chez la personne âgée. Douleur et personne âgée. Institut Upsa de la douleur, 2010, p. 25-38.

GUIGOZ Y. VELLAS B. et GARRY. JP. Mini Nutritional Assessment : a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. Facts and Research in Gerontology, 1994, supplement #2 : 15-59.

Haute Autorité de Santé (H.A.S.). Commission de transparence. Morphine, solution injectable, 2005, P. 1 à 7.

HAS. Traité de nutrition de l'adulte. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée, 2007, p. 14.

IASP, Définition de la douleur, 1979.

INSEE, Bilan démographique 2011. Evolution de l'espérance de vie à divers âges, France.

INSEE, Bilan démographique 2011. Population par sexe et groupes d'âges quinquennaux au 1^{er} janvier 2012, France.

INSEE, Répartition de la population de 60 ans et plus selon leur mode d'habitation, 2005.

INSEE, Projection de population 2007-2060.

JENSEN-DAHM C., VOGEL A., WALDORFF FB., WALDEMAR G., Discrepancy between self- and proxy-rated pain in Alzheimer's disease : results from the Danish Alzheimer Intervention Study. J Am Geriatr Soc. 2012 Jul ; 60 (7) : 1274-8.

KRUGER TM., ABNER EL., MENDIONDO M., SCHMITT FA., SMITH CD., JICHA GA., Differential reports of pain and depression differentiate mild cognitive impairment from cognitively intact elderly participants. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2012, jun; 25 (2) : 107-12.

MARCHAND S. Le phénomène de la douleur. Comprendre pour soigner, 2009, p. 114.

MARIEB EN. Anatomie et physiologie humaines, 6^{ème} édition, 2005, p.510-511.

MELZACK R., The MacGill Pain Questionnaire : Major properties and scoring methods. Pain, 1975, 1 : 277-299.

MICHEL M., RAT P. Evaluation de la douleur chez la personne âgée : les problématiques, les outils et leurs limites. Douleur et personne âgée. Institut Upps de la douleur, 2010, p. 47-64.

MORINI C., Douleur et cognition, 2013.

O'BRIEN JG., Acute pain in the elderly, Postgraduate medicine, 1992, 49-55 (55-6).

PRESCRIRE, Petit manuel de pharmacovigilance et de pharmacologie clinique, Hors série 2011, p. 20.

PROCTOR WR. et HIRDES JP. Pain and cognitive status among nursing home residents in Canada. Pain research and management, 2001, 6 (3), p. 119-125.

Résumé Caractéristique du Produit (RCP) EFFENTORA[®], Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 2010.

ROSTAING-RIGATTIERI S., BONNET F. Médecine de la douleur et médecine palliative. Le livre de l'interne, 2009, p.6

TENO JM., KABUMOTO G., WETLE T., ROY J., MOR V. Daily pain that was excruciating at some time in the previous week : prevalence, characteristics, and outcomes in nursing home residents. Journal of American Geriatrics Society (JAGS), 2004, 52, p. 762-767.

THERIAQUE, Hydromorphone, 2013.

TSANG A., VON KORFF M., LEE S., ALONSO J., KARAM E., ANGERMEYER MC., GUIMARAES BORGES GL., BROMET EJ., DE GIROLAMO G., DE GRAAF R., GUREJE O., LEPINE JP., HARO JM., LEVINSON D., OAKLEY BROWNE MA., POSADA-VILLA J., SEEDA S., WATANABE M. Common chronic pain in developed and developing countries : gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. The journal of pain, 2008, 8 (10), p. 883-891.

SCHUMACHER MA., BASBAUM AI., WAY WL. Analgésiques opioïdes et leurs antagonistes. Pharmacologie fondamentale et clinique. Katzung, 9ème édition, 2006, p.495-514.

Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFEDT). Table pratique d'équi-analgésie des opioïdes forts, 2011.

VERLHAC B. Utilisation de la morphine chez le sujet très âgé. Utilisation de la morphine dans les douleurs aiguës. Institut Ursa de la douleur, 2008 p. 83-93.

VISSERS KCP., BESSE K., HANS G., DELVUDER J., MORLION B. Opioid rotation in the management of chronic pain : where is the evidence ?, 2010, p. 85-93.

WON AB., LAPANE KL, VALLOW S., SCHEIN J., MORRIS JN., LIPSITZ LA. Persistent nonmalignant pain and analgesic prescribing patterns in elderly nursing home residents. Journal of American Geriatrics Society (JAGS), 2004, 52, p.867-874.

Nom – Prénoms : LAURENS Sophie, Marie, Cécilie

Titre de la thèse : Antalgiques de palier III et analyse observationnelle de leurs prescriptions dans le cadre du protocole DEVANTAGE.

Résumé de la thèse :

Depuis une dizaine d'années, la prise en charge de la douleur, longtemps sous-estimée, est devenue une priorité de santé publique. Les politiques et l'ensemble du corps médical ont pris conscience de l'inadéquation entre les besoins et les solutions apportées au patient douloureux. Le droit au soulagement de la douleur oblige systématiquement tout professionnel de santé à prévenir, détecter, évaluer et traiter la douleur. Mais cette démarche n'est pas aisée à entreprendre chez la personne âgée.

Cette étude montre que les changements de prescription d'antalgiques diminuent la prévalence de la plainte douloureuse. A la lecture des résultats de l'étude, de nombreux facteurs comme le score de l'EVS ou encore des caractéristiques intrinsèques à chaque patient sont associés à ces changements. Ce travail révèle aussi certaines difficultés des acteurs de santé de ville à poursuivre l'engagement des services hospitaliers dans la lutte contre la douleur et soulève deux sujets majeurs d'actualité : la création de réseaux entre les différents professionnels de santé et l'articulation de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge de la douleur.

MOTS CLES

ANTALGIQUES - CHANGEMENT - DOULEUR - EVALUATION - OPIOÏDES -
PERSONNE AGEE

JURY

PRESIDENT : M^{me} Françoise BALLEREAU, Professeur de Pharmacie clinique et de
Santé publique, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M^r Gilles BERRUT, Professeur de Médecine interne et de Gériatrie,
Faculté de Médecine de Nantes

M^{me} Laure DE DECKER, Praticien hospitalier - CHU de Nantes

M^{me} Catherine CHESNEAU, Pharmacien d'Officine
