



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Médecine



**ANNEE 2016**

N°

**EVALUATION DE LA PRESCRIPTION DES ANTALGIQUES DE PALIER II  
CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE EN MÉDECINE GÉNÉRALE :  
Enquête de pratique auprès des médecins généralistes de Bourgogne.**

**THESE**

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 23 juin 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par M. Adrien BROCARD

né le 03 mai 1988

à Semur-en-Auxois (Côte-d'Or)

UNIVERSITE DE BOURGOGNE

Année Universitaire 2015-2016

UFR des Sciences de Santé

au 1<sup>er</sup> Mai 2016

Doyen :

M. Frédéric HUET

1er Assesseur :

M. Yves ARTUR

Assesseurs :

Mme Laurence DUVILLARD

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

M. Marc MAYNADIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	BEDENNE	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Charles	BENAIM	Médecine physique et réadaptation
			(Mise à disposition pour convenances personnelles jusqu'au 31/10/2016)
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	BESANCENOT	Médecine interne
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
Mme	Claire	BONITHON-KOPP	Thérapeutique
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale.
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
M.	François	BRUNOTTE	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
M.	Philippe	CAMUS	Pneumologie
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Maurice	GIROUD	Neurologie
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
M.	Patrick	HILLON	Thérapeutique
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Denis	KRAUSE	Radiologie et imagerie médicale
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Romaric	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-François	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Philippe	MAINGON	Cancérologie-radiothérapie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie

M.	Klaus Luc	<b>MOURIER</b>	Neurochirurgie
Mme	Christiane	<b>MOUSSON</b>	Néphrologie
M.	Paul	<b>ORNETTI</b>	Rhumatologie
M.	Pablo	<b>ORTEGA-DEBALLON</b>	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	<b>PETIT</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	<b>PIROTH</b>	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	<b>QUANTIN</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Patrick	<b>RAT</b>	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	<b>REBIBOU</b>	Néphrologie
M.	Frédéric	<b>RICOLFI</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	<b>SAGOT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	<b>SAPIN</b>	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	<b>SMOLIK</b>	Médecine et santé au travail
M.	Eric	<b>STEINMETZ</b>	Chirurgie vasculaire
M.	Jean-Raymond	<b>TEYSSIER</b>	Génétique moléculaire
Mme	Christel	<b>THAUVIN</b>	Génétique
M.	Pierre	<b>VABRES</b>	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	<b>VERGES</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	<b>ZWETYENGA</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

#### PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE D'URGENCE

M.	Bruno	<b>MANGOLA</b>	(du 01/05/2016 au 14/11/2016)
----	-------	----------------	-------------------------------

#### PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Frédéric	<b>MICHEL</b>	(surnombre du 20/10/2015 au 31/08/2019)
M.	Roger	<b>BRENOT</b>	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
Mme	Monique	<b>DUMAS-MARION</b>	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Marc	<b>FREYSZ</b>	(surnombre jusqu'au 31/08/2016)
M.	Philippe	<b>ROMANET</b>	(surnombre du 10/07/2013 au 31/08/2016)
M.	Pierre	<b>TROUILLOUD</b>	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			<b>Discipline Universitaire</b>
M.	Sylvain	<b>AUDIA</b>	Médecine interne
Mme	Shaliha	<b>BECHOUA</b>	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	<b>BRINDISI</b>	Nutrition
M.	Jean-Christophe	<b>CHAUVET-GELINIER</b>	Psychiatrie, psychologie médicale
M.	Alexis	<b>DE ROUGEMONT</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Olivier	<b>FACY</b>	Chirurgie générale
Mme	Ségolène	<b>GAMBERT-NICOT</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	<b>GOIRAND</b>	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	<b>JACQUIN</b>	Physiologie
M.	Sylvain	<b>LADOIRE</b>	Histologie
M.	Alain	<b>LALANDE</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	<b>LEGRAND</b>	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	<b>LEMAIRE-EWING</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	André	<b>PECHINOT</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M	Maxime	<b>SAMSON</b>	Médecine interne
M.	Benoit	<b>TROJAK</b>	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	<b>WALKER</b>	Biophysique et médecine nucléaire

#### PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	<b>CUISENIER</b>	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean-Pierre	<b>DIDIER</b>	(01/09/2011 au 31/08/2017)
M.	Jean	<b>FAIVRE</b>	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M	Philippe	<b>GAMBERT</b>	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	François	<b>MARTIN</b>	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M.	Pierre	<b>POTHIER</b>	(01/09/2015 au 31/08/2018)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	------	-------------------

### PROFESSEURS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Mme	Patricia	MERCIER	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Mme	Catherine	AUBRY	Médecine Générale
M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire
Mme	France	MOUREY	Sciences et techniques des activités physiques et sportives

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	--------	-------------

### PROFESSEURS AGREGÉS DE L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

### PROFESSEURS CERTIFIÉS

Mme	Anais	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie



L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

### **COMPOSITION DU JURY**

#### **Président :**

Pr. Patrick MANCKOUNDIA, Gériatrie, CHU DIJON

#### **Membres :**

Pr. Maurice GIROUD, Neurologie, CHU DIJON

Pr. Jean-Francis MAILLEFERT, Rhumatologie, CHU DIJON

Dr. Sofia DA SILVA (Directeur de Thèse), Gériatrie, CHU DIJON

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Patrick MANCKOUNDIA,  
Qui me fait l'honneur de présider ce jury ; pour la qualité de son enseignement, de ses  
conseils ainsi que son aide sur ce travail.

A Monsieur le Professeur Maurice GIROUD,  
Dont la présence dans ce jury est un honneur ; pour sa gentillesse et son enseignement de la  
neurologie et de la douleur durant mon externat.

A Monsieur le Professeur Jean-Francis MAILLEFERT,  
Dont la présence dans ce jury est un honneur ; pour son soutien et sa préparation à l'ECN qui  
m'ont permis de réussir cette épreuve en 2012.

A ma directrice de thèse, le Docteur Sofia DA SILVA,  
Pour m'avoir accompagné durant ce travail, ses conseils et son enseignement de la gériatrie  
durant mon semestre d'interne au court séjour de Champmaillot.

A tous mes maîtres et aux médecins,  
Que j'ai rencontré au cours de mon cursus, qui m'ont encadré et transmis leurs connaissances,  
notamment le Dr Keita pour son accueil lors de mon premier semestre d'interne à Auxerre  
et le Dr Charra, Dr Catineau et Dr Durand pour m'avoir guidé à la découverte de la médecine  
générale dans le pays beunois.

A mes parents,  
Pour m'avoir soutenu durant toutes mes études et dans les épreuves de la vie.

A mes grands-mères, Mamie Jeannie et Mamie-Lou,  
Pour leur amour et leur bienveillance  
(et je remercie Saint Expédit de Mamie-Lou qui a veillé à ma réussite).

A mon frère et ma sœur, Quentin et Léa,  
La force de notre famille.

A mes cousins,  
Romain (titou) pour tous ces moments inoubliables de notre enfance chez mamie, et à Sam ta  
merveilleuse fiancé.  
Mathieu, mon cousin médecin généraliste qui a suivi les traces de notre famille dans le jura,  
Et tous mes autres cousins.

A ma famille,  
Oncles et tantes qui m'ont accompagné : Christine ma marraine, Bernard, Benoit, Annie et  
Jean Paul, Jean Pierre mon parrain et tous les autres.

A ma belle famille,  
Roselyne (merci pour la relecture de ce travail), Daniel, Marlène et Cyrille  
Pour leur accueil si chaleureux, leur aide et leur gentillesse.

A mes grands-pères,  
Qui me regardent de la haut et doivent être fier de leur petit fils.

A mes amis des études de médecine,

Pour toutes ces étapes traversées ensemble, ces souvenirs mémorables, et les futurs  
événements à venir !

Christophe, la première rencontre le jour de la pré-rentrée, Emilien, Bidon et Laura Coqueret  
notre groupe de P1 ;

Blonde et Patrick ; Nico (pas Nicolas, mais Nico !) ; Hardel ; Cam ; Nath ; Laura Bouskiki ;  
Elise ; Clem ; Tad ; Maxence ; ma Clair en Martinique et les autres.

A tous mes co-internes,

Et notamment Henri et Bertrand, mes co-internes de Champmaillot, pour notre trio  
exceptionnel.

A mes amis,

Ceux du collège/lycée, ce bon vieux Dubble (Bubble) et mon fidèle Cher Ami ;  
Gauthier et Lulu ; Mourad et tous les autres.

A toute la bande de Saint Rémy,

Les amis de la première heure, pour toutes ces années et ces moments vécus ensemble ;

Ted, Michel et Alfred ;

Romano ; V-vr et Elo ; Aurélie et Medhi ; Caille et Alex ; Mégane, Caro ; Amélie ; Abdoul ;

Bobo ; Jibus ; Jimmy le noir ; Couille et Cindy ; Pauline et Fx ; Adrien ; Gauthier ; Nico ;

Greg ; Dams, Myck le prez ; Florine ; Mélanie et tous les autres.

A toi, Amandine,

Pour ton soutien durant ce travail,

Pour tout l'amour que tu m'apportes chaque jour,

Et pour notre vie ensemble à venir,

Merci...

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."*

## Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APII : Antalgique de Palier II

ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

ASIPP : American Society of Interventional Pain Physicians

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti Vitamine K

CDOM : Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins

CI : contre-indication

CYP2D6 : cytochrome P450 2D6

ECPA : Echelle Comportementale pour Personne Agée

EI : Effet Indésirable

EM : Extensive Metabolizer

EVA : Echelle Visuelle Analogique

EVN : Echelle Verbale Numérique

EVS : Echelle Verbale Simple

FA : Fibrillation Auriculaire

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Hazard Ratio

HTA : Hypertension Artérielle

IC 95% : Intervalle de confiance 95%



IDM : Infarctus du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IM : Intermediate Metabolizer

IMAO : Inhibiteurs de Monoamine Oxydase

INR : International Normalized Ratio

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRS : Inhibiteur de Recapture de la Sérotonine

LI : Libération Immédiate

LP : Libération Prolongée

MG : Médecin Généraliste

MMSE : Mini-Mental State Examination

NNT : Number Need to Treat

NSP : Ne se prononce pas

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

PCA : Patient Controlled Analgesia

PM : Poor Métabolizer

RAU : Rétention Aiguë d'Urine

RR : Risque Relatif

SGPA : Substance Grise Péri-Aqueducule

SMD : Standardized Mean Difference

UM : Ultra-rapid Metabolizer

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE I : GENERALITES .....</b>	<b>4</b>
1. DEFINITION DE LA DOULEUR .....	4
2. MECANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES DE LA DOULEUR PAR EXCES DE NOCICEPTION .....	7
2.1. Les nocicepteurs et fibres nerveuses nociceptives périphériques .....	7
2.2. La transmission au niveau du système nerveux central .....	8
2.2.1. Jonction radiculo-médullaire .....	8
2.2.2. Faisceaux ascendants .....	9
2.2.3. Les projections corticales .....	10
2.3. Les mécanismes de contrôle de la douleur .....	12
2.3.1. Contrôle d'origine spinal (périphérique) .....	12
2.3.2. Contrôles supra-spinaux (origine centrale) .....	12
2.4. Le système de contrôle opioïde .....	14
2.4.1. Les récepteurs opioïdes .....	14
2.4.2. Les ligands opioïdes endogènes .....	16
3. LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR .....	18
3.1. Identifier la douleur .....	18
3.2. Evaluer l'intensité de la douleur .....	19
3.3. Prise en charge thérapeutique des douleurs nociceptives .....	21
4. LES ANTALGIQUES DE PALIER II EN FRANCE .....	24
4.1. Définition .....	24
4.2. Codéine .....	24
4.3. Dihydrocodéine .....	26
4.4. Tramadol .....	26
4.5. Poudre d'opium .....	28
5. LES EFFETS INDESIRABLES DES OPIACES .....	29
6. PARTICULARITE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGEE .....	32
6.1. Epidémiologie .....	32
6.2. Changements neurophysiologiques de la douleur liés à l'âge .....	33
6.3. Spécificités de la douleur chez la personne âgée .....	34
6.4. Evaluation de la douleur chez la personne âgée .....	38
<b>PARTIE II : REVUE DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>41</b>
1. PHARMACOLOGIE DES OPIOIDES FAIBLES ET VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE .....	43

2. TOLERANCE DES ANTALGIQUES DE PALIER II CHEZ LA PERSONNE AGEE.....	45
2.1. Effets indésirables communs des antalgiques opioïdes .....	45
2.2. Effets indésirables des différents antalgiques de palier II .....	50
2.2.1. Codéine et tramadol .....	50
2.2.2. Dihydrocodéine.....	54
2.2.3. Poudre d’opium.....	55
2.2.4. Synthèse .....	57
3. EFFICACITE DES ANTALGIQUES DE PALLIER II.....	58
3.1. Versus placebo .....	58
3.2. Evaluation comparative d’efficacité entre les différents APII.....	59
3.2.1. Douleur aiguë.....	59
3.2.2. Douleur chronique .....	61
4. EFFICACITE ET TOLERANCE DES ANTALGIQUES DE PALIER II VERSUS ANTALGIQUES DE PALIER I.....	63
4.1. Versus paracétamol.....	63
4.1.1. Douleur aiguë.....	63
4.1.2. Douleur chronique .....	65
4.2. Versus AINS .....	66
4.2.1. Douleur aiguë.....	66
4.2.2. Douleur chronique .....	68
4.2.3. Tolérance des AINS chez le sujet âgé .....	70
4.2.4. Tolérance des AINS versus antalgiques de palier II.....	71
5. EFFICACITE ET TOLERANCE DES ANTALGIQUES DE PALIER II VERSUS ANTALGIQUES DE PALIER III.....	74
5.1. Douleur aiguë.....	74
5.2. Douleur chronique .....	75
6. SYNTHESE.....	77

**PARTIE III : ENQUETE DE PRATIQUE AUPRES DES MEDECINS GENERALISTES DE BOURGOGNE SUR LA PRESCRIPTION DES ANTALGIQUES DE PALIER II CHEZ LA PERSONNE AGEE DE 75 ANS ET PLUS.**

.....	79
1. OBJECTIF .....	79
2. MATERIEL ET METHODES.....	79
2.1. Type d’étude .....	79
2.2. Population .....	79
2.3. Questionnaire .....	79
2.4. Analyse statistique .....	81
3. RESULTATS.....	81

3.1. La douleur chez la personne âgée en médecine générale .....	81
3.1.1. Fréquence des consultations .....	81
3.1.2. Evaluation de la douleur .....	82
3.1.3. Thérapeutiques antalgiques privilégiées .....	84
3.1.4. Recommandations OMS .....	85
3.2. Situations de prescription d'un antalgique de palier II .....	86
3.2.1. Stratégies thérapeutiques en cas de douleur non soulagée par un antalgique de palier I .....	86
3.2.2. Situations motivant la prescription d'un antalgique de palier II .....	87
3.2.3. Types de douleurs traitées par antalgique de palier II .....	88
3.2.4. Modalités de prescription des antalgiques de palier II chez la personne âgée .....	89
3.2.5. Réticences quant à l'utilisation des antalgiques de palier II .....	92
3.3. Orientations dans le choix d'un antalgique de palier II et gestion de ses effets ..	93
3.3.1. Spécialités privilégiées parmi les antalgiques opioïdes faibles disponibles en France .....	93
3.3.2. Motivations en faveur des spécialités antalgiques de palier II privilégiées ..	94
3.3.3. Effets indésirables .....	95
3.3.4. Effets indésirables sévères .....	96
3.3.5. Gestion des effets indésirables .....	98
3.3.6. Gestion d'une douleur non soulagée .....	99
3.4. Les antalgiques de palier II chez le sujet âgé fragile .....	100
3.4.1. Fréquence de prescription chez le sujet âgé fragile .....	100
3.4.2. Spécialités privilégiées chez le sujet âgé fragile .....	101
3.4.3. Tolérance des antalgiques de palier II avec l'âge .....	102
3.5. Impressions globales des généralistes quant à l'utilisation des antalgiques de palier II chez la personne âgée .....	103
4. DISCUSSION .....	106
4.1. Les forces de l'étude .....	106
4.2. Les biais et limites de l'étude .....	107
4.2.1. Biais de sélection .....	107
4.2.2. Biais de classement .....	108
4.2.3. Biais de confusion .....	108
4.3. Synthèse et analyse des résultats .....	109
4.3.1. Objectif principal .....	109
4.3.2. Objectifs secondaires .....	116
4.4. Ouvertures et perspectives .....	120
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>121</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>125</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>132</b>

## INTRODUCTION

La douleur chez la personne âgée représente un des motifs de consultation les plus fréquents en médecine générale. Sa prévalence est en constante augmentation en lien avec le vieillissement de la population. Parmi les personnes âgées de 65 ans et plus, 65 à 86% ressentent au moins une douleur par an, 45 à 59% des douleurs multiples et entre 25 et 50% des douleurs sévères. Le risque de douleur chronique s'accroît avec l'âge, celui-ci étant 4 fois plus élevé après 65 ans et concerne 30 à 40% de cette population (1)(2).

Soulager la douleur est le devoir de tout médecin envers ses patients, stipulé dans le serment d'Hippocrate ainsi que dans le code de déontologie.

La douleur représente un phénomène complexe faisant intervenir des mécanismes neurophysiologiques multiples et ses origines sont variées. Chez les personnes âgées, elle peut être à l'origine d'un retentissement important sur la qualité de vie et l'autonomie si elle n'est pas soulagée correctement. Une chronicisation du phénomène douloureux engendre chez la personne qui en est atteinte aussi bien une souffrance physique que morale (3).

L'évaluation de la douleur représente une première difficulté pour le médecin, notamment chez des patients âgés souvent fragiles et pouvant présenter des troubles cognitifs et de la communication (4). Le soulagement adéquat de la douleur représente une autre difficulté. En effet, il faut opter pour la thérapeutique antalgique la plus adaptée possible à chaque patient. Parmi les options thérapeutiques disponibles pour le médecin généraliste (MG), les traitements médicamenteux représentent un outil souvent essentiel en ambulatoire.

Selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), sur lesquelles s'appuient les plus récentes recommandations des sociétés savantes et de sécurité des médicaments, en présence de douleurs modérées à sévères ou lorsque qu'un antalgique à activité périphérique comme le paracétamol ne suffit pas à soulager les patients, l'escalade thérapeutique avec l'utilisation des antalgiques à activité centrale de type opioïde trouve son indication (5)(6)(7). Les antalgiques de palier II (APII) sont représentés par les opioïdes dit « faibles » tandis que les antalgiques de palier III correspondent aux opioïdes « fort » comme la morphine. Les APII occupent ainsi une place intermédiaire, indiqués pour les douleurs modérées à sévères et/ou non soulagées par les antalgiques de palier I (5)(7).

Depuis le retrait du marché du dextropropoxyphène en 2011, cette classe est désormais représentée en France par la codéine, la dihydrocodéine, le tramadol et la poudre d'opium.

Leur activité analgésique, de type centrale par liaison aux récepteurs opioïdes endogènes, est comparable à celle de la morphine sur le plan pharmacologique avec cependant une puissance analgésique moindre et expose potentiellement aux mêmes effets indésirables (EI) (8).

Si l'utilisation des APII est largement répandue dans la population générale, leur place dans la stratégie thérapeutique antalgique chez une personne âgée reste à mieux préciser. Ces patients, souvent fragiles sur le plan organique et cognitif, présentent souvent plusieurs comorbidités et différentes médications à prendre en compte lors de la prescription d'un principe actif. L'évaluation de la balance bénéfique/risque des différents types d'antalgiques apparaît alors comme primordiale.

L'efficacité analgésique supérieure des APII comparée au paracétamol est aujourd'hui bien établie, en revanche certains auteurs ont montré qu'ils n'étaient pas plus efficaces qu'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) (9)(10). Cependant les EI potentiellement grave des AINS chez le sujet âgé (cardiovasculaire, rénale et digestive entre autres) peuvent être à l'origine d'une balance bénéfique/risque défavorable par rapport aux opioïdes.

Contrairement à la morphine, le principe actif des antalgiques opioïdes faibles dépend majoritairement de leur métabolisation hépatique par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), soumis au polymorphisme génétique (11)(12). Ceci va être à l'origine d'une variabilité inter-individuelle importante quant aux effets des APII. Il reste à préciser si ceux-ci présentent des effets indésirables moins fréquents et mieux supportés chez le sujet âgé que la morphine à faible dose, d'efficacité analgésique supérieure et aux effets plus constants.

Ainsi en 2016, quelle est la place des APII dits « opioïdes faibles » dans le traitement de la douleur par excès de nociception chez la personne âgée de 75 ans et plus en médecine générale ? Parmi les différents APII disponibles en France, existe-t-il une spécialité présentant une balance bénéfique/risque plus favorable ?

Ce travail abordera dans une première partie les définitions de la douleur, ses mécanismes neurophysiologiques, la présentation des recommandations en vigueur quant à sa prise en charge, les particularités de la douleur chez la personne âgée et la présentation des différents antalgiques de palier II disponibles en France.



Une deuxième partie sera consacrée à une revue de la littérature sur les différentes évaluations des opioïdes faibles ; afin de réaliser une évaluation comparative de l'efficacité et de la tolérance de ces antalgiques chez la personne âgée parmi les spécialités disponibles et par rapport aux antalgiques de palier I et III.

Une étude déclarative menée auprès des MG de Bourgogne sur la prescription d'APII chez la personne âgée sera présentée dans une troisième partie. Nous étudierons la place qu'attribuent les MG à ces antalgiques pour le traitement de la douleur ainsi que l'évaluation de leurs effets chez le sujet âgé.

Cette thèse traitera principalement de la prise en charge antalgique pour la douleur par excès de nociception. Bien que les APII peuvent être employés dans les autres types de douleurs (neuropathiques, psychogènes), il existe des alternatives thérapeutiques (antidépresseurs, anticonvulsivants) et l'étude comparative des APII avec ces traitements ne faisait pas partie des objectifs de ce travail.

# PARTIE I : GENERALITES

## 1. DEFINITION DE LA DOULEUR

La douleur est définie dans le domaine médical par l'Association Internationale d'Etude de la Douleur (International Association for the Study of Pain (IASP)) comme « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes »(13). Il s'agit d'un phénomène multidimensionnel et complexe. En se basant sur cette définition de l'IASP, il est possible d'identifier deux éléments fondamentaux intervenant dans le processus douloureux chez l'être humain. C'est l'association entre un rationnel scientifique constitué par la composante « **sensorielle** », invariable qui s'appuie sur les bases de la neurophysiologie de la douleur, et une composante « **psychologique** », plus subjective et variable selon les individus. Cette dernière composante psychologique comporte deux aspects principaux : émotionnels et cognitifs. L'aspect émotionnel dépend de la sensibilité du sujet. Il s'agit d'un jugement subjectif associé à une connotation désagréable. L'aspect cognitif se caractérise par l'ensemble des processus mentaux qui aboutit à l'évaluation de l'incident douloureux et dépend de l'intellectualité du sujet(14)(15).

Plusieurs facteurs peuvent influencer la composante psychologique de la douleur, comme l'âge, la culture, l'histoire, les croyances religieuses, l'ancienneté de la douleur ou le psychisme du moment. L'expression de la douleur varie ainsi selon les individus en fonction de cette composante psychologique propre à chacun et parfois qualifiée de vécu douloureux. Il est essentiel pour le soignant de tenir compte de ce paramètre variable dans l'évaluation et le suivi de la douleur chez ses patients en vue d'apporter une thérapeutique de qualité adaptée à chacun.

Deux types de douleur sont décrits selon l'ancienneté : la douleur aiguë et la douleur chronique.

La **douleur aiguë** est liée à une atteinte tissulaire brutale avec un stimulus nociceptif actuel ou récent. Elle est un symptôme d'une maladie, il s'agit d'un signal d'alarme pour l'organisme en vue de l'informer d'un danger pour son intégrité. Elle a ainsi un rôle protecteur. Cette douleur est transitoire, cependant elle peut avoir un retentissement sur la composante psychologique, influencée par l'histoire du sujet et son vécu émotionnel. La

douleur aiguë, par son intensité et son caractère brutal, devient alors souvent source d'anxiété(13)(14).

La **douleur chronique** est un syndrome multidimensionnel. Elle se caractérise par la persistance ou la récurrence de la douleur au-delà de la durée habituelle selon la cause initiale présumée, notamment si elle évolue depuis plus de 3 ou 6 mois. Il existe une réponse insuffisante aux traitements ainsi qu'une détérioration progressive et significative des capacités fonctionnelles et relationnelles du sujet du fait de la douleur(3). La douleur n'a plus de rôle protecteur mais devient destructrice et pathologique. Ce n'est plus un symptôme mais une maladie à part entière. L'objectif n'est plus de traiter la cause mais la douleur en elle-même dans la dimension globale bio-psycho-social. En effet, la douleur chronique est fréquemment associée à des facteurs de renforcement qui participent à son entretien, comme des manifestations psychopathologiques, une difficulté du patient à s'adapter à la situation, un recours excessif aux thérapeutiques antalgiques et une multiplication des procédures médicales. Cette douleur a un fort retentissement sur la composante psychologique, source d'anxiété et de dépression(13).

Plusieurs catégories de douleurs sont décrites selon l'origine et les mécanismes neurophysiologiques (16)(17)(18). Il s'agit de :

- **La douleur nociceptive** : elle résulte d'une stimulation excessive des récepteurs nociceptifs périphériques en réponse à une lésion tissulaire, une inflammation, ou une stimulation mécanique, thermique ou chimique. Trois groupes fonctionnels dans l'organisme peuvent être soumis à ce type de douleur : le tissu cutané, les viscères et les tissus somatiques profonds (muscle, squelette). La topographie de la douleur peut être précise (lésion superficielle, cutanée) ou non systématisée (douleur projetée, lésion profonde viscérale). Ce type de douleur suppose l'intégrité du système nerveux périphérique et central dans la transmission sensitive de l'information douloureuse après stimulation des récepteurs nociceptifs périphériques.
- **La douleur neurogène (ou neuropathique)** : elle correspond à une lésion du système nerveux périphérique ou central. Il en résulte une modification de l'excitabilité des neurones des relais spinaux et supraspinaux qui deviennent hyperactifs. La douleur ressentie peut être continue, à type de brûlure ou de torsion, auxquelles s'associe une composante paroxystique en « décharges électriques » perçues par le patient. La topographie est systématisée au territoire d'innervation sensitif dont dépend la structure

nerveuse lésée. Des dysesthésies, des paresthésies, une allodynie, une anesthésie locale ou à l'inverse hyperalgésie peuvent également être présentes, dans le territoire atteint ou le territoire voisin. La douleur neurogène est beaucoup plus variable dans le temps que la douleur nociceptive. Elle peut être perçue en l'absence de toute stimulation ou lors d'une stimulation habituellement non algogène (allodynie). L'efficacité des antalgiques est moindre dans ce type de douleur. Elle est plus sensible aux antidépresseurs et aux anticonvulsivants.

- **La douleur d'origine mixte** : elle associe les deux composantes précédentes. Une même lésion pouvant être à l'origine d'une lésion tissulaire provoquant un excès de nociception périphérique, ainsi que d'une lésion nerveuse à l'origine d'une douleur neuropathique (comme les douleurs néoplasiques par exemple).
- **Les syndromes douloureux régionaux complexes** : il s'agit de syndromes complexes associant des douleurs d'origines mixtes (nociceptives et neuropathiques) entretenues par un dysfonctionnement du système nerveux sympathique par hyperactivité réflex. L'algodystrophie en est un exemple.
- **La douleur psychogène** : une douleur organique initiale peut être à l'origine d'une majoration « fonctionnelle » importante, avec une douleur entretenue, variable dans le temps, et en l'absence de stimulation nociceptive ou de dysfonction des systèmes de transmission de la douleur. Cette douleur est supposée provenir d'un « dysfonctionnement neuropsychique » et peut nécessiter l'aide d'un psychiatre ou d'un psychologue pour sa prise en charge (17).

## 2. MECANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES DE LA DOULEUR PAR EXCES DE NOCICEPTION

La sensation douloureuse est le résultat d'un processus d'élaboration complexe appelé nociception. Celle-ci se compose de plusieurs transmissions à partir d'une stimulation des nocicepteurs vers le système nerveux périphérique puis central, via le système extralémmiscal, avec des systèmes inhibiteurs permettant la modulation du signal.

### 2.1. Les nocicepteurs et fibres nerveuses nociceptives périphériques

Les terminaisons nerveuses libres relativement non spécialisées qui sont à l'origine des sensations douloureuses sont les nocicepteurs. Ces terminaisons libres des fibres nerveuses se trouvent dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires ainsi que dans les parois viscérales. Les lésions tissulaires entraînent la libération de nombreuses substances (potassium, ions H<sup>+</sup>, bradykinine, sérotonine, prostaglandines, leucotriènes) qui vont activer les nocicepteurs. Ces derniers vont libérer des neuromédiateurs mais aussi la substance P, douée d'une action vasodilatatrice et qui favorise la sécrétion d'histamine et de sérotonine qui sensibilisent les nocicepteurs voisins (inflammation neurogène). Les nocicepteurs en réponse à des stimulations mécaniques, thermiques ou chimiques intenses vont effectuer la transduction du stimuli en potentiels d'action via des fibres nerveuses de moyen calibre peu myélinisées A $\delta$ , mais également via des fibres nerveuses plus lentes de petit calibre amyéliniques C (19).

L'existence de ces différentes fibres permet de comprendre le phénomène de double douleur ressentie lors d'une stimulation cutanée intense.

Les fibres A $\delta$  sont liées à des **mécano-nocicepteurs** sensibles seulement à des **stimulations mécaniques intenses** pour atteindre le seuil de détection et d'activation de ces récepteurs. Ils sont surtout présents au niveau de la peau. La transmission nerveuse par ces fibres A $\delta$  est de l'ordre de 5-30 m/s (diamètre de 1-5  $\mu$ m) et va permettre d'apporter rapidement la première sensation douloureuse très bien localisée, d'intensité vite évaluée et de durée brève (pique, coupure).

Les fibres C sont liées à des **nocicepteurs polymodaux** qui sont sensibles à des stimulations de différentes natures ; mécaniques, chimiques, thermiques. Ils sont présents dans l'ensemble des structures de l'organisme. Le nombre de potentiels d'action est proportionnel à l'intensité du stimulus et donc à l'intensité de la douleur perçue. La transmission nerveuse par ces fibres C est de l'ordre de 1-2 m/s (diamètre de 0,3 à 1,5  $\mu$ m).

Elles vont ainsi être à l'origine d'une sensation douloureuse plus tardive, plus sourde, moins précise et de durée plus importante (brûlures, douleurs prolongées suite à un traumatisme)(2) (19).

## **2.2. La transmission au niveau du système nerveux central**

### **2.2.1. Jonction radiculo-médullaire**

Les fibres nerveuses **A $\delta$**  et **C** constituent les dendrites du 1<sup>er</sup> neurone (protoneurone), fibres périphériques afférentes, et dont le corps cellulaire se situe au sein du **ganglion spinal** situé sur la racine spinale dorsale. La transmission nerveuse se propage ensuite par l'axone de ce protoneurone qui pénètre dans la moelle épinière par la racine dorsale. Cet ensemble constitue les **fibres afférentes périphériques nociceptives**.

A leur arrivée dans la corne dorsale (ou postérieure) de la moelle épinière, les fibres nociceptives se situent dans la région ventro-latérale (elles se séparent des fibres sensibles de gros calibres **A $\beta$**  transportant les informations tactiles superficielles non nociceptives et proprioceptives destinées au cordon dorsal homolatéral et constituant la voie lemniscale). L'axone des fibres nociceptives **A $\delta$**  et **C** fait relais dans la corne postérieure au niveau des couches I, II et V de Rexed avec le deuxième neurone de la voie nociceptive (ou deutoneurone ou neurone du deuxième ordre)(19).

Il existe alors deux types de deutoneurones :

- **Les neurones nociceptifs spécifiques** : dont les corps cellulaires sont situés dans les couches I et II superficielles de la corne dorsale et ne reçoivent que les fibres **A $\delta$**  et **C**. Ils ne transmettent que des messages nociceptifs.
- **Les neurones nociceptifs non spécifiques** : dont les corps cellulaires sont situés dans la couche V. Ils reçoivent des informations nociceptives à partir des fibres **A $\delta$**  et **C**, mais également des informations non nociceptives tactiles en provenance des fibres afférentes sensibles de gros calibre **A $\beta$** . Ces neurones participent au codage de l'intensité des stimulations douloureuses.

Il existe un phénomène de convergence sur ces neurones : des messages viscéraux, musculaires et cutanés se projettent sur ces neurones non spécifiques communs. C'est par ce phénomène que s'explicitent les sensations de douleurs projetées (angine de poitrine avec douleur projetée sur la mâchoire et avant-bras gauche). Ce phénomène est appelé la convergence viscéro-somatique (2)(19).



### 2.2.2. Faisceaux ascendants

L'axone du deutoneurone à partir de la corne postérieure croise la ligne médiane par la commissure blanche antérieure au niveau du même segment médullaire (décussation). Il va alors former la voie ascendante par le cordon antérolatéral de l'hémi-moelle controlatérale : le **faisceau spinothalamique**, correspondant à la **voie extra-lemniscale**, et va véhiculer l'information nociceptive jusqu'aux centres supra-médullaires (2)(15)(19). En conséquence de cette décussation, les informations douloureuses provenant de l'hémicorps droit vont être reçues et analysées par l'hémisphère gauche de l'encéphale et inversement.

La voie extra-lemniscale diffère anatomiquement de la voie lemniscale. Cette dernière correspond à l'afférence sensitive fine épicrotique et consciente du toucher ainsi que de la proprioception. Ses fibres sensibles ne décussent pas au niveau du segment médullaire et forment la voie ascendante cordonale postérieure homolatérale à la racine spinale, avant de décusser au niveau du bulbe rachidien.

Il existe deux contingents au faisceau spinothalamique :

- **Le faisceau spino-réticulo-thalamique**(ou paléo-spino-réticulo-thalamique ou système médian).

Il correspond à un système phylogénétiquement ancien, composé de fibres de petit calibre à conduction lente avec de nombreux relais synaptiques et sans organisation somatotropique. C'est une voie profonde médiane lente du tractus antérolatéral médullaire. Les axones se projettent sur la substance réticulée du tronc cérébral et diverses structures mésencéphaliques, puis sur le thalamus médian au niveau des noyaux intralaminaires (non spécifiques). A partir de ceux-ci, un relais s'effectue et l'information nociceptive va être diffusée à de nombreuses régions cérébrales. Les projections se font essentiellement dans les aires limbiques mais aussi le cortex préfrontal (zone responsable de la tonalité affective de la douleur), l'hypothalamus et le striatum.

Ce faisceau médian véhicule une perception douloureuse sourde, tardive, peu systématisée. Il est à l'origine, par ses projections limbiques et corticales préfrontales, du **vécu émotionnel de la douleur**, de sa connotation désagréable, des affects développés par l'expérience douloureuse (voie prédominante dans la douleur chronique).

Par ailleurs, lors de la traversé de la substance réticulée du tronc cérébral, de nombreuses collatérales vont être projetées, notamment avec les noyaux végétatifs de la réticulée et des nerfs crâniens. Ce système reflex va être à l'origine des réactions neurovégétatives lors d'une sensation douloureuse (accélération du pouls, sueurs, augmentation de la fréquence respiratoire) (15)(19). Les projections sur l'hypothalamus vont, quant à elles, être responsables de l'augmentation de la sécrétion d'hormones médullo-surréaliennes provoquant une réaction de stress à la douleur.

- **Le faisceau néospinothalamique** (ou système latéral).

C'est un système phylogénétiquement plus récent, présent uniquement chez les mammifères supérieurs et l'homme. Il est composé de fibres véhiculant une information rapide avec très peu de relais synaptiques. C'est une voie plus superficielle, latérale dans le tractus antéro-latéral médullaire avec une organisation somatotrope des fibres au sein du faisceau. Après avoir traversé le tronc cérébral et la face latérale de la substance réticulée, le faisceau se termine dans le thalamus latéral (au niveau du noyau ventral postérieur). Le relais s'effectue à partir de ce noyau avec le neurone du troisième ordre (« troisième neurone ») qui projette ensuite le signal vers les aires corticales pariétales (aires sensibles primaires). Ces aires permettent l'analyse précise, sensori-discriminative, de l'information douloureuse.

Ce faisceau néospinothalamique véhicule donc une information douloureuse rapide, précise, consciente, d'une douleur aiguë et est à l'origine de la **composante cognitive de la douleur** (localisation spatio-temporelle, analyse qualitative de la douleur).

### 2.2.3. Les projections corticales

Il n'existe pas de centre unique de perception de la douleur. C'est un réseau très complexe avec une grande hétérogénéité de faisceaux nociceptifs, organisés en systèmes parallèles mais interactifs, et permettant une diffusion de l'information à diverses structures sous corticales et corticales. La présentation schématique de l'organisation et de la projection de ces systèmes nociceptifs est établie selon le rôle prédominant de ces structures de transmission et d'analyse de l'information douloureuse (15).

- **Le cortex somesthésique** (gyrus pariétal post-central).

Il reçoit les axones des neurones issus du noyau ventral postérieur du thalamus latéral. Leurs terminaisons se situent principalement dans la couche IV du **gyrus**

**somesthésique primaire (S1)** ou circonvulsion pariétale ascendante. Les projections y sont organisées très précisément à la fois sur le plan topographique et fonctionnel (somatotropie conservée issue du faisceau néospinothalamique). Ce sont principalement les informations nociceptives des fibres **A $\delta$**  qui sont reçues par l'aire somesthésique primaire. Cette aire corticale va donc être à l'origine de l'analyse consciente sensori-discriminative rapide de la douleur.

- **Le cortex frontal.**

Il reçoit les axones des neurones issus des noyaux intralaminaires (non spécifiques) du thalamus médian. Ce sont principalement les informations nociceptives des fibres **C** qui sont véhiculées vers cette région. Ces projections se font au niveau de la région préfrontale qui va être responsable de la connotation désagréable assimilée à la douleur, et surtout du contexte affectif développé en relation à la douleur. Cette région va être à l'origine du « comportement douloureux » de chaque individu. (15)

- **Le système limbique.**

Il reçoit les projections issues de la substance réticulée et du thalamus médian. Celles-ci véhiculent l'information douloureuse vers différentes aires limbiques : cortex orbito-frontal, cingulaire antérieur, insulaire antérieur et l'amygdale temporale. Ce système limbique va avoir pour fonction la mémorisation (ou encodage), l'apprentissage, le stockage des sensations nociceptives et le rappel d'un événement douloureux (mémoire implicite de la douleur). Il va également participer au « comportement douloureux » et à la connotation désagréable de la douleur. Il va permettre de reconnaître une situation à risque nociceptif et d'adopter un comportement adapté comme l'évitement de la source nociceptive (retrait protecteur).

### **2.3. Les mécanismes de contrôle de la douleur**

La perception douloureuse n'est pas le simple aboutissement de la transmission d'un signal nociceptif vers des centres d'analyse. Il existe des systèmes de modulation qui interviennent à tous les niveaux de transmission sur les voies nociceptives afférentes. Ils ont essentiellement une activité inhibitrice sur les messages nociceptifs.

#### **2.3.1. Contrôle d'origine spinal (périphérique)**

Le premier centre de modulation du message nociceptif s'effectue au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière. Il s'agit d'un contrôle inhibiteur appelé « gate contrôle » (théorie du contrôle de la porte proposée par R. Melzack et P. Wall en 1965) (2)(15)(19).

Ce système de contrôle s'active lors de la stimulation des fibres sensibles cutanées myélinisées de gros calibre  $A\beta$ . Ces dernières vont alors inhiber la transmission des fibres nociceptives de petit calibre  $A\delta$  et  $C$ . Cette inhibition s'effectue par l'intermédiaire d'un interneurone au niveau de la corne postérieure, par libération d'enképhalines qui vont se fixer à l'extrémité de la fibre nociceptive sur un récepteur spécifique pré synaptique. Cette action va inhiber la libération des neurotransmetteurs de la fibre nociceptive et donc la transmission du message nociceptif.

Deux applications cliniques sont issues de ce mécanisme :

- La neurostimulation transcutanée ou épidurale qui modère l'activité des nocicepteurs par recrutement des grosses fibres  $A\beta$ .
- L'injection intrathécale de morphine qui mime la libération d'enképhaline de l'interneurone et inhibe l'activation du deuxième neurone nociceptif spinal.

#### **2.3.2. Contrôles supra-spinaux (origine centrale)**

Ces systèmes de contrôle prennent leurs origines au niveau supraspinal et ont une activité régulatrice descendante. Ils s'exercent également sur la corne dorsale de la moelle épinière qui se révèle ainsi être un niveau important de convergence des différents mécanismes de régulation.

- **Le contrôle inhibiteur descendant.**

Certaines régions du tronc cérébral sont à l'origine de voies descendantes principalement inhibitrices. La zone la plus connue se situe au niveau de la substance

grise péri aqueducale (SGPA) du mésencéphale. L'activation initiale de cette région entraînerait la libération d'endorphines qui elles-mêmes conduiraient à l'activation de différentes structures bulbaires, parmi lesquelles le noyau parabrachial, le raphé dorsal, le locus coeruleus et la formation réticulaire bulbaire. Ces centres utilisent une multitude de neurotransmetteurs (noradrénaline, sérotonine, dopamine, histamine, acétylcholine) et exercent une activité descendante inhibitrice sur les neurones nociceptifs de la corne dorsale à différents niveaux (terminaisons pré synaptiques des fibres afférentes nociceptives, interneurons inhibiteurs enképhalinergiques, terminaisons synaptiques d'autres voies descendantes) et par des mécanismes adrénergiques, sérotoninergiques et opioïdiques (19).

- **Le contrôle inhibiteur diffus.**

Il s'agit d'un mécanisme endogène de contrôle de la douleur. Une stimulation nociceptive activant les fibres nociceptives ascendantes de petit calibre va provoquer en retour un message inhibiteur descendant d'origine spinale par l'intermédiaire d'une structure du tronc cérébral : le noyau subnucleus reticularis dorsalis ; formant ainsi une boucle spino-bulbo-spinal à rétroaction négative. L'activité inhibitrice descendante ne va s'appliquer que sur les neurones nociceptifs spinaux qui ne sont pas concernés par la stimulation nociceptive initiale. Ce mécanisme va ainsi diminuer la sensibilité à la douleur d'une zone de topographie différente à celle impliquée dans le déclenchement de la douleur initiale. Ce phénomène explique le principe « d'une douleur qui en couvre une autre » à condition qu'elle soit plus forte et de territoire métamérique différent. Il s'agit d'un principe utilisé notamment dans l'acupuncture(15).

- **Le thalamus.**

Sa physiologie dans les mécanismes de contrôle de la douleur est moins connue. L'existence d'un « gate contrôle » au niveau du noyau ventro-postéro-latéral est supposé, similaire à celui existant au niveau de la corne dorsale exercé par le système lemniscal. Le noyau réticulaire pourrait également avoir un rôle par son activité inhibitrice sur l'ensemble des noyaux thalamiques.

## **2.4. Le système de contrôle opioïde**

Afin de comprendre le mécanisme pharmacologique des antalgiques opioïdes, il est nécessaire de comprendre le mécanisme d'un autre système neuromodulateur physiologique de la douleur constitué par le système des opioïdes endogènes.

Depuis des siècles, l'utilisation des dérivés de l'opium, comme la morphine, sont connus comme de puissants analgésiques. C'est dans les années 1970 qu'ont été mis en évidence d'abord des récepteurs spécifiques aux opioïdes, répartis de manière diffuse dans le système nerveux et à différents niveaux du système de transmission des messages nociceptifs. Etant donné que ces récepteurs n'existent pas dans le seul but de répondre à une administration d'opioïdes exogènes, la conviction s'imposa qu'il devait exister des composés endogènes pour lesquels ces récepteurs étaient apparus au cours de l'évolution. Aujourd'hui, plusieurs catégories de ligands endogènes à ces récepteurs (identifiés comme « opioïdes endogènes ») ont été isolés dans le système nerveux. On trouve ce système de ligands-récepteurs dans les mêmes régions qui interviennent dans la modulation des messages nociceptifs, cependant leur distribution diffère selon le niveau de transmission (19).

### **2.4.1. Les récepteurs opioïdes**

Trois principaux types de récepteurs ont été mis en évidence, chacun correspondant plus particulièrement à une famille de ligand. Leur activation aiguë conduit habituellement à une hyperpolarisation du neurone, tandis que l'occupation durable des récepteurs aboutit à des mécanismes adaptatifs comme la désensibilisation, internalisation, et compensation des effets intracellulaires contribuant aux manifestations de sevrages (8).

Ces trois types de récepteurs spécifiques sont ainsi nommés **récepteurs  $\mu$  (mu),  $\delta$  (delta) et  $\kappa$  (kappa)**, ayant respectivement pour ligand endogène préférentiel les **endorphines, enképhalines et dynorphines** (15)(20)(21)(22).

Ils sont localisés dans de nombreuses zones du système nerveux. Les récepteurs responsables de la modulation de la douleur se retrouvent au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (70% y sont situés en position pré synaptique) mais également au niveau supraspinal dans la SGPA, le thalamus, noyaux du raphé, noyaux cunéiformes et graciles et le cortex cingulaire. L'activation de ces récepteurs au niveau de la corne dorsale aboutit à une hyperpolarisation des deutoneurones par modulation de la libération des neurotransmetteurs comme la substance P, réduisant le signal nociceptif à transmettre aux centres supraspinaux de traitement de la douleur. L'activation de ces récepteurs au niveau supraspinal va intervenir

dans l'activation des voies descendantes inhibitrices de la douleur, par une action monoaminergique en induisant la libération de neurotransmetteurs comme la sérotonine ou la noradrénaline.

Les récepteurs opioïdes n'agissent pas uniquement dans la modulation de la douleur. Ils interviennent également dans le contrôle respiratoire (noyau du tractus solitaire, noyau ambigu, noyau parabrachial), le contrôle circulatoire (locus coeruleus), et la sécrétion neuroendocrine (axe hypothalamo-hypophysaire). Ils ont également été identifiés dans de nombreux autres tissus organiques (appareil cardio-circulatoire, appareil respiratoire, viscères ; cellules immunitaires entre autre)(22).

- **Les récepteurs  $\mu$  (mu).**

Ils ont une activité analgésique ( $\mu 1$ ), mais également une action sur la dépression respiratoire ( $\mu 2$ ). Ils possèdent des propriétés euphorisantes et peuvent produire un myosis, une constipation, un ralentissement de la motricité digestive, une sédation et une induction de dépendance physique. Certains sites impliqués dans l'analgésie se trouvent au niveau de la corne dorsale à différents niveaux où ils contribuent à l'inhibition descendante de la douleur, et partagent ce rôle avec d'autres récepteurs. Les récepteurs  $\mu$  les plus impliqués dans l'analgésie ont une localisation majoritairement supraspinale, principalement dans la SGPA du tronc cérébral, au sein des noyaux cunéiformes et graciles, et dans le thalamus. Les sites impliqués dans la dépression respiratoire se retrouvent dans le noyau du tractus solitaire, le noyau parabrachial, le noyau ambigu.

A noter que la morphine est le ligand exogène spécifique des récepteurs  $\mu$  (spécificité 1000 fois supérieure à celle pour les autres récepteurs  $\delta$  et  $\kappa$ ) permettant de comprendre à la fois son effet antalgique mais aussi ses effets secondaires par les différentes propriétés et localisations de ces récepteurs  $\mu$  (15)(22).

- **Les récepteurs  $\delta$  (delta).**

Ils ont une activité analgésique située principalement au niveau spinal. On les retrouve disséminés à travers différentes couches de la corne dorsale et notamment en localisation présynaptique, associés à l'interneurone inhibiteur enképhalinergique (« gate contrôle »). Les agonistes  $\delta$  entraînent une analgésie pour des doses beaucoup plus faibles que celles nécessaires aux agonistes  $\mu$ , cependant cette analgésie s'avère nettement moindre que celle entraînée par les récepteurs  $\mu$ .

Au niveau supraspinal, on les retrouve dans les noyaux gris centraux et le système limbique. Leur rôle dans l'analgésie à ce niveau n'est pas certain, en revanche leur activation à ce niveau à un effet régulateur sur l'humeur (euphorie) et sur l'aspect comportemental. L'activation de ces récepteurs entraîne moins d'effets indésirables respiratoires et digestifs ainsi qu'une dépendance moindre. Ils trouvent un intérêt dans la recherche sur la douleur chronique, pour les agonistes sélectifs de ce récepteur (15).

- **Les récepteurs  $\kappa$  (kappa).**

Ils ont une localisation diffuse au niveau de la corne dorsale, de la SGPA, de l'hypothalamus. Leur activation entraîne une analgésie spinale et supraspinale. Les récepteurs présents au niveau de l'hypothalamus sont impliqués dans l'activité neuroendocrinienne. Leur activation est également responsable de plusieurs événements indésirables, comme des nausées, un myosis, une sédation, et des effets comportementaux inverses de ceux liés aux récepteurs delta (dysphorie, stress)(15)(22).

#### 2.4.2. Les ligands opioïdes endogènes

Il s'agit de peptides qui se lient aux récepteurs opioïdes. Ces ligands endogènes dérivent de peptides précurseurs de plus grand poids moléculaire. Trois grandes familles d'opioïdes endogènes ont ainsi été identifiées (3)(20)(21) :

- **Les enképhalines** (dérivés de la proenképhaline : met-enképhaline, leu-enképhaline, met-enképhaline<sup>8</sup> et met-enképhaline-Arg-Phe).

Elles ont une localisation principalement encéphalique mais on les trouve aussi au niveau spinal (interneurone inhibiteur du « gate contrôle » et autres localisations). Leur affinité est nettement plus marquée pour les récepteurs  $\delta$  dont elles sont considérées comme le ligand naturel. Inversement, leur activité analgésique est davantage liée aux récepteurs  $\mu$  (analgésie provoquée par l'activation de ces récepteurs plus importante) tandis que leur liaison aux récepteurs  $\delta$  est davantage liée aux effets comportementaux.

- **Les endorphines** (dérivés de la pro-opio-mélanocortine :  $\beta$ -endorphine).

Elles ont une affinité plus marquée pour les récepteurs  $\mu$ . Elles ont une localisation spinale et surtout supra spinale et sont impliquées dans le contrôle inhibiteur descendant. On rappelle que la morphine est le ligand exogène spécifique des récepteurs  $\mu$  par son action agoniste pure.



- **Les dynorphines** (dérivés de la prodynorphine :  $\alpha$ -néo-endorphine,  $\beta$ -néo-endorphine, dynorphine A et dynorphine B).

Elles ont une affinité nettement supérieure pour les récepteurs  $\kappa$  dont elles sont les agonistes physiologiques. Leur localisation et leur activité sont celles associées aux récepteurs  $\kappa$ .

A noter l'existence d'un système anti-opioïdergique au sein du système nerveux central. Les opioïdes endogènes favorisent la libération de neuropeptides à activité anti-opioïde lors d'une stimulation douloureuse, permettant de rétablir par auto-régulation le message nociceptif qui ne doit pas perdre son rôle d'alarme protectrice pour l'organisme. Certains de ces neuropeptides ont été identifiés comme la cholecystokinine CCK, le F8Fa, ou encore la MSH. C'est en agissant sur leurs propres récepteurs spécifiques (et non ceux des opioïdes précédemment décrits) qu'ils induisent la libération de neurotransmetteurs et une activité s'opposant à celle des opioïdes.

Enfin, il existe un quatrième type de récepteurs opioïdes nommé ORL-1 (« opioid receptor like ») associé à son ligand endogène : la nociceptine (ou orphanine). Cependant son appartenance à la catégorie des récepteurs opioïdes est contestée. D'activité pharmacologique complexe, ce récepteur selon sa localisation et sa liaison à la nociceptine peut avoir une activité analgésique ou à l'inverse une activité antagoniste aux effets des opiacés. De nouvelles études dans les années à venir devraient préciser son mécanisme (21)(22).

### 3. LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

La douleur est un motif très fréquent de consultation en médecine générale. Tout médecin confronté à un patient présentant une plainte douloureuse doit être en mesure de comprendre cette douleur, l'identifier, l'évaluer, et apporter une thérapeutique adaptée afin de soulager le patient. L'évaluation globale de la douleur ressentie par le patient est une démarche préalable indispensable à sa prise en charge.

Plusieurs recommandations sur l'évaluation et la prise en charge de la douleur sont disponibles dans la littérature (3)(17)(23)(24).

#### 3.1. Identifier la douleur

- Premier bilan exhaustif :

L'évaluation de la douleur doit s'inscrire dans un processus plus large évaluant l'ensemble de la symptomatologie douloureuse, surtout pour les patients présentant une douleur chronique. L'évaluation initiale doit donc comporter un interrogatoire complet avec identification des antécédents du patient, son mode de vie et son autonomie, des traitements antalgiques en cours ou non. Un examen clinique complet et notamment neurologique doit être réalisé, à visé étiologique et diagnostique, avec prescription d'examen complémentaires si besoin. Une évaluation du retentissement émotionnel et psychologique de la douleur sur le patient ne doit pas être omise. L'évaluation du patient douloureux chronique demande du temps, elle peut être réalisée sur plusieurs consultations et dans un cadre pluriprofessionnel si nécessaire.

- Caractériser le type de douleur :

Concernant la douleur en elle-même, le médecin doit préciser s'il s'agit d'une **douleur aiguë**, signal d'alarme impliquant la recherche et le traitement de sa cause, ou s'il s'agit d'une **douleur chronique**, pouvant être considérée comme une maladie à part entière et nécessitant une évaluation et une prise en charge globale bio-psycho-sociale (*cf. 1. Définition de la douleur*).

Il faut ensuite différencier par l'interrogatoire, l'examen clinique et éventuellement les examens complémentaires le mécanisme générateur de la douleur afin d'identifier une douleur nociceptive, neurogène, mixte ou psychogène. En effet, ces dernières sont susceptibles de répondre à des thérapeutiques antalgiques différentes. En cas de doute sur une douleur de type neurogène, le praticien pourra s'aider d'un questionnaire d'évaluation nommé DN4,

permettant d'objectiver les douleurs neurogènes selon les caractéristiques cliniques (score d'évaluation supérieur ou égal à 4/10) (3)(25)(26).

Les autres caractéristiques de la douleur comme son horaire (mécanique ou inflammatoire, continue ou paroxystique), sa localisation et ses facteurs déclenchant éventuels devront être précisés. Suivant le type de douleur identifiée, le praticien devra réaliser un bilan étiologique en vue d'identifier et traiter la cause sous-jacente (traumatisme, maladie inflammatoire rhumatismale, néoplasie, diabète etc.).

### **3.2. Evaluer l'intensité de la douleur**

La douleur ressentie étant un phénomène subjectif, évaluer son intensité s'avère parfois difficile pour le praticien. Cette évaluation reste néanmoins essentielle afin d'apprécier la sévérité de la douleur et surtout d'instaurer la thérapeutique antalgique adéquate. De plus, l'évaluation de la réduction ou non de l'intensité douloureuse permet d'apprécier l'efficacité ou non de la thérapeutique mise en place. Plusieurs échelles d'évaluation de la douleur ont ainsi été validées, utilisables par le corps médical et le personnel soignant.

On distingue deux modes d'évaluation :

- l'**auto-évaluation** où le patient capable de communiquer évalue lui-même l'intensité ou les caractéristiques de sa douleur
- l'**hétéro-évaluation** où le personnel soignant évalue la douleur chez un patient non communicant ou chez les enfants de moins de 4 ans.

L'évaluation de la douleur doit privilégier l'auto-évaluation chaque fois qu'elle est possible et son interprétation ne peut être qu'intra-individuelle et non inter-individuelle.

Il existe schématiquement deux types d'échelles d'auto-évaluation (23)(26)(27) :

- **Les échelles unidimensionnelles**

Elles évaluent l'intensité globale de la douleur, réalisée par le patient en auto-évaluation, et sont adaptées pour les douleurs aiguës. Ce sont des échelles simples, rapides d'utilisation, permettant des mesures répétées, rapprochées, et d'évaluer la réponse à un traitement antalgique.

➤ **Echelle verbale simple (EVS)**

Elle est constituée de 4 ou 5 catégories ordonnées de descripteurs de la douleur ressentie (douleur absente, faible, modérée, intense et extrêmement intense).

➤ **Echelle verbale numérique (EVN)**

Le patient donne une note de 0 à 10 (ou 100). La note 0 définit une douleur absente et la note 10 une douleur maximale imaginable.

Un score de 1 à 3 correspond à une douleur faible, de 4 à 6 à une douleur modérée et de 7 à 10 à une douleur intense.

➤ **Echelle visuelle analogique (EVA)**

Elle se présente sous la forme d'une ligne horizontale de 100 mm. L'extrémité gauche définit une douleur absente et l'extrémité droite une douleur maximale imaginable. Le patient identifie sa douleur par un curseur ou une croix entre les deux extrémités.

• Les échelles multidimensionnelles

Elles apprécient quantitativement et qualitativement différents aspects de la douleur. Ces échelles évaluent la globalité de l'expression douloureuse mais également ses dimensions sensorielles et affectives ainsi que son retentissement sur la qualité de vie du patient. Elles sont plus souvent adaptées pour l'évaluation des douleurs chroniques.

➤ **Questionnaire MPQ (McGill Pain Questionnaire)**

Il est constitué par une liste de 79 qualificatifs répartis en 20 sous-classes et regroupées en 4 classes : sensorielles, affectives, évaluatives et diverses. Le patient choisit le qualificatif le plus approprié à sa douleur.

➤ **Questionnaire Douleur de Saint Antoine (QDSA)**

Adaptation française du MPQ. Questionnaire d'adjectifs permettant d'apprécier à la fois la dimension quantitative et qualitative de la douleur notamment sa composante sensorielle et affective. Ce questionnaire est très utilisé dans les consultations de douleur chronique, lors de l'évaluation initiale et le suivi à long terme.

➤ **Echelle HADS (Hospital Anxiety and Depressive Scale)**

Elle évalue le retentissement émotionnel de la douleur. Ce questionnaire a été conçu afin de permettre au médecin de se familiariser avec ce que le patient éprouve sur le plan émotif. Elle se compose de 2 sous échelles : une pour évaluer le retentissement anxieux et l'autre le retentissement dépressif de la douleur.

A noter qu'il existe également des questionnaires de dépistage de douleurs en lien avec une fibromyalgie (Echelle FIRST Fibromyalgia Rapid Screening Tool).

Les échelles d'hétéro-évaluation, pouvant s'appliquer chez le sujet âgé douloureux et non communicant, seront développées dans le chapitre 6.4. « Evaluation de la douleur chez la personne âgée ».

### 3.3. Prise en charge thérapeutique des douleurs nociceptives

La stratégie d'adaptation de la thérapeutique antalgique dans les douleurs nociceptives en fonction de l'intensité douloureuse a été définie par l'OMS dans les années 1980 et reste d'actualité. Elle propose un principe d'escalade thérapeutique en cas d'inefficacité de la thérapeutique instaurée (5). Le choix du traitement antalgique est donc guidé par l'intensité de la douleur auto-évaluée par le patient (intérêt des échelles d'auto-évaluation unidimensionnelles), son caractère aiguë ou chronique et selon l'efficacité ou non du palier inférieur préalablement instauré. Un schéma simple a été proposé en 1986 et revu en 1996 avec les différents paliers thérapeutiques et leurs indications :

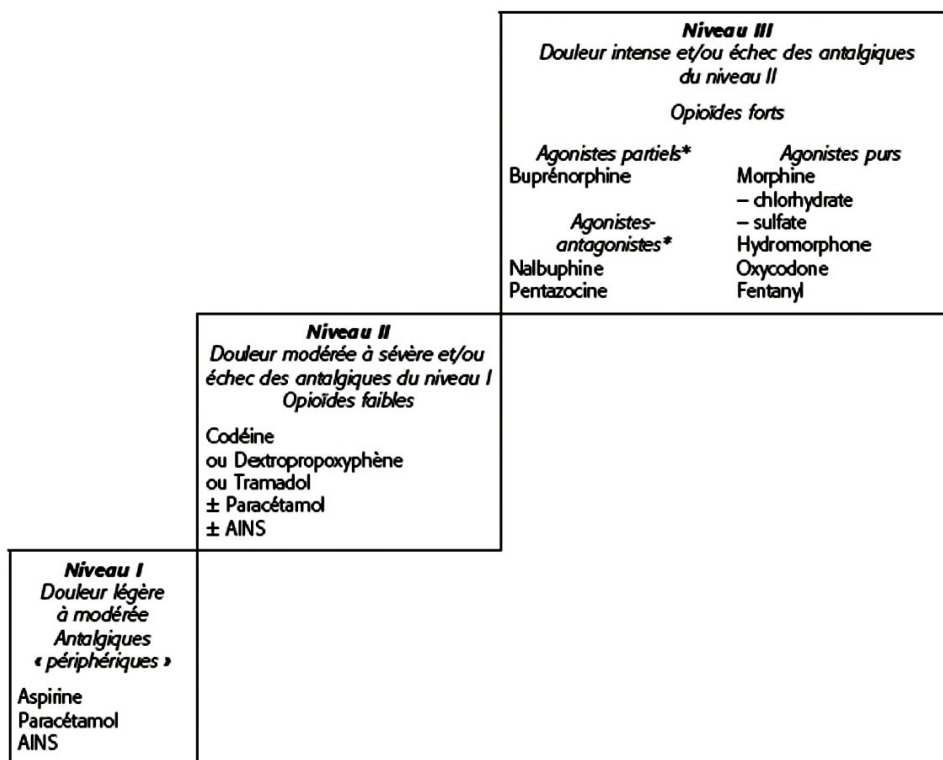


Tableau 1 : Classifications des antalgiques selon l'OMS

Cette stratégie a été développée initialement pour les douleurs d'origine cancéreuse mais elle est depuis appliquée dans toutes les douleurs d'origine nociceptive.

Cette règle est contestable et souvent mise en défaut en pratique. En effet, de multiples facteurs interviennent dans le choix de l'antalgique : l'intensité de la douleur, l'échec des traitements antérieurs, l'évaluation de l'efficacité thérapeutique par auto-évaluation répétée, mais aussi le risque iatrogénique et les contre-indications éventuelles dont le médecin doit tenir compte en fonction du terrain du patient et de ses comorbidités. Ce schéma thérapeutique reste cependant utilisé et validé pour guider la prescription d'antalgiques en pratique quotidienne :

- Pour une douleur qualifiée de légère à modérée : un antalgique périphérique de palier I, représenté en France par le paracétamol, Les AINS et l'aspirine.
- Pour une douleur modérée à sévère et/ou échec des antalgiques de palier I : un APII dit « opioïde faible », représenté en France par la codéine, la dihydrocodéine, le tramadol et la poudre d'opium en association (paracétamol +/- caféine). Le Dextropropoxyphène a été retiré du marché européen en 2011.
- Pour une douleur intense et/ou échec des APII : un antalgique de palier III dit « opioïde fort » représenté en France par les agonistes purs (morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone, pethidine) et les agonistes-antagonistes (buprénorphine et nalbuphine).

A noter que la buprénorphine et la nalbuphine sont parfois considérées comme des APII « forts », mais les dernières recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en 2011 les classe comme antalgiques de palier III (7)(28).

Le néfopam est un analgésique d'action centrale mais n'ayant aucun effet sur les récepteurs opiacés et donc considéré comme un analgésique central non opioïde. Sa catégorisation au sein des paliers OMS n'est pas clairement établie (considéré comme palier I ou II ou dans une catégorie à part entière d'antalgique central non opioïde) (29). Il ne sera pas traité dans cette thèse.

Cette stratégie thérapeutique est complétée par des règles générales de prescription concernant les APII (5)(7)(28)(30) :

- Un antalgique périphérique de palier I peut être maintenu en co-prescription avec un antalgique central de palier II ou III.
- Privilégier en première intention la voie orale.
- Rechercher la posologie minimale efficace (débuter à faible posologie) et administration des doses à intervalle régulier.
- Durée de prescription la plus courte possible.
- Réévaluation régulière et rapprochée de l'efficacité du traitement et de la diminution de l'intensité douloureuse.
- Prise en compte des comorbidités, du terrain et du mode de vie du patient.
- Instauration du traitement après informations données au patient sur les objectifs thérapeutiques, les conditions du traitement et ses EI potentiels (31).
- Les risques liés à l'usage des opioïdes doivent être pris en compte : survenue d'EI, iatrogénie, possibilité d'induire une dépendance physique et/ou psychique.
- Réévaluation ou arrêt du traitement en cas de survenue d'EI.
- Traitement préventif des EI potentiels selon le terrain (laxatifs recommandés chez la personne âgée en vue de prévenir une constipation).
- Possibilité de thérapeutiques dites « co-antalgiques » à tous les paliers en cas d'inefficacité du traitement antalgique seul. Thérapeutiques co-antalgiques médicamenteuses (antidépresseurs, corticothérapie, topiques etc.), physiques (kinésithérapie balnéothérapie etc.) ou psychologiques (psychothérapie etc.).
- La stratégie d'utilisation des antalgiques par palier ne s'applique pas à tous les syndromes douloureux. Certains syndromes douloureux chroniques sont peu sensibles aux opioïdes et ceux-ci ne doivent pas être utilisés si le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement établi. En cas de doute sur l'indication, il faut solliciter un avis spécialisé auprès d'un praticien d'une structure de prise en charge de la douleur (28).
- Au terme d'une période test, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation d'un antalgique opioïde est considéré comme favorable si l'effet antalgique est jugé significatif et les EI mineurs.

## 4. LES ANTALGIQUES DE PALIER II EN FRANCE

### 4.1. Définition

Les opiacés sont à l'origine des substances dérivées de l'opium (fleur du pavot). On utilise le terme « opioïde » pour définir toute substance se liant à un récepteur des opiacés. Un opioïde, qu'il soit endogène ou exogène, peut être un agoniste entier (pur), partiel ou un antagoniste des récepteurs aux opiacés, qu'il soit naturel ou de synthèse. Les antalgiques opioïdes sont des antalgiques d'action essentiellement centrale (20)(32).

Les APII sont dits « opioïdes faibles » car leur métabolite actif se lie aux récepteurs opioïdes essentiellement de type  $\mu$  (mu) mais avec une affinité nettement plus faible que celle de la morphine. Ils ont donc une action centrale de type opioïde faible et sont jugés d'efficacité intermédiaire, placés entre les antalgiques périphériques de palier I et les antalgiques opioïdes forts de palier III. Ils induisent de ce fait des EI similaires aux opioïdes forts (principalement par liaison aux récepteurs  $\mu$ ) mais d'intensité plus faible dose-dépendante (30)(33).

Les APII sont ainsi indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs par excès de nociception, d'intensité modérée à sévère, et/ou après échec d'un traitement par antalgique de palier I (5)(7). Les molécules commercialisées en France et regroupées au sein de cette catégorie sont la **codéine** associée à un antalgique périphérique (paracétamol, ibuprofène) ; la **dihydrocodéine** ; le **tramadol** seul ou associé au paracétamol ; et la **poudre d'opium** associée au paracétamol +/- caféine (7).

### 4.2. Codéine

La **codéine** est utilisée en France depuis 1832, date où elle a été isolée pour la première fois à partir du pavot (alcaloïde de l'opium) par le chimiste français Pierre Jean Robriquet. Elle est utilisée pour ses propriétés antalgiques mais également antitussives. C'est un dérivé semi-synthétique de la morphine, agoniste pur. Son effet analgésique est 5 à 10 fois plus faible que la morphine. En moyenne à dose équianalgésique, 10 mg de morphine est égal à 60 mg de codéine (coefficient de conversion 1/6)(34).

Par voie orale, son absorption digestive est rapide. Elle a un délai d'action de 30 à 60 min et une durée d'efficacité de 4H (demi-vie de 2,5 à 3,5 H). Sa biodisponibilité après



administration orale est d'environ 60%. L'élimination de la codéine et ses métabolites se produit quasi intégralement par voie rénale (90%) (35).

La codéine doit son effet analgésique à sa déméthylation hépatique par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) qui la transforme pour 10% en morphine. 90% de la codéine est transformée en norcodéine, inactive, par le cytochrome P450 3A4 (30)(33)(34)(35). Le CYP2D6 est soumis au polymorphisme génétique, à l'origine de l'efficacité variable de la codéine. Ce sujet sera développé dans la Partie II chapitre 1. « Pharmacologie des opioïdes faibles et variabilité interindividuelle ».

La codéine est commercialisée en France essentiellement en association et sous divers dosages. Elle est le plus souvent associée au paracétamol. Les dosages de paracétamol varient de 300 à 600 mg (essentiellement présent sous 500 mg) et de 20 à 50 mg de codéine (essentiellement présente sous 30 mg). La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés toutes les 6H (sauf pour l'association 600mg/50 mg qui est de 1 comprimé / 6H). Une spécialité est commercialisée en association à l'ibuprofène (ANTARENE CODEINE® 200/30 mg et 400/60 mg ibuprofène/codéine).

Les principaux EI de la codéine sont comparables à ceux des opioïdes et seront développés dans le chapitre suivant. Aux doses supra thérapeutiques et/ou en cas d'utilisation prolongée, il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal (7)(35).

Les EI des opioïdes faibles seront détaillés plus précisément au chapitre 5. « Effets indésirables des opiacés » et dans la Partie II aux chapitres 2. et 3.

La codéine est contre indiquée en cas d'hypersensibilité à la codéine, d'asthme, d'insuffisance respiratoire quel que soit le stade, d'insuffisance hépatocellulaire sévère et au cours de l'allaitement. Chez le sujet âgé, il est recommandé de diviser la dose par deux. Son association est contre-indiquée avec les agonistes-antagonistes morphiniques (blocage compétitif des récepteurs majorant le risque de syndrome de sevrage) et déconseillée avec les autres analgésiques morphiniques agonistes et l'alcool (majoration effets sédatifs) (36).

### **4.3. Dihydrocodéine**

Il s'agit d'un analogue semi synthétique de la codéine utilisé depuis 1911. La structure moléculaire de la dihydrocodéine diffère de celle de la codéine que par la saturation de la liaison 7,8. Son activité analgésique est trois fois plus faible que celle de la morphine (mais deux fois plus importante que celle de la codéine). En moyenne à dose équianalgésique, 20 mg de morphine est égal à 60 mg de dihydrocodéine (coefficient de conversion 1/3) et 120 mg de codéine (35)(34). Son pic d'action est atteint en 2H, sa durée d'efficacité est de 10H. La biodisponibilité par voie orale est limitée, de l'ordre de 30%. L'élimination des métabolites est rénale.

La dihydrocodéine est transformée en dihydromorphine par l'intermédiaire du CYP2D6 (déméthylation hépatique), ainsi qu'en d'autres produits inactifs. Cependant la molécule mère conserve une activité analgésique opioïde en elle-même, avec une affinité moins importante envers les récepteurs opioïdes.

Elle est commercialisée en France sous une forme galénique unique de 60 mg à libération prolongée par voie orale, permettant une administration biquotienne (Dicodin® LP 60 mg).

Les EI sont les mêmes que ceux de la codéine. Ses contre-indications sont les mêmes que celles de la codéine, avec en plus une contre-indication à son association avec les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) dans un intervalle de 15 jours (35).

### **4.4. Tramadol**

C'est un analgésique opioïde central synthétique commercialisé en France depuis 1997 et possédant une double action (34)(37):

- Une action opioïde agoniste pure par liaison aux récepteurs  $\mu$  (avec une affinité plus faible que celle de la morphine le classant dans la catégorie des opioïdes faibles).
- Une action monoaminergique centrale par inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline (mécanisme impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale).

Son effet analgésique est 5 à 6 fois plus faible que celui de la morphine. En moyenne à dose équianalgésique, 10 mg de morphine est égal à 50 mg de tramadol (coefficient de conversion 1/5). Il existe sous différentes formes galéniques : forme injectable, forme orale à

libération immédiate (LI) et à libération prolongé (LP). Son pic d'action est atteint en 1H pour la forme injectable, 2H pour la forme LI et 5H pour la forme LP. Sa demi-vie d'élimination est de 5 à 7H et sa biodisponibilité de 70 à 90%. Son élimination est à 95% rénale (37).

Comme pour la codéine, l'effet analgésique du tramadol repose sur sa transformation hépatique sous l'action du CYP2D6. Celui-ci par une action de déméthylation va transformer le tramadol en son **métabolite actif M1** (O-déméthyl tramadol) qui présente une affinité pour les récepteurs  $\mu$  nettement plus forte que celle de la molécule mère (300 fois plus importante) et va exercer l'activité analgésique de type opioïde.

Le tramadol diffère cependant de la codéine par son activité complémentaire monoaminergique (inhibition de recapture de la noradrénaline et sérotonine) conservée par la molécule mère. Ainsi il exerce une deuxième action antalgique indépendante du CYP2D6 (et donc de son polymorphisme génétique) par l'activation des voies monoaminergiques descendantes impliquées dans le contrôle inhibiteur descendant d'origine central (*cf. 2.3. Les mécanismes de contrôle de la douleur*)(34)(37).

En France, le tramadol est commercialisé sous plusieurs formes orales avec différents dosages :

- Une forme **LI** dosée à 50 et 100 mg, avec une posologie de 50 à 100 mg toutes les 4 à 6H sans dépasser 400 mg/24H.
- Une forme **LP** dosée à 50, 100, 150, 200 et 300 mg. La posologie habituelle est de 50 à 200 mg toutes les 12H sans dépasser 400 mg/24H (sauf une présentation en dose unique/24 de 100 à 400 mg LP).
- Une forme **en association fixe au paracétamol**, dosée à 37,5/325 mg tramadol/paracétamol. La posologie est de 1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6H, sans dépasser 8 cp/24H (soit 300 mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol/24H).

Les principaux EI du tramadol sont ceux des opiacés. Aux doses supra thérapeutiques et/ou en cas d'utilisation prolongée, il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal.

De par son action monoaminergique, le tramadol **abaisse le seuil épileptogène** (risque de convulsions majoré chez les patients épileptiques et/ou en interaction avec d'autres thérapeutiques abaissant le seuil épileptogène) (34)(37). Il expose également au risque de **syndrome sérotoninergique** en cas de surdosage ou d'association à un autre médicament sérotoninergique (IMAO notamment) (38).

Enfin, plusieurs cas d'**hyponatrémie** et d'**hypoglycémie** ont été rapportés sous tramadol lors d'études franco-canadiennes fin 2014, et dont le mécanisme n'est pas connu (39)(40).

Les contre-indications du tramadol sont les mêmes que celles de la codéine. Il existe en plus des contre-indications en cas d'épilepsie non contrôlée, d'insuffisance respiratoire sévère, d'intoxication aiguë ou surdosage avec des produits déprimeurs du système nerveux central. Son association est contre indiquée avec les IMAO, les agonistes-antagonistes morphiniques et déconseillée avec les agonistes morphiniques et l'alcool (35).

#### **4.5. Poudre d'opium**

Elle est commercialisée en France comme antalgique opioïde faible sous forme d'associations fixes depuis 1999 :

- Une association gélule composée de Paracétamol 300 mg – Caféine 30 mg – Poudre d'opium 10 mg (Lamaline® gélule) titrée à 10% en morphine soit 1 mg de morphine.
- Une association suppositoire composée de Paracétamol 500 mg – Caféine 50 mg – Extrait sec d'opium 15 mg (Lamaline® suppo) titrée à 20% en morphine soit 3 mg de morphine.
- Une association gélule composée de Paracétamol 500 mg – Poudre d'opium 25 mg (Izalgi® 500/25 gélule) titrée à 10% en morphine soit 2,5 mg de morphine.

Il s'agit d'analgésiques opioïdes faibles agonistes purs agissant par divers composés alcaloïdes contenus dans la poudre d'opium : principalement la morphine (titrée à 10% ou 20%) mais aussi la codéine, noscapine, papavérine ou thébaïne présents en concentration variable. Son effet analgésique est 10 fois plus faible que celui de la morphine, par liaison aux récepteurs opioïdes  $\mu$  et par action analgésique périphérique (via le paracétamol et la caféine, co-antalgique et psychostimulant) (35)(41).

La posologie est de 1 à 2 gélules par prise, sans dépasser 10 gélules par jour pour la spécialité Lamaline® gélule et de 1 gélule toutes les 4 à 6H pour la spécialité Izalgi®. La posologie est de 1 suppositoire 2 à 3 fois par jour sans dépasser 6 suppositoires par jour pour la spécialité Lamaline® suppo.

Les EI sont ceux des opioïdes. Il existe une possibilité d'excitations, de palpitations et d'insomnies dues à la caféine ; de dépendance et de syndrome de sevrage en cas d'utilisation prolongée et/ou à fortes doses. Les contre-indications sont les mêmes que celles de la codéine (35).

## 5. LES EFFETS INDESIRABLES DES OPIACES

Nous l'avons vu précédemment, l'effet analgésique des opiacés est due à l'activation des récepteurs opioïdes  $\mu$  par liaison à ces récepteurs. Mais l'activation de ces récepteurs est également responsable de la manifestation de divers événements indésirables, par leur localisation diffuse au sein du système nerveux central et des autres tissus de l'organisme. Tous les opiacés agonistes purs, qu'ils soient de type opioïdes faibles ou opioïdes forts, entraînent les mêmes EI liés à l'activation des récepteurs  $\mu$ . On observe cependant des variations dans la manifestation et l'intensité de ces différents événements suivant les molécules utilisées, en fonction de leur degré d'affinité pour ces récepteurs et les dosages utilisés. Les EI des opiacés observés sont les suivants (30)(34)(42)(43)(44) :

- Troubles digestifs

Ils sont extrêmement fréquents. On observe des **nausées et vomissements**, surtout présents à l'instauration du traitement et qui s'estompent généralement après quelques jours. Ils sont liés à la stimulation de l'aéra postrema et possiblement une action au niveau vestibulo-cochléaire, ainsi qu'à un ralentissement de la vidange gastrique. Il existe également une diminution du tonus des fibres longitudinales des muscles lisses entraînant une diminution du péristaltisme, associée à une augmentation du tonus des fibres circulaires entraînant une augmentation de la contraction du pylore, du sphincter d'Oddi et du sphincter anal. Les opiacés provoquent également une diminution des sécrétions biliaires, pancréatiques et intestinales avec une augmentation de l'absorption de l'eau et des électrolytes. C'est pourquoi on observe un **ralentissement de la vidange gastrique**, un **ralentissement du transit** et une **constipation**. La constipation est très fréquente et persiste toute la durée du traitement, nécessitant de suivre des règles hygiéno-diététiques et souvent un traitement laxatif.

- Dépression respiratoire

Elle est rare quand la posologie est ajustée à l'intensité de la douleur avec une augmentation progressive des doses. Elle peut survenir en cas de surdosage ou d'intoxication aiguë. L'activation des récepteurs  $\mu_2$  provoque une réduction de la sensibilité des centres respiratoires à l'augmentation de la capnie et entraîne une diminution de la fréquence respiratoire, une hypoventilation puis une hypoxie cérébrale et un coma. Les opiacés ont également une propriété **antitussive** (utilisée notamment dans les sirops antitussifs codéinés) par action sur la medulla oblongata du bulbe rachidien.

Ils peuvent induire un bronchospasme par action histamino-libératrice. En revanche ils diminuent les sécrétions bronchiques par action anticholinergique.

- Rétention urinaire et dysurie

Plus fréquent chez le sujet âgé et en cas d'adénome prostatique, en début de traitement, avec une augmentation du tonus du sphincter vésical et par action anticholinergique.

- Sécheresse buccale

- Myosis

Signe d'imprégnation opioïde par action sur les récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$

- Effets indésirables centraux

Une **sédation** et des **sensations vertigineuses** sont fréquentes en début de traitement ou lors de l'augmentation de la posologie et diminuent en quelques jours. Il peut persister en revanche un ralentissement cognitif. La **somnolence** est un des signes précurseurs d'un surdosage et d'un risque majoré de dépression respiratoire, imposant une diminution de la posologie et une surveillance rapprochée. Chez le sujet âgé, un **syndrome confusionnel et/ou des hallucinations** peuvent survenir nécessitant une réduction voir un arrêt du traitement. Les opiacés induisent également des **dysphories** (récepteur  $\delta$  et  $\kappa$  au niveau du système limbique), avec des sensations d'euphorie et de bien-être ou au contraire un état anxieux, de stress, avec des cauchemars.

- Effets cardio-vasculaire

L'action des opioïdes peut entraîner une **hypotension orthostatique** et une **bradycardie**, notamment en cas de surdosage

- Prurit

Par action histamino-libératrice

- Hypersudation

- Augmentation de la pression intracrânienne

- Action neuroendocrine

Par stimulation des récepteurs de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou gonadique, il est observé une diminution de la sécrétion de GnRH, LH, FSH, et des hormones gonadiques ; une augmentation du taux de prolactine, d'ACTH et de cortisol.

- Dépendance et syndrome de sevrage

La dépendance aux opiacés peut être physique ou psychique, avec un risque majoré lors des traitements prolongés à posologie élevée. La **dépendance physique** est un phénomène pharmacologique avec pour expression clinique la survenue d'un **syndrome de sevrage** (associant anxiété, irritabilité, insomnies, suées, frissons, crises algiques

diffuses, douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, anorexie et tachycardie entres autres). La prévention de ce syndrome impose la réduction très progressive des doses lorsque l'arrêt du traitement est envisagé, ainsi qu'une contre-indication à l'administration simultanée d'un traitement antagoniste morphinique. La **dépendance psychique ou addiction** est liée à un comportement pathologique comprenant un désir irréprensible de consommer le produit avec une perte de contrôle dans l'utilisation de la substance. Les pensées et les actes sont alors tournés vers l'obtention du produit, au détriment des autres activités (45). La probabilité de développer une addiction est plutôt faible aux doses employées dans le traitement de la douleur, mais ce risque reste présent et impose de tenir compte des antécédents de conduite addictive lors de la prescription d'opiacés.

- Tolérance (ou accoutumance)

Il s'agit de la diminution des effets pharmacologiques des opiacées ou la nécessité d'augmenter les doses afin de maintenir leurs effets. Elle se développe lors de l'utilisation prolongée de la substance. La tolérance est bénéfique lorsqu'elle implique la diminution des effets indésirables des opiacés. En revanche elle devient plus gênante lorsqu'elle entraîne une diminution de l'analgésie.

- Myoclonies

Elles sont rares, survenant lors d'un surdosage, par accumulation de métabolites glucurono-conjugués suite au passage hépatique des opiacés (principalement morphine et ses dérivés) par voie orale et en cas d'insuffisance rénale associée.

- Hyperalgésie

Il s'agit d'une réaction paradoxale induite par les opiacés. Par activation des récepteurs  $\mu$ , les systèmes inhibiteurs mais également facilitateurs de la nociception vont être activés (46). C'est par libération d'une enzyme protéine kinase en post synaptique suite à l'activation des récepteurs  $\mu$  que va être phosphorylé un récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Ce récepteur une fois activé va participer à la transmission d'un message nociceptif par les voies afférentes nociceptives, induisant une plus grande sensibilité à la douleur et aux stimulations non douloureuses (allodynie).

## **6. PARTICULARITE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGEE**

### **6.1. Epidémiologie**

La prévalence de la douleur chez la personne âgée est très importante et représente un motif de consultation en médecine générale de plus en plus fréquent. Une étude finlandaise réalisée auprès de 5646 patients en médecine générale identifiait 40% des consultations comme comprenant un motif en rapport avec la douleur. Ce résultat s'élevait à 65% chez la population de plus de 65 ans (47). Cette prévalence est en constante augmentation en lien avec le vieillissement de la population et représente un véritable enjeu de santé publique.

Les chiffres rapportés dans les études de cohortes présentés en 2005 par la Société Française de Gériatrie et Gérologie (SFGG) en collaboration avec la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur (SFETD) reflètent bien l'importance de cette pathologie au sein de cette population. Parmi les personnes âgées de plus de 65ans, 65 à 86 % estimaient ressentir au moins une douleur par an, 45 à 59% des douleurs multiples et entre 25 et 50% des douleurs sévères (1). Le risque de douleur chronique s'accroît avec l'âge avec un risque 4 fois plus élevé après 65 ans et concerne 30 à 40% de cette population (1). La prévalence de la douleur chronique est estimée à 50% chez les personnes âgées vivant à domicile, entre 49 et 83% chez celles vivant en institution et à 80% chez celles en fin de vie. Les personnes âgées estimaient pour 40% d'entre elles que la douleur avait une répercussion considérable sur leur qualité de vie (48).

Une étude épidémiologique française réalisée en 2013 révèle que 53% des patients âgés de 65 à 85 ans signalaient avoir présenté une douleur modérée dans le mois précédent l'étude et 18% une douleur sévère. Chez les patients de plus de 85 ans, 29 % rapportaient une douleur sévère dans le mois précédent l'étude soit près du double comparé aux 65-85 ans, avec cependant une baisse de la prévalence de la douleur générale après 85 ans (49).

Ces chiffres permettent bien de se rendre compte de la majoration du phénomène douloureux avec le vieillissement. La douleur devient plus fréquente, plus intense et se chronicise. Ces observations rapportent également une répercussion de la douleur sur la qualité de vie des patients, d'où l'importance d'une prise en charge précoce et efficace par le médecin en vue de prévenir une perte d'autonomie chez ces patients fragiles.



## **6.2. Changements neurophysiologiques de la douleur liés à l'âge**

Avec l'âge, on observe au niveau du système nerveux central et périphérique des altérations de la structure et des systèmes neurochimiques, notamment une dégradation des systèmes opioïdes et sérotoninergiques. Il en résulte une modification avec l'âge de la transmission du message nociceptif et également des systèmes inhibiteurs, altérant la perception et l'expression de la douleur (50)(51).

Au niveau du **système nerveux périphérique**, on observe avec le vieillissement une diminution progressive de la myéline, un ralentissement de la vitesse de conduction, une atrophie axonale et une augmentation des fibres présentant des signes de dégénération. Il existe un vieillissement différentiel entre les fibres A $\delta$  et C. Les fibres A $\delta$  sont plus altérées avec le temps que les C, véhiculant une douleur plus sourde, plus lente et moins précise, modifiant ainsi la qualité de la perception nociceptive et son intensité (52). Il a ainsi été mis en évidence chez les patients âgés un seuil de perception nociceptive augmenté avec une sensibilité moindre aux douleurs de faibles intensités. Il existe une diminution des qualités discriminatives de la douleur, notamment une difficulté à identifier précisément les localisations douloureuses (50).

Au niveau du **système nerveux central**, on observe des changements structuraux et neurochimiques semblables, avec des pertes de myéline au niveau de la corne dorsale, des lésions dégénératives et une diminution des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques. Ces neurones intervenant dans le système inhibiteur descendant, leur diminution peut être à l'origine d'une majoration ou d'une pérennisation d'une sensation algique chez le sujet âgé (51). Des dégradations dans la qualité et le renouvellement des différents neurotransmetteurs impliqués dans les voies de transmissions nociceptives est également présent avec le vieillissement. Ceci pourrait être secondaire à des déficits d'apport en substrats essentiels à ces neurotransmetteurs. Il existe également une perte de neurones et de connexions dendritiques au sein des centres supérieurs de traitement du message nociceptif, en particulier au niveau du cortex cérébral (atrophie cortico-sous corticale). Il pourrait en résulter une altération du traitement de l'information douloureuse avec une modification des régions encéphaliques activées lors d'une stimulation nociceptive mise en évidence à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) en 2009 (53).

La densité des **récepteurs opioïdes** diminue au niveau encéphalique mais pas au niveau de la moelle épinière. Cependant certaines expérimentations révèlent que ces récepteurs persistants seraient plus sensibles et présenteraient une plus grande affinité pour leurs ligands (50). Ainsi un traitement opiacé à doses plus faibles peut amener la personne âgée à être plus rapidement soulagée qu'une personne jeune.

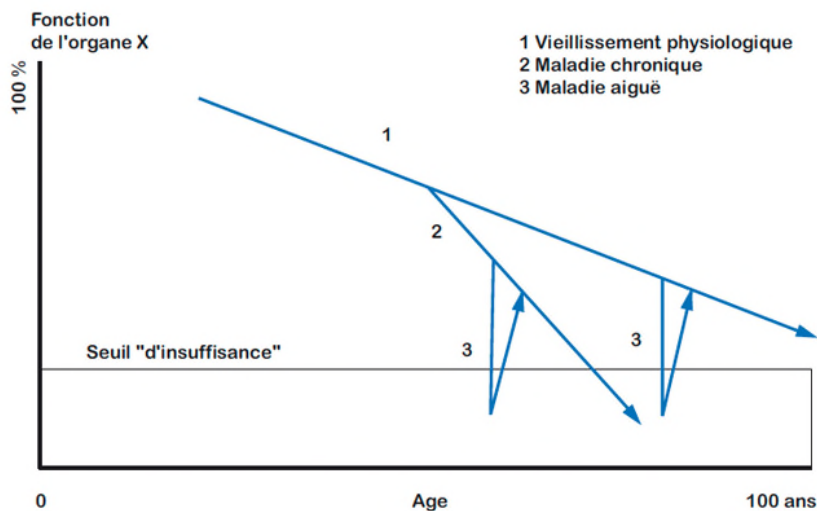
Chez les patients atteints de **démence**, les modifications neurophysiologiques de la nociception ne sont pas clairement établies. Il semble qu'une dégradation sélective des aspects cognitivo-émotionnels de la douleur soient plus atteints, rendant ces sujets moins tolérants à la douleur bien que le seuil de la douleur à proprement parlé ne semble pas être modifié (50). Les études par IRM lors de stimulations nociceptives chez ces patients révèlent cependant des activations centrales significativement plus importantes comparées aux sujets sains. Il en est de même pour les régions impliquées dans la composante cognitive et affective rattachée à la douleur (mise en évidence d'une activation marquée des régions pré-frontal dorsolatéral, cortex cingulaire moyen et l'insula) (53).

Toutes ces modifications physiologiques liées au vieillissement dans la perception de la douleur permettent de mieux comprendre l'altération du système nociceptif chez ces patients. Le sujet âgé va ainsi présenter des douleurs plus sourdes, mal localisées, avec un niveau de tolérance abaissé pour des douleurs de forte intensité. Mais les données physiologiques ne suffisent pas à expliquer la modification de la sensation douloureuse chez la personne âgée. Il est nécessaire pour cela de prendre en compte également l'aspect émotionnel, comportemental et cognitif particulier de cette population.

### **6.3. Spécificités de la douleur chez la personne âgée**

Longtemps banalisée chez le sujet âgé, considérée comme habituelle, la douleur fait désormais l'objet d'une attention particulière et sa prise en charge adéquate est devenue une priorité. Un plan d'amélioration dans la prise en charge de la douleur chez la personne âgée a été mis en place par le gouvernement en 2006 (54). Ce plan a pour but d'améliorer la formation initiale et continue du personnel soignant pour l'évaluation et la prise en charge de la douleur au sein de cette population particulière. Il propose également d'améliorer les filières spécialisées pour la prise en charge de la douleur notamment chronique.

Nous l'avons vu, la prévalence de la douleur augmente avec l'âge notamment la douleur chronique. Les sujets âgés sont confrontés à une accumulation de pathologies bio-médicales mais aussi à des difficultés psycho-sociales. Le phénomène douloureux, qu'il soit aigu ou chronique, peut entraîner une rupture dans l'équilibre de vie fragile de la personne âgée avec une diminution des capacités fonctionnelles voir une franche altération de l'autonomie et de l'état de santé. Ainsi, la douleur peut être à l'origine du phénomène en cascade d'affections au cours du vieillissement sur le modèle de Bouchon (55).



« Le modèle 1+2+3 » du vieillissement de J. P. Bouchon

Une douleur chronique considérée comme une pathologie à part entière peut accélérer la déficience d'un organe au cours du vieillissement physiologique, pouvant elle-même être accélérée par un épisode de douleur aiguë et atteindre le seuil d'insuffisance.

Les spécificités de la douleur chez la personne âgée peuvent schématiquement être catégorisées sous 2 ordres : d'une part physique et d'autre part psychologique.

- Les spécificités physiques de la douleur chez le sujet âgé :

Nous l'avons vu précédemment, le système neuro-physiologique est modifié au cours du vieillissement, entraînant une altération dans la qualité de perception du message nociceptif ainsi qu'une modification du seuil et de la tolérance à la douleur. Sur le plan physique, la douleur aiguë comme phénomène physiologique d'alerte entraîne l'activation du système sympathique avec une augmentation du taux d'adrénaline, cortisol ou vasopressine liés au stress. Il peut en résulter une décompensation d'une insuffisance cardiaque par augmentation

du débit cardiaque ou la survenue d'un trouble du rythme cardiaque par exemple. Ces modifications hormonales provoquent l'accélération du catabolisme pouvant être à l'origine d'une asthénie, anorexie, dénutrition, retard de cicatrisation et d'une sensibilité accrue aux infections. Il existe également suite à ce phénomène une fonte musculaire avec une baisse de l'autonomie et une altération possible de la marche (56). Une douleur aiguë peut également être à l'origine d'un syndrome confusionnel chez le sujet âgé, de troubles du sommeil, d'une baisse de la vigilance et de l'attention.

Tous ces phénomènes majorent le risque de chute chez le sujet âgé douloureux, avec un risque relatif évalué à 1,42 dans une étude australienne menée sur 3500 patients de plus de 50 ans présentant une douleur modérée à sévère (1)(57).

Les origines nociceptives changent également avec l'âge : la migraine et les céphalées diminuent de même que les lombalgies et sciatalgies isolées. Les douleurs rhumatismales et les arthralgies se majorent (d'origine arthrosique, microcristalline, ou inflammatoire). On observe une très forte augmentation dans cette population des douleurs neurologiques (zona, polynévrites). Des douleurs mixtes, notamment néoplasiques ont également une plus forte prévalence de même que les douleurs d'origine vasculaire (ulcères chroniques). Enfin, l'ostéoporose et les fractures ostéoporotiques (col fémoral, poignet, vertébrale) sont sources de douleurs aiguës de même que les douleurs post opératoires (1).

La prévalence de la douleur chronique augmente également avec l'âge. Il s'agit alors d'un syndrome plus complexe et devant être considéré comme une pathologie à part entière. Le sujet âgé polypathologique peut présenter différentes sources de douleurs physiques participant à cette chronicisation (douleur arthrosique chronique, néoplasique et neurologique par exemple) entretenues et/ou majorées par une origine psychiatrique (anxiété, dépression). Ces pathologies psychiatriques peuvent aussi bien être la cause que la conséquence d'une douleur chronique. La prise en charge et le soulagement d'une douleur chronique est alors plus difficile. Il existe souvent une résistance aux thérapeutiques antalgiques habituelles et une multiplication des actes. Une intervention multidisciplinaire (spécialistes de la douleur, neurologues, rhumatologues, psychiatres etc.) est souvent recommandée avec une prise en charge globale psycho-sociale (1)(56).

- Les spécificités psychologiques de la douleur chez le sujet âgé

Si les influences psychologiques participent à l'expérience globale de la douleur, les différences liées à l'âge semblent dépendre de l'intensité du symptôme algique (50). Un symptôme algique minime ou transitoire sera susceptible d'être attribué au processus normal de vieillissement, d'être banalisé et mieux accepté. Ceci diminue l'importance d'une douleur minime, entraînant une baisse de la vigilance à la fonction initiale du message algique comme signal d'alarme et de protection. Cependant en cas de douleur persistante ou sévères, ces différences liées à l'âge en matière d'accommodations tendent à disparaître (58).

La personne âgée est chargée d'une histoire et des diverses expériences de sa vie. Le décodage de la plainte douloureuse est rendu plus complexe par les différentes modulations liées aux expériences antérieures et aux interprétations variées de la sensation algique. L'appréciation des conséquences de la douleur sur la qualité de vie et les capacités fonctionnelles est primordiale chez le sujet âgé. Le vieillissement visible du corps, les multiples sources algiques organiques, les modifications du statut social, financier ou encore des capacités fonctionnelles vont entraîner des changements majeurs de l'image de soi et de la sensation douloureuse (50).

On observe avec l'âge un phénomène de **chronicisation de la sensation douloureuse**. Outre les origines organiques sous-jacentes, il existe une **origine psychologique et sociale** participant à l'entretien de ce syndrome complexe. La faiblesse du soutien social est un facteur démontré de chronicisation des plaintes algiques de même que la solitude. Un sentiment de solitude est ainsi éprouvé par 30% des patients douloureux chroniques, estimant que leur douleur les empêche de vivre normalement, avec un retentissement sur leur qualité de vie pour près de 40% d'entre eux (59).

L'anxiété a une prévalence 2 fois plus importante chez les patients souffrant de douleur chronique et est associée à une augmentation des plaintes physiques, notamment neuro-végétatives (60).

La dépression est le facteur psychopathologique le plus associé à la douleur chronique avec 25 à 65% des patients souffrant de douleur chronique présentant un épisode dépressif majeur (60). La douleur chronique peut être à l'origine d'un épisode dépressif mais est souvent considéré comme symptôme de cette pathologie. Il est démontré qu'un état dépressif est associé à des plaintes douloureuses plus fréquentes, plus intenses, d'origines diverses, d'une durée plus importante et amenant à des consultations plus nombreuses envers diverses structures et spécialistes qu'en l'absence de ce trouble. Au maximum, une douleur chronique

non soulagée peut faire partie des facteurs de risque de suicide, quand elle est associée à un syndrome dépressif sévère et d'autres pathologies sous-jacentes (61).

Enfin, la douleur peut être assimilée à une demande d'attention adressée aux proches ou aux soignants. Dans certaines situations, la plainte douloureuse répétitive est le seul signe que le sujet âgé déprimé, isolé ou diminué, peut adresser à son entourage pour attirer leur attention. Il s'agit souvent alors d'un appel à l'aide voir une demande de reconnaissance de son existence (61).

Le médecin doit donc tenir compte de l'ensemble des phénomènes bio-psycho-sociaux pour soulager la douleur chronique d'une personne âgée. Une douleur non soulagée par le médecin participe au sentiment de dévalorisation du sujet âgé. Ce dernier garde alors un sentiment d'incompréhension de la part du personnel soignant à sa condition. Ce sentiment amène la personne âgée à ne plus manifester sa douleur (banalisation de la douleur du vieillard et risque de syndrome dépressif) et qui doit être combattue. A l'inverse, ceci peut l'amener à se manifester par des plaintes multiples et incessantes, voir une agitation et une irritabilité pour attirer l'attention de son entourage(3).

#### **6.4. Evaluation de la douleur chez la personne âgée**

**L'auto-évaluation** de la douleur par la personne algique doit toujours être privilégiée lorsque cela est possible. Elle est applicable chez les sujets âgés communicants et dont les capacités sensorielles et cognitives sont intactes. Personne n'est plus à même d'évaluer la douleur que la personne qui souffre. Le sujet va ainsi pouvoir décrire au soignant l'intensité de la douleur ressentie, mais aussi sa localisation, ses caractéristiques, son retentissement et surtout son évolution afin de juger de l'efficacité de la thérapeutique instaurée (3)(17)(62).

Les échelles unidimensionnelles sont à privilégier pour évaluer une douleur aiguë ainsi que pour le suivi de l'évolution de la douleur sous traitement : EVA, EVS ou EVN. C'est la **variation d'intensité de la douleur** au cours du temps évaluée par ces échelles qui va apporter une information précieuse au soignant, plus que la valeur absolue de ces échelles qui n'est pas toujours significative (62).

Pour une douleur chronique ou complexe, les échelles multidimensionnelles peuvent être utiles : Questionnaire MPQ (McGill Pain Questionnaire), Questionnaire Douleur de Saint Antoine (QDSA), échelle HADS (Hospital Anxiety and Depressive Scale) (*cf. 3.2 Evaluer l'intensité de la douleur*).

Chez le sujet âgé **non communicant**, l'évaluation de la douleur est plus difficile. Certains patients ne peuvent exprimer la douleur ressentie en raison de troubles de la communication, suite à un AVC ou par l'évolution d'un syndrome démentiel avec un trouble des fonctions supérieures par exemple. Les échelles d'auto-évaluation sont alors plus difficilement utilisables et ce sont les grilles **d'hétéro-évaluation** que le soignant va pouvoir utiliser dans ces conditions (1)(4)(48).

La présence d'une douleur peut se manifester sous différents aspects comportementaux devant alerter le soignant (62): une modification des expressions du visage avec un faciès douloureux, une rupture dans les habitudes alimentaires voire une anorexie et un amaigrissement, un syndrome confusionnel, une agitation, une agressivité, des troubles du sommeil, un syndrome dépressif ou encore une négligence d'une partie corporelle secondaire à une sensation douloureuse de cette région avec une résistance aux soins. La présence d'une douleur peut être confirmée à posteriori après instauration d'une thérapeutique antalgique efficace, avec une amélioration observée de ces différents troubles.

Les **grilles d'hétéro-évaluation** sont des outils élaborés depuis les années 1990 par les équipes de soins pour pallier les difficultés de dépistage de la douleur chez ces sujets ayant des troubles de la communication. Ces échelles sont basées sur l'observation comportementale du patient par le soignant. Elles sont validées pour estimer la présence et l'intensité d'une douleur mais nécessitent le plus souvent une formation préalable car la cotation ne doit pas refléter l'interprétation du soignant. Elles restent cependant moins précises et fiables que l'auto-évaluation par le patient de sa douleur.

Il existe plus d'une vingtaine d'évaluations comportementales de la douleur adaptées aux patients atteints de démence. La plupart de ces échelles en langue anglaise ont montré des qualités psychométriques au mieux modestes d'après une méta-analyse de 2014 (63).

Trois échelles sont retenues et applicables dans la langue française : DOLUPLUS-2, ALGOPLUS et ECPA(1)(4).

➤ **DOLOPLUS-2**

Cette échelle comporte 10 items répartis en 3 sous-groupes : 5 items somatiques, 2 items psychomoteurs et 3 items psychosociaux. Chaque item est coté de 0 à 3. Un score supérieur ou égal à 5/30 signal une douleur (ANNEXE 2).

➤ **ECPA (Echelle Comportementale pour Personne Agée)**

Elle repose sur 2 temps d'observation : la première partie se réalise 5 minutes avant les soins et la deuxième partie pendant les soins. Cette échelle comporte 8 items avec une cotation de 0 à 4 pour chaque item. Cette échelle permet également d'évaluer la douleur provoquée par les soins (ANNEXE 3).

➤ **ALGOPLUS**

Il s'agit d'une échelle d'évaluation comportementale de la douleur aiguë rapidement réalisable (moins d'une minute) chez le sujet ayant des troubles de la communication verbale. Elle comporte 5 items, chaque item correspondant à un comportement observé, valant un point. Un score supérieur ou égal à 2/5 signale la présence d'une douleur aiguë (ANNEXE 4).

Ces échelles d'hétéro-évaluations de la douleur présentent plusieurs limites. Hormis l'échelle ALGOPLUS, elles nécessitent un certain temps d'évaluation (en moyenne 5 minutes) et sont difficilement réalisables en ambulatoire. Il est recommandé qu'elles soient réalisées par plusieurs soignants pour un même patient, du fait de la subjectivité et de l'interprétation différente des soignants. Elles nécessitent également une formation et un entraînement à leur application afin d'obtenir des résultats fiables.

Un groupe d'experts internationaux a publié en 2007 des recommandations quant à la stratégie optimale d'évaluation d'un sujet âgé douloureux (64). Il est établi un consensus sur l'importance d'une évaluation couplée, auto et hétéro-évaluation, apportant des résultats plus fiables si l'auto-évaluation est possible. L'EVS et l'EVN sont à privilégier à l'EVA classique. En cas de troubles cognitifs légers à modérés, les 3 échelles d'auto-évaluation sont applicables sans avantages démontrés de l'une sur les autres. Pour l'hétéro-évaluation, c'est l'échelle DOLOPLUS-2 qui semble présenter le meilleur niveau de preuve. Enfin, en cas de doute sur la présence ou l'intensité d'une douleur, le soignant ne doit pas s'en tenir au score des échelles au stricto sensu. Il est recommandé d'effectuer un test thérapeutique par un traitement antalgique adapté. Une amélioration de la douleur ressentie ou une amélioration d'un comportement suspecté comme secondaire à une sensation algique pourra conforter le praticien dans son diagnostic et sa thérapeutique (4).



## **PARTIE II : REVUE DE LA LITTÉRATURE**

Avec à présent un recul de plusieurs années sur l'utilisation des antalgiques opioïdes faibles pour le traitement de la douleur dans la population générale mais plus particulièrement chez la personne âgée, il semble essentiel d'effectuer une revue de la littérature afin de réaliser une évaluation comparative des différentes spécialités disponibles en France en 2016. Leur efficacité comparée à celle des antalgiques de palier I et III est-elle bien établie ? Sont-ils plus efficaces que le paracétamol ou les AINS, sans exposer à autant d'EI que la morphine chez la personne âgée ? Quels sont leurs principaux EI ? Existe-il une grande variabilité interindividuelle en matière d'efficacité et de tolérance selon les différents APII et existe-il un antalgique opioïde faible présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ?

Pour essayer de répondre à ces questions, nous avons réalisé une recherche documentaire sur les études consacrées à l'évaluation des antalgiques opioïdes faibles, disponibles dans la littérature de 1990 à 2015.

Ces évaluations portent sur l'efficacité et la tolérance des différents APII (codéine, tramadol, dihydrocodéine et poudre d'opium), versus placebo ou versus d'autres antalgiques de palier I, II ou III chez l'adulte ou spécifiquement chez la personne âgée (plus de 65 ans dans les études). Selon l'indication thérapeutique des APII (recommandation OMS), cette analyse n'a porté que sur des patients présentant des douleurs modérées à intenses, cancéreuses ou non, et de type nociceptive en excluant les douleurs neurogènes et psychogènes susceptibles d'être améliorées par d'autres thérapeutiques que les antalgiques non spécifiques.

L'évaluation des APII versus ceux de palier III concerne principalement la morphine, antalgique opioïde fort indiqué en première intention pour le traitement des douleurs persistantes intenses ou rebelles, après échec des antalgiques de niveaux plus faibles (recommandations ANSM (65)).

Les guides de pratique clinique, synthèses méthodiques et essais randomisés traitant de ce sujet ont été inclus en priorité, ainsi que certaines études observationnelles. Une recherche documentaire comparative portant sur la variabilité interindividuelle des effets des APII et leurs propriétés pharmacologiques a également été effectuée.

Cette recherche bibliographique a été principalement effectuée en interrogeant la base de données Medline via le moteur de recherche PubMed sur internet. Des synthèses méthodiques d'essais randomisés portant sur l'évaluation des antalgiques opioïdes faibles, disponibles sur les bases de données The Cochrane Library et ScienceDirect, ont été incluses. Des articles cités dans la Revue de Gériatrie ainsi que dans la revue Prescrire ont également été consultés. Les principaux termes Mesh utilisés étaient « Aged, 80 and over » ; « comparative study » ; « opioid therapy » ; « pain » ; « drug tolerance ». Les références bibliographiques ont été enregistrées et citées dans le texte via le logiciel Zotero.

On rappelle que les APII sont indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs par excès de nociception, d'intensité modérées à sévères, et/ou après échec d'un traitement par antalgique de palier I (7)(5). Les molécules commercialisées en France et regroupées au sein de cette catégorie sont la **codéine** associée à un antalgique périphérique (paracétamol, ibuprofène), la **dihydrocodeine**, le **tramadol** seul ou associé au paracétamol et la **poudre d'opium** associée au paracétamol +/- caféine (7). Ils sont dits « opioïdes faibles » car leur métabolite actif se lie aux récepteurs opioïdes essentiellement de type  $\mu$  (mu) mais avec une affinité nettement plus faible que celle de la morphine. Ils ont donc une action centrale opioïde et sont jugés d'efficacité intermédiaire, placés entre les antalgiques périphériques de palier I et les antalgiques opioïdes forts de palier III. Ils induisent ainsi des EI similaires à ceux des opioïdes forts par liaison aux récepteurs  $\mu$  mais d'intensité plus faible et dose-dépendante (30)(33).

## 1. PHARMACOLOGIE DES OPIOIDES FAIBLES ET VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE

Comme nous l'avons décrit précédemment dans le chapitre consacré à la présentation des APII et de leurs propriétés pharmacologiques (*cf. Partie I, chapitre 4. Les antalgiques de palier II en France*), la codéine, dihydrocodéine, et le tramadol ont une activité analgésique peu active sous la forme de leur molécule mère. C'est leur métabolisation hépatique par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) qui va permettre par une action de déméthylation la transformation des molécules mères en leur métabolite actif à activité opioïde (8)(12)(34).

La codéine va ainsi être transformée pour 10% en morphine, qui par liaison aux récepteurs spécifiques opioïdes de type  $\mu$  va exercer l'activité analgésique centrale, mais également être à l'origine des EI des opioïdes selon la localisation de ces récepteurs. L'activité analgésique du tramadol dépend principalement de sa transformation par le CYP2D6 en son métabolite actif M1 (O-déméthyl tramadol) qui présente une forte affinité pour les récepteurs opioïdes  $\mu$ , bien que la molécule mère conserve une action antalgique complémentaire centrale par inhibition de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. C'est la titration en morphine de la poudre d'opium qui va principalement être à l'origine de l'activité analgésique opioïde. Cependant les divers alcaloïdes composant également cette poudre d'opium (codéine, noscapine, papavérine, thébaïne) et présents en concentration variable vont également être pour une partie métabolisés par le CYP2D6 (notamment la codéine).

L'isoenzyme CYP2D6 est soumis à un polymorphisme génétique bien étudié (il existe plus d'une centaine de variantes alléliques identifiées). Ce polymorphisme génétique va être à l'origine de la variabilité de la réponse clinique à ces antalgiques, bien démontrée pour le tramadol et la codéine notamment (12)(66)(67).

Quatre groupes phénotypiques ont ainsi été identifiés :

- Les **métaboliseurs lents** (« poor metabolizer » PM), 5 à 10 % des caucasiens, présentant une déficience enzymatique totale.
- Les **métaboliseurs intermédiaires** (« intermediate metabolizer » IM), 10 à 15% des caucasiens, présentant une activité enzymatique réduite.
- Les **métaboliseurs rapides** ou bons métaboliseurs (« extensive metabolizer » EM), 60 à 70% des caucasiens, présentant une activité enzymatique normale.

- Les **métaboliseurs ultra-rapides** (« ultra-rapid metabolizer » UM), 1 à 10% des caucasiens, présentant une activité enzymatique augmentée.

Les PM sont très peu nombreux dans les autres populations, les IM représentent jusqu'à 50% des asiatiques, les UM sont estimés à 20% au Moyen Orient et peuvent atteindre les 30% dans certaines régions africaines(11)(67).

L'activité absente du CYP2D6 chez les PM conduit à l'absence de formation des métabolites actifs et à la **réduction des effets analgésiques** de ces thérapeutiques. Les données de la littérature rapportées en 2014 montraient qu'après administration de dose standard de codéine et de tramadol chez des volontaires sains et douloureux, un taux plasmatique quasi indétectable des métabolites actifs (morphine et O-déméthyl tramadol M1) était constaté chez les PM alors qu'un taux normal existait chez les EM (identifiés préalablement par génotypage du CYP2D6)(66). Ces données montraient également une analgésie pratiquement absente chez les PM, confirmant que l'activité analgésique opioïde de la codéine et du tramadol repose principalement sur leurs métabolites actifs respectifs. Une incidence moindre des EI connus des opioïdes était observée chez les PM comparé aux EM (11)(66). Ainsi, on peut estimer que 5 à 10% de la population caucasienne ne sera pas ou très peu soulagée lors d'un traitement par codéine ou tramadol.

En revanche chez les UM, des doses usuelles de codéine vont conduire à une transformation plus importante en morphine. Cette catégorie de patient va ainsi être susceptible de présenter une **toxicité et des EI plus importants** aux APII. Plusieurs patients identifiés par la suite comme UM ont présenté une très mauvaise tolérance à la codéine voir des comas et détresses respiratoires par accumulation de morphine aux doses thérapeutiques recommandées (68). De même pour le tramadol, des études montraient chez les UM un taux sérique du métabolite actif M1 plus élevé que chez les EM, associé à des EI plus fréquents (notamment nausées 50% UM vs 9% EM) ainsi qu'un seuil et une tolérance à la douleur augmenté (66). Des détresses respiratoires associées au tramadol chez les UM ont également été rapportées (69).

Bien que ces études n'aient pas été menées spécifiquement chez le sujet âgé, on peut craindre chez cette population les mêmes variabilités cliniques avec les APII pour un statut PM ou UM du CYP2D6. Par extension à la population âgée gériatrique aux nombreuses comorbidités, un statut UM pourrait être à l'origine d'une toxicité importante et d'un fort retentissement sur l'état de santé fragile de ces patients.

Enfin, certains médicaments inhibiteurs du CYP2D6 et fréquemment prescrits chez cette population peuvent être à l'origine d'une diminution d'efficacité antalgique des APII, notamment des médicaments cardiovasculaires comme l'amiodarone, des antidépresseurs comme le citalopram, l'escitalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline, venlafaxine, duloxétine ou encore l'halopéridol un neuroleptique (12).

De récentes recommandations conseillent de rechercher dans les antécédents du patient si celui-ci est connu PM ou UM lors de la prescription de tramadol ou de codéine, afin de prévenir une inefficacité ou à l'inverse un risque de toxicité. A minima, il est conseillé de rechercher des antécédents d'intolérance aux opioïdes faibles ou la survenue d'EI sévères lors d'une prescription antérieure de ces antalgiques (67)(70).

Il n'existe pas à ce jour de génotypage réalisable en routine et il reste malheureusement difficile d'identifier les UM en pratique quotidienne. L'intérêt d'un génotypage ou phénotypage des différents cytochromes, notamment le CYP2D6, à titre préventif réalisé une fois dans la vie du patient est actuellement discuté. Ceci permettrait d'améliorer et d'individualiser les prescriptions d'antalgiques par sélection du principe actif le plus approprié avec une posologie adaptée (70)(71).

## **2. TOLERANCE DES ANTALGIQUES DE PALIER II CHEZ LA PERSONNE AGEE.**

### **2.1. Effets indésirables communs des antalgiques opioïdes**

De nombreuses études ont recensé les EI survenant lors d'un traitement par antalgiques opioïdes. Tous les opioïdes, qu'ils soient faibles ou forts, exposent aux mêmes EI que ceux de la morphine. Ils résultent principalement de l'activation des récepteurs opioïdes de type  $\mu$  suite à la liaison des métabolites actifs à ces récepteurs.

Plusieurs grandes revues systématiques de la littérature ont recensé les principaux EI observés lors de traitements par antalgiques opioïdes (44)(72)(73). Dans une méta-analyse réalisée par Furlan et al. en 2006 et incluant 41 essais randomisés, 6 principaux EI ont été identifiés comme significativement plus fréquents sous opioïdes versus placebo dans la **population générale**: la **constipation** (16 %) les **nausées** (15%), les **vertiges** (8%), la **somnolence** (9%), les **vomissements** (5%) et le **prurit** (6%)(72).

Divers autres EI ont été recensés comme une sensation de bouche sèche, des diarrhées, des douleurs abdominales, des céphalées, une asthénie, des troubles de l'accommodation, des troubles du sommeil, des sueurs, une confusion ; mais ces événements comparés à ceux sous placebo n'étaient pas significatifs (72)(74).

Concernant les événements indésirables survenant chez les personnes **âgées de plus de 65 ans** sous opioïdes et rapportés dans une méta-analyse incluant 16 études observationnelles de 2001 à 2012 effectuée par O'Neil et al, il était identifié un **risque majoré de syndrome confusionnel** chez cette population, en moyenne RR de 2,50 % (IC 95% [1,2 ; 5,2]) (44).

Cependant, il est intéressant de noter qu'une étude de cohorte prospective menée dans 4 hôpitaux de New York en 2003 chez des patients âgés de plus de 65 ans sans troubles cognitifs et traités par antalgiques opioïdes suite à une fracture de hanche, ne montrait pas de lien entre une dose élevée de morphiniques et la survenue d'un syndrome confusionnel. Au contraire, il existait un risque de syndrome confusionnel significativement plus élevé chez les patients signalant une douleur sévère non soulagée (RR 9,0 avec IC 95% [1,8 ; 45,2]) et traités par un dosage en morphine plus faible (75). Une étude prospective plus récente menée entre 2005 et 2009 chez 213 patients de plus de 65 ans atteints de démence versus non déments, ne montrait pas de lien significatif entre syndrome démentiel et risque majoré de syndrome confusionnel sous opioïdes ( $p = 0,33$ ). De plus, la dose d'opioïde utilisée n'était pas prédictive de la survenue d'un syndrome confusionnel dans les 2 groupes (76).

Il a également été montré dans plusieurs études un **risque de chute et de fracture majoré** au sein de la population **de plus de 65 ans** traitée par opioïdes. Une méta-analyse incluant 6 études observationnelles en 2007 (77) concluait à un risque de fracture majoré de 38% (OR 1,38 avec IC 95% [1,15 ; 1,66]). Une large étude de cohorte rétrospective publiée en 2011 incluant plus de 12 000 patients âgés (+ de 65 ans) a comparé le risque de chute et de fracture suite à l'instauration d'un traitement par opioïde versus AINS pour soulager des douleurs d'origine arthrosique (78). Après ajustement des facteurs de confusion, il apparaissait un risque près de **5 fois plus important dans les 2 semaines suivant l'instauration** d'un traitement opioïde comparé à un AINS (HR 4,9 avec IC 95% [3,5 ; 6,9]). Le risque de fracture était identifié comme plus important avec des **doses élevées d'opioïdes** ainsi qu'avec l'utilisation des opioïdes **de courte durée d'action** (HR 5.1 avec IC 95% [3,7 ; 7,1]) plutôt qu'avec ceux de longue durée d'action (HR 2,6 avec IC 95% [1,5 ; 4,4]). Enfin, une autre étude de cohorte rétrospective a comparé le risque de survenue d'EI entre 5 antalgiques opioïdes (codéine, tramadol, hydrocodone, oxycodone, et propoxyphène) chez des patient

âgés (+ de 65 ans) présentant des douleurs non cancéreuses. Après 30 jours de traitement, il existait un risque de fracture réduit sous tramadol comparé aux autres opioïdes (RR 0,21 avec IC 95% [0,16 ; 0,28]) (79).

Un risque bien connu de **dépendance et d'addiction** a été identifié avec tous les traitements antalgiques opioïdes (80)(81). Ce risque semble majoré avec **des doses élevées**, exprimées en équivalent morphinique, et/ou à **une durée prolongée des traitements** par opioïdes dans la **douleur chronique**, recensé dans de nombreuses études épidémiologiques (81)(82). Une méta-analyse effectuée en 2015 par Chou et al identifiait un risque majoré d'addiction, d'overdose et d'accoutumance lors des traitements par opioïdes forts ou faibles prolongés sur **plus de 3 mois** chez l'adulte (82). Une étude américaine de 2010 (Society for the Study of Addiction) menée chez 705 patients présentant une dépendance lors d'un traitement opioïde prolongé a évalué la prévalence et les facteurs de risque de dépendance. La prévalence de la dépendance parmi les patients sous opioïdes depuis plus de 3 mois était estimée à 26% (IC 95% [22,0 ; 29,9]). En revanche **l'âge de plus de 65 ans apparaissait comme un facteur protecteur de l'addiction** à ces antalgiques. Les facteurs de risque de dépendance identifiés comme significatifs étaient l'âge < 65 ans (OR 2,33 p = 0,001), un antécédent de dépendance aux opiacés (OR 3,8 p < 0,001), un syndrome dépressif majeur (OR 1,29 p = 0,022), et un traitement psychotrope concomitant (OR 1,73 p = 0,006) (83).

Les opioïdes en cas de **surdosage** peuvent être à l'origine d'une somnolence, bradycardie et hypotension, myosis serré, ralentissement de la fréquence respiratoire voire dépression respiratoire, coma et décès (*cf. Partie I chapitre 5. Effets indésirables des opiacés*). Il n'existe pas de dosage d'équivalent morphinique reconnu comme seuil limite risquant d'être à l'origine d'un surdosage. Il est conseillé lors de **l'augmentation des doses d'antalgiques opioïdes à des posologies élevées**, une surveillance médicale rapprochée de l'absence de signes cliniques évoquant un surdosage notamment chez le sujet âgé (6).

Deux études de cohortes rétrospectives en 2010 et 2011 ont recensé des cas de surdosages sous antalgiques opioïdes associés à des posologies élevées. La première étude n'incluait qu'un faible échantillon (51 cas de surdosage) avec pour critère de sélection des douleurs chroniques traitées par opioïdes depuis plus de 3 mois ce qui représente un biais de sélection. De plus l'étude ne tient pas compte des comorbidités des patients sélectionnés ce qui représente un biais de confusion (84). Les résultats montraient un **risque de surdosage nettement majoré lors d'une posologie supérieure ou égale à 100 mg/j d'équivalent morphinique** (RR 8,9 avec IC 95% [4,0 ; 19,7]) comparé à une posologie comprise entre 1 et

20 mg/j. La seconde étude de cohorte était de plus haut niveau de preuve avec un échantillon beaucoup plus conséquent (750 cas de surdosages parmi 154 000 patients inclus traités par antalgiques opioïdes) et un ajustement des résultats selon les comorbidités, l'âge, le sexe et les différences ethniques (85). Les résultats étaient similaires avec un risque de surdosage, comparé aux patients sous 1-20 mg d'équivalent morphinique, nettement plus important à une posologie supérieure ou égale à 100 mg/j. Il existait un risque plus important dans les douleurs chroniques (HR ajusté à 7,18 (IC 95% [4,85 ; 10,65])) que dans les douleurs aiguës (HR ajusté à 6,64 (IC 95% [3,31 ; 13,31])). Le taux de décès suite à un surdosage était estimé à 0,04% parmi l'ensemble des patients traités par antalgiques opioïdes. Le risque de décès suite à un surdosage était directement lié à la prescription d'antalgiques opioïdes à des posologies élevées, supérieures à 100 mg/j.

Ces études n'ont pas été menées spécifiquement chez le sujet âgé mais on peut cependant craindre un risque de surdosage majoré dans le traitement des douleurs chroniques par opioïdes sous plus de 100 mg/j d'équivalent morphinique, voire à des posologies inférieures chez cette population particulière et fragile (insuffisance rénale ou respiratoire notamment).

La **dépression respiratoire** fait partie des symptômes liés au surdosage d'un traitement opioïde. La majorité des cas recensés de dépression respiratoire sévère induite par les antalgiques opioïdes sont survenus avec ceux de **palier III** comme l'atteste une large revue de la littérature de 1980 à 2012 (86). Elles sont le plus souvent survenues dans le cas d'une **douleur chronique**, avec une **titration trop rapide et/ou à des posologies trop élevées** et sans surveillance médicale rapprochée. A noter deux facteurs dans cette étude identifiés comme ayant participé à cet événement indésirable : une **insuffisance rénale concomitante** et une **interaction médicamenteuse sur le cytochrome P450** (inducteur ou inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6 et CYP3A4). Ces données incitent le praticien à faire preuve de la plus grande prudence lors de l'augmentation de la posologie d'un traitement morphinique et de tenir compte des antécédents du patient, surtout chez le patient âgé (insuffisant respiratoire ou insuffisant rénal) et polymédicamenté.

Cependant, des cas de dépression respiratoire ont également été recensés avec des **APII aux doses thérapeutiques usuelles**. Des dépressions respiratoires ont été signalées sous codéine après un usage bref à faibles doses (12)(68), ainsi que des dépressions respiratoires mortelles chez des enfants après adénoïdectomie pour syndrome d'apnée obstructive du sommeil (87). Dans ces cas, il était objectivé une **activité UM du CYP2D6** pouvant être à l'origine d'une transformation excessive de la codéine en morphine et donc d'un surdosage. Un autre cas de dépression respiratoire sévère après ce type de chirurgie a été publié en 2015,



cette fois-ci sous tramadol aux doses conformes (88), avec également un statut UM reconnu après génotypage. Un cas de dépression respiratoire sous tramadol a été publié en 2008 avec identification d'un taux plasmatique élevé du métabolite actif M1 du tramadol associé à un statut UM et d'une insuffisance rénale concomitante (69). A noter des cas de dépression respiratoire après la prise de dihydrocodéine aux doses usuelles publiés il y a plusieurs années et dans un contexte également d'insuffisance rénale (89)(90)(91).

Toutes ces données incitent donc à faire preuve de **prudence** lors de la prescription d'antalgiques opioïdes, qu'ils soient forts ou faibles, chez le sujet âgé. Il est nécessaire de tenir compte des antécédents du patient, en diminuant les doses chez des patients insuffisants rénaux, ou en présence de médicaments inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 2D6 concomitants. Enfin il faut tenir compte lors de la prescription d'APII de la survenue antérieure d'EI sévères sous ces antalgiques, si le statut métaboliseur du CYP2D6 n'est pas connu.

Un autre effet secondaire connu des opioïdes est le phénomène de **tolérance ou d'accoutumance**. Celui-ci se développe lors d'une utilisation prolongée d'un traitement antalgique opioïde. Il peut être **bénéfique** quand celui-ci concerne la **diminution des EI** des opiacés. En effet, après quelques jours d'utilisation les EI communs comme les nausées, vomissements, vertiges et sédation s'amointrissent en général et peuvent disparaître. En revanche le ralentissement du transit et la constipation persistent même lors d'un traitement prolongé de plusieurs mois et nécessitent une adaptation de régime alimentaire voir un traitement laxatif concomitant à la prescription d'opioïdes, notamment chez le sujet âgé (72)(80).

En revanche, la tolérance ou l'accoutumance aux opioïdes est plus **problématique** lorsqu'elle concerne la **diminution de l'effet antalgique** avec le temps, et la nécessité d'augmenter les doses pour maintenir une analgésie adéquate. Une large revue de la littérature publiée en 2010 sous forme de méta-analyse traitant de la prise en charge de la douleur non cancéreuse par opioïdes à long terme (> 6mois) illustre bien ce phénomène (92). Parmi 26 études recensées, 4 estimées de bon niveau de preuve ont été retenues pour juger de l'efficacité de plusieurs antalgiques opioïdes répartis en groupes spécifiques (tramadol, dihydrocodeine, morphine et buprénorphine par voie orale) chez des adultes présentant des lombalgies chroniques depuis plus de 7 mois. Seulement 44,3% (IC 95% [33,3 ; 55,9]) des participants estimaient leur douleur soulagée de moitié après plus de 6 mois de traitement et 10,3 % des participants (IC 95% [7,6 ; 13,9]) estimaient un soulagement insuffisant de leur

douleur et ont quitté l'étude. Cependant, des preuves faibles apportées par cette étude suggèrent que les patients capables de poursuivre un même traitement opioïde à long terme ressentaient un soulagement de la douleur cliniquement significatif, même si ce soulagement était incomplet.

Bien que ces études n'ont pas été réalisées spécifiquement chez la personne âgée, on peut craindre chez le sujet âgé présentant des douleurs chroniques et traité par APII au long cours un **phénomène d'accoutumance après plus de 6 mois de traitement (voire moins) avec une douleur insuffisamment soulagée possiblement pour 1 patient sur 2**. Ces données doivent encourager le praticien à utiliser les opiacés pour une durée de traitement la plus courte possible.

## **2.2. Effets indésirables des différents antalgiques de palier II**

Au cours de cette recherche documentaire, aucune synthèse méthodique d'essais randomisés de haut niveau de preuve comparant la fréquence des EI entre opioïdes faibles n'a été recensée, ni même entre opioïdes faibles et opioïdes forts.

### **2.2.1. Codéine et tramadol**

Une large synthèse d'articles traitant de l'utilisation des opioïdes dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse chez le **sujet âgé (> 60 ans)** publiée dans le Journal Of the American Geriatric Society en 2010 sous forme de méta-analyse **ne concluait pas à une différence significative entre les EI survenus sous tramadol ou codéine**, parmi les autres antalgiques opioïdes (93).

En moyenne, sur 40 essais randomisés inclus dans l'étude chez le sujet de plus de 60 ans traité par antalgiques opioïdes forts ou faibles, les **EI les plus fréquemment observés** étaient **la constipation** (30%, avec IC 95% [12,0 ; 52,0]), **les nausées** (28% avec IC 95% [12,0 ; 61,0]), **les vertiges** (22% avec IC 95% [10,0 ; 27,0]) et **la somnolence** (21% avec IC 95% [10,0 ; 39,0]).

Cette méta-analyse a retenu 3 études concluant à des **EI significativement plus fréquents chez le sujet de plus de 65 ans** que chez le sujet jeune : **la constipation** (28% vs 17%,  $P<0.001$ ), **la somnolence** (9% vs 4%,  $P=0.02$ ) et **l'anorexie** (6% vs 3%,  $P=0.03$ ).

Plusieurs essais contrôlés, randomisés, en double aveugle ont été menés dans le cadre d'études comparatives d'efficacité entre opioïdes faibles et reportant les EI observés. Des essais publiés à la fin des années 1990 comparant les combinaisons paracétamol/codéine (30 mg) au tramadol (50 mg) dans le soulagement des lombalgies chroniques (94), ou la codéine (60 mg) au tramadol (50 et 75 mg) après une chirurgie intracrânienne (95), concluaient à **des nausées et vomissements plus fréquents sous tramadol que sous codéine**, bien que ces études comprenaient un échantillon assez faible (100 cas). Cependant ces données semblent rejoindre les conclusions de nombreux essais plus récents et de plus haut niveau de preuve.

Un grand essai incluant plus de 400 patients présentant des douleurs chroniques arthrosiques (moyenne d'âge 58 ans) a été réalisé en 2001 et comparait les effets de la combinaison **paracétamol/tramadol** (325/37,5 mg) à la combinaison **paracétamol/codéine** (300/30 mg) sur deux groupes de patients en double aveugle durant 4 semaines (96). Les résultats objectivaient une incidence comparable concernant les EI communs à ces thérapeutiques. Cependant, il existait dans le groupe paracétamol/tramadol une plus forte incidence de nausées (18% vs 11% P=0,05) et de céphalées (11% vs 7 %, P=0,08) que dans le groupe paracétamol/codéine et une différence significative existait sur le plan de la **constipation et de la somnolence**, plus importantes dans le groupe **paracétamol/codéine** que dans le groupe paracétamol/tramadol (constipation 21% vs 11% avec P<0,01 et somnolence 24% vs 17% avec P=0,05).

On retrouve cette notion de **somnolence** plus fréquemment associée à la prise de **codéine** dans les résultats d'un essai chez des volontaires sains évaluant le niveau de vigilance suite à la prise de paracétamol/codéine ou la prise de paracétamol/tramadol publié en 2005 (97). Les résultats montraient un temps de réaction visuel significativement plus long dans le groupe codéine (+ de 4%, P<0,05) comparé au groupe tramadol, avec un niveau de somnolence plus important. Cependant cet essai a été mené sur un échantillon très faible (24 personnes). Dans une synthèse d'essais randomisés en double aveugle traitant de l'utilisation de la codéine (avec ou sans paracétamol) dans le soulagement des douleurs d'origine cancéreuse publiée en 2014 et incluant 15 études, seulement deux études rapportaient les EI attribués à la codéine (96). Parmi les EI habituels, la **somnolence**, les **vertiges** et la **constipation** faisaient partie des événements les plus fréquents, surtout dans les **21 premiers jours** de traitement.

Une revue de la littérature sur les EI du **tramadol** dans le traitement des douleurs chroniques arthrosiques effectuée en 2009 objectivait des résultats similaires (98). Les **nausées/vomissements**, **vertiges**, **constipation** et **céphalées** étaient les EI les plus

fréquemment associés au tramadol. Ces effets étaient **dosés dépendants**, survenant principalement aux cours des **2 premières semaines** de traitement et diminuaient avec le temps. Cependant il est noté que ces EI présentaient une incidence significativement plus faible dans les groupes sous tramadol LP que dans les groupes sous tramadol LI, données confirmées dans une autre synthèse d'essais comparatifs publiée en 2007 (99). **Le tramadol sous sa forme LP apparait donc comme mieux toléré que la forme LI, notamment pour des douleurs chroniques.**

Un essai multicentrique contrôlé randomisé en double aveugle chez des patients souffrant de lombalgies chroniques (moyenne d'âge 54 ans) et comparant l'efficacité ainsi que la tolérance du tramadol 50 mg LI en monothérapie versus l'association paracétamol/tramadol (325 mg/37,5 mg) a été réalisé en 2006 sur une période de 10 jours (100). Les résultats objectivaient une incidence d'EI significativement plus faible avec l'association paracétamol/tramadol de 25% ( $P < 0,001$ ) comparé au tramadol LI. Les EI significativement plus fréquents dans les deux groupes étaient les **nausées** ( $P = 0,006$ ) et les **vertiges** ( $P = 0,012$ ). Ces résultats étaient applicables chez les patients de plus de 65 ans. **La tolérance de l'association paracétamol/tramadol semble ainsi plus favorable que celle du tramadol LI en monothérapie, probablement en raison du dosage plus faible en tramadol dans l'association au paracétamol.**

Afin d'améliorer la tolérance au tramadol, une étude coréenne menée chez 250 patients souffrant de gonalgie arthrosique a objectivé l'intérêt d'une titration progressive avec l'association tramadol/paracétamol. Cette étude a été menée en double aveugle durant 12 jours, sous contrôle placebo, avec un groupe pleine dose d'emblée et un groupe augmentation progressive de la posologie. Il existait un taux d'abandon suite à une mauvaise tolérance significativement plus fréquent dans le groupe sans titration que dans le groupe titration (26,2% vs 10,5%  $P < 0,001$ ) (101). Ces données rejoignent celles d'une étude publiée en 2005 sur la tolérance du tramadol LP par titration progressive, dans le traitement des douleurs arthrosiques ou lombalgies chroniques sur une période de 1 à 5 mois (102). L'incidence des EI était réduite de 32% par rapport à celle objectivée dans des études similaires réalisées sans titration, majoritairement le premier mois de traitement. Les nausées et vomissements étaient les événements indésirables les plus fréquents (13,4% et 8%) ainsi que la constipation (13%), les vertiges (10%) et céphalées (8%). Il est intéressant de noter que dans cette étude, il n'a pas été notifié d'accoutumance à l'effet analgésique et seulement 6% des patients ont présenté des symptômes de manque à l'arrêt du traitement.

**Ces données renforcent l'intérêt de débiter un traitement par tramadol à faible dose chez la personne âgée, avec une augmentation très progressive de la posologie afin d'améliorer la tolérance à cet antalgique. Les formes LP ou les associations paracétamol/tramadol sont à favoriser car mieux tolérées que la forme LI, notamment dans le traitement de la douleur chronique fréquente chez la personne âgée.**

Le **tramadol**, outre les EI communs aux opioïdes précédemment décrits, possède une activité spécifique d'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Cet action monoaminergique peut être à l'origine d'un **syndrome sérotoninergique**, notamment en cas de surdosage ou de prescription concomitante avec d'autres médicaments sérotoninergiques (IMAO, IRS par exemple) (37)(103). On trouve peu de cas de syndromes sérotoninergiques sévères sous tramadol dans la littérature. Le centre régional de pharmacovigilance de Toulouse a notifié entre 1999 et 2006 14 observations graves compatibles avec un syndrome sérotoninergique sous tramadol. Dans 13 cas il existait une association à un autre médicament à activité sérotoninergique, et l'évolution a été favorable après arrêt des traitements incriminés (38).

Ce risque est donc à prendre en compte chez le sujet âgé comportant dans ses thérapeutiques habituelles une médication à activité sérotoninergique (notamment les IRS, fréquemment prescrits chez le sujet âgé comme antidépresseur ou certains troubles cognitifs).

Plusieurs cas d'**hyponatrémies** et d'**hypoglycémies** ont été signalés sous tramadol. Ces EI sont moins connus et les mécanismes physiopathologiques n'ont pas encore été identifiés (104). L'association des centres régionaux de pharmacovigilance de France a publié en 2013 les notifications d'hypoglycémies attribuées au tramadol entre 1997 et 2010. Le nombre d'hypoglycémies était de 3726 cas et considérées comme le symptôme principal dans 43 cas (1 seul cas sous codéine a été signalé et n'a pas été retenu comme significativement attribué à la codéine). Les hypoglycémies étaient apparues après une durée médiane de 5 jours, avec un âge de 70 ans en moyenne et semblaient donc plus fréquentes chez les personnes âgées. Plus d'un tiers des patients avaient au moins un autre facteur de risque d'hypoglycémie (105). Une large étude de cohorte rétrospective britannique incluant plus de 300 000 patients sous tramadol ou codéine a évalué le nombre d'hospitalisations secondaires à une hypoglycémie entre 1998 et 2012 (40). Au total 1105 patients ont été hospitalisés suite à une hypoglycémie attribuée au tramadol, avec un risque significativement plus important en comparaison à la codéine (OR 1,52 avec IC 95% [1,09 ; 2,10]). Sur le même échantillon, les auteurs ont rapporté le nombre d'hyponatrémies signalées sous tramadol dans une étude complémentaire

(39). Au total, 3207 patients ont été hospitalisés suite à une hyponatrémie attribuée au tramadol, avec un risque ajusté significativement plus important en comparaison à la codéine (HR 2,05 avec IC 95% [1,08 ; 3,06]).

Le risque d'**hypoglycémie** et d'**hyponatrémie** semble donc être **significativement plus fréquent sous tramadol que sous codéine**. Dans la population âgée gériatrique à risque d'hyponatrémie et d'hypoglycémie (médication concomitante hyponatrémiante, dénutrition, malabsorption, médication hypoglycémiante entre autre), aux conséquences cliniques potentiellement graves (convulsions, trouble de vigilance etc.), la prescription de tramadol doit être prudente.

Une étude a comparé la fréquence des EI sévères signalés sous tramadol et codéine en association au paracétamol à partir des cas recensés dans la base de données française de pharmacovigilance de 1987 à 2006 (106). **L'incidence des EI sévères notifiés était plus importante avec l'association tramadol/paracétamol qu'avec celle codéine/paracétamol** (45 cas pour 100 000 personnes-années versus 13 cas pour 100 000), notamment des évènements hépato-biliaires, accidents vasculaires, troubles neurologiques et cutanés. Ces EI sévères plus fréquents sous tramadol que codéine sont donc à prendre en compte notamment chez la population âgée gériatrique aux nombreuses comorbidités hépato-biliaires, vasculaires, neurodégénératives et psychiatriques en cas de prescription d'un APII.

### 2.2.2. Dihydrocodéine

Peu de données sont disponibles sur les EI spécifiques à la **dihydrocodéine**. Deux études présentaient les EI observés lors du traitement de douleurs sévères d'origine arthrosique par dihydrocodéine et AINS vs tramadol et AINS (107) et lors du traitement de douleurs postopératoires par dihydrocodéine seule (108). Ces effets étaient communs aux autres antalgiques opioïdes avec une prédominance de la constipation, nausées, vomissements et vertiges. Une étude publiée en 2010 concluait cependant à une meilleure tolérance de la dihydrocodéine par rapport au tramadol dans le traitement des douleurs d'origine cancéreuse (109). Il était observé moins de nausées et de vomissements, moins d'anorexie et moins d'asthénie sous dihydrocodéine ainsi qu'un plus grand soulagement de la douleur. En revanche davantage de patients présentaient une constipation sous dihydrocodéine par rapport au tramadol. Cependant cette étude reste de faible niveau de preuve, menée chez seulement 40 patients (dont 30 ayant terminée l'étude) durant 7 jours, randomisée mais en simple aveugle.

Cet antalgique semble présenter un **caractère addictif plus important** que les autres opioïdes faibles, avec plus d'addiction, de mésusage, d'overdoses et de syndromes de manque observés avec cette molécule (110)(111). La dihydrocodéine a même été utilisée comme moyen de substitution aux opiacés avec la méthadone dans certains pays (112). Elle reste peu prescrite en France.

### 2.2.3. Poudre d'opium

L'association **paracétamol, poudre d'opium et caféine** disponible sous forme de gélules (300 mg/10 mg/30mg) et suppositoires (500 mg/15 mg/50mg) est une spécialité commercialisée sous le nom Lamaline® en France depuis 1999. Une nouvelle forme gélule paracétamol, poudre d'opium sans caféine (500 mg/25mg) est disponible depuis 2013 sous le nom Izalgi®(113). Ces spécialités ne sont commercialisées dans aucun autre pays de la communauté européenne. Lors de la réévaluation du service médical rendu par la commission de Transparence de la HAS le 23 mai 2012, celle-ci a constaté **qu'aucune nouvelle donnée clinique** portant sur les formulations Lamaline® n'a été déposée **depuis l'autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue en 1999**. Le service médical rendu était jugé faible à cette époque (41).

Cependant, suite au retrait du marché du dextropropoxyphène en 2011, les prescriptions en France se sont reportées sur la spécialité Lamaline®. En effet, **ses ventes ont été multipliées par 1,5 depuis 2009**. La commission de la transparence de la HAS, après réévaluation des données de prescription et des EI signalés aux centres régionaux de pharmacovigilance, a jugé le service médical rendu par les spécialités Lamaline® important en 2012. Son rapport efficacité/tolérance était évalué comme important et un maintien de son remboursement à 65% a été décidé devant la diminution des alternatives médicamenteuses dans cette classe d'antalgique (41).

**Aucune étude de qualité portant sur l'évaluation clinique de l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine n'est disponible à ce jour dans la littérature.** Les études évaluatives ont été réalisées uniquement par son laboratoire et n'ont pas été publiées ; les résultats ont été transmis directement au comité de Transparence de la HAS.

Ce dernier a rapporté les résultats des études de non infériorité concernant la dernière spécialité Izalgi® (paracétamol/poudre d'opium sans caféine, 500 mg/25 mg). Entre 2005 et 2007 chez plus de 1000 patients atteints de gonarthrose douloureuse, dans une étude randomisée en double aveugle et d'une durée de 10 jours, l'association paracétamol/poudre

d'opium a montré sa **non infériorité à l'association codéine/paracétamol** (500 mg/30 mg) sur le plan de l'efficacité antalgique, et des **EI communs aux opioïdes similaires**, légèrement plus fréquent sous paracétamol/poudre d'opium que sous codéine/paracétamol (26,6% vs 23,4%) mais sans différence significative. Les arrêts de traitement pour EI étaient de 9,1 % chez les patients traités par paracétamol/poudre d'opium et de 7,4% chez ceux traités par codéine/paracétamol. Les EI les plus fréquents étaient gastro-intestinaux (constipation, nausées, vomissements, sécheresse buccale) 19,2% paracétamol/poudre d'opium vs 7,3% codéine/paracétamol, et des affections du système nerveux central (asthénie, somnolence, vertiges) respectivement 10,1% versus 8,8% (41).

Aucune étude clinique n'a comparé l'association paracétamol/poudre d'opium au paracétamol seul ou un AINS. Aucune étude n'a comparé les associations paracétamol/poudre d'opium avec ou sans caféine entre elles. La commission de Transparence a conclu en mai 2012 qu'un service médical rendu restait important pour les spécialités Lamaline® et Izalgi® mais qu'elles **n'apportaient pas d'amélioration par rapport aux autres antalgiques opioïdes faibles**.

Plusieurs cas **d'EI graves** ont été rapportés sous les spécialités à base de poudre d'opium et ont été présentés par le comité technique de Pharmacovigilance de l' Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en 2013 (113). Une augmentation de 45% des EI graves était constatée depuis 2010, parallèlement à l'augmentation des ventes de ces spécialités suite au retrait du dextropropoxyphène. Au total entre 2000 et 2012, 249 observations d'EI graves étaient notifiées en France avec un âge moyen de 64,2 ans (dont 136 patients âgés de plus de 65 ans). Parmi ces événements il existait des affections intestinales (22,5% des observations dont 26 cas de pancréatites aiguës), des affections psychiatriques (15,6% dont 41 cas de confusion/hallucination essentiellement chez des sujets âgés avec un âge médian de 85 ans, souvent polymédicamenté), des affections du système nerveux central (13,3% dont 8 cas de chutes, 8 cas de coma et 8 cas de somnolence, essentiellement chez les sujets âgés), des affections de la peau et des tissus sous-cutanés (11,6% des observations), des affections hépatobiliaires (10% dont 16 cas d'hépatites aiguës cytolytiques, avec un contexte de surdosage au paracétamol dans 50% des cas), des affections rénales et des voies urinaires (6 cas de rétention aiguë d'urine et 5 cas d'insuffisance rénale aiguë associés à un AINS) et des affections hématologiques (6 cas de neutropénies). Les rubriques des RCP des spécialités Lamaline® et Izalgi® ont depuis été mises à jour avec mention de ces événements indésirables sévères potentiels. Les autres EI notifiés sont ceux des opioïdes faibles, ainsi que des possibles palpitations, excitations et insomnies liés à la caféine.



#### 2.2.4. Synthèse

**Au total**, il existe plus d'EI potentiellement graves notifiés sous tramadol et sous l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine que sous codéine, bien que ces événements restent rares compte tenu de la très large prescription de ces thérapeutiques.

Aucun des APII ne présente un meilleur profil de tolérance chez la personne âgée. Leurs EI sont communs à ceux observés le plus fréquemment avec les antalgiques opioïdes, sans différence significative établie entre ces APII. Cependant, plusieurs observations rapportent des nausées, vertiges et céphalées plus fréquentes avec le tramadol tandis qu'une constipation et une somnolence sont plus fréquemment observées avec la codéine. Ces observations peuvent guider le praticien dans son choix de prescription si un APII est envisagé chez la personne âgée. Le tramadol serait à éviter chez une personne dénutrie (nausées pouvant entraver la renutrition). La codéine serait à éviter chez une personne présentant des troubles de la vigilance, de la marche et à risque de chute (sommolence pouvant majorer ce risque).

Il existe à ce jour trop peu de données dans la littérature pour se prononcer sur la tolérance de l'association poudre d'opium/paracétamol/caféine par rapport aux autres APII. Les données des essais cliniques transmis au comité de transparence de la HAS concluent à des EI similaires aux autres APII avec un service médical rendu jugé important en 2012, sans apporter un réel bénéfice par rapport aux autres APII. De nouvelles études comparatives seraient bénéfiques pour établir avec un meilleur niveau de preuve le profil de cet antalgique très prescrit en médecine générale en France.

Certains EI sont significativement plus fréquents avec l'âge (chez le sujet de plus de 65 ans), à savoir la constipation, la somnolence et l'anorexie ainsi qu'un risque majoré de syndrome confusionnel, de chute et de fracture. Ces risques d'EI sévères semblent se majorer avec l'âge, les comorbidités et la polymédication.

Afin d'améliorer la tolérance aux APII chez la personne âgée, il semble raisonnable d'après les données de la littérature, de débiter le traitement à doses faibles, avec une augmentation très progressive de la posologie si la douleur n'est pas soulagée, et en favorisant les formes à libération prolongée pour le tramadol. Hormis la constipation, la plupart des EI diminuent et disparaissent dans le premier mois de traitement et sont dose dépendants. Il est conseillé de prévenir les patients des événements indésirables potentiels et d'instaurer si besoin un traitement symptomatique préventif (laxatif, antiémétique etc.) afin de renforcer l'adhésion du patient au traitement et de potentialiser l'effet antalgique. En cas de mauvaise tolérance malgré la réduction de la posologie, une rotation d'antalgique opioïde faible peut être envisagée (6)(80).

### 3. EFFICACITE DES ANTALGIQUES DE PALLIER II

#### 3.1. Versus placebo

Nous avons aujourd'hui un recul important sur l'utilisation des antalgiques opioïdes dans le traitement de la douleur chez la personne âgée. Plusieurs grandes synthèses d'essais randomisés en double aveugle versus placebo ont démontré l'efficacité des antalgiques opioïdes, qu'ils soient forts ou faibles. Cette efficacité a été évaluée avec critère de jugement principal une réduction de l'intensité de la sensation douloureuse d'au moins 50% ainsi qu'une amélioration des capacités physiques, significativement supérieures sous opioïdes par rapport au placebo (114)(115)(116)(117). Les essais contrôlés randomisés de bon niveau de preuve menés pour le traitement des douleurs arthrosiques et des douleurs chroniques non cancéreuse, objectivaient une réduction significative de l'intensité douloureuse ainsi qu'une amélioration des capacités physiques sous opioïdes comparé au placebo sur une période de traitement à court terme (< 16 semaines). Les événements indésirables communs aux opioïdes décrits précédemment étaient également significativement plus fréquents qu'avec un placebo.

Ces données sont confirmées dans des essais comparatifs contrôlés, randomisés, en double aveugle démontrant **l'efficacité significativement supérieure de chaque opioïde faible comparé au groupe placebo** dans le traitement de la douleur nociceptive **à court terme (<16 semaines)** :

- La **codéine** associée au paracétamol dans le traitement de la douleur aiguë du sujet âgé (9)(118) ou de la douleur chronique, d'origine cancéreuse (119) ou non (118). Efficacité également démontrée de l'association codéine/ibuprofène dans les douleurs aiguës post opératoires de l'adulte (120).
- Le **tramadol** dans le traitement de la douleur d'origine arthrosique dans sa forme LI (121) ou LP (122)(123). Efficacité également démontrée pour l'association fixe tramadol/paracétamol dans le traitement des lombalgies aiguës (124) ou chroniques (125), ou dans les douleurs diverses d'origine arthrosique (126)(127).
- L'association **paracétamol/poudre d'opium/caféine** dans le traitement des douleurs aiguës post opératoire (41) (pas d'évaluation probante versus placebo dans la douleur chronique).
- La **dihydrocodéine** dans le traitement des douleurs aiguës post opératoire (108) ou chroniques arthrosiques (107).

Si l'efficacité des opioïdes est bien établie dans le traitement de la douleur à court terme, les **résultats sont en revanche moins probants à long terme**.

Les études comparant l'efficacité des opioïdes, forts ou faibles, versus placebo sur une période de plus de 6 mois sont peu nombreuses et **aucun essai contrôlé n'a été mené sur une période supérieure à 16 semaines**. Les études prospectives non contrôlées menées entre 6 et 24 mois de traitement ont montré que la majorité des patients ayant initialement répondu aux opioïdes abandonnaient ce traitement suite à une diminution d'efficacité ou pour des EI persistants (128).

Une méta-analyse effectuée en 2007 sur le traitement des lombalgies chroniques par opioïdes concluait à une **efficacité non démontrée sur le long terme (> 16 semaines) versus placebo** (-0.199 composite SMD avec IC 95% [-0.49 ; 0.11]; P = 0.136)(129). Une revue de la littérature effectuée en 2010 par la Cochrane Pain Group, incluant les essais menés dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses durant plus de 6 mois, concluait également à une **absence de preuve concernant l'amélioration de la qualité de vie et des capacités physiques sous antalgiques opioïdes en traitement prolongé sur plus de 3 mois**. Les résultats des essais inclus étaient trop discordants quant à l'amélioration de la sensation douloureuse après plus de 6 mois de traitement, notamment par opioïdes oraux (92). Les plus récentes méta-analyses sur le sujet confirment ces résultats, avec une efficacité démontrée des antalgiques opioïdes pour le soulagement des douleurs chroniques sur une courte période, mais non recommandé pour une thérapie prolongée sur plus de 16 semaines, en l'absence de preuve à ce jour de leur bénéfice sur cette période (130)(131).

### **3.2. Evaluation comparative d'efficacité entre les différents APII**

L'évaluation comparative entre les différents APII repose essentiellement sur des essais comparatifs de non infériorité.

#### **3.2.1. Douleur aiguë**

De nombreux essais ont été publiés au début des années 2000 dans l'évaluation du tramadol versus codéine pour le soulagement des douleurs aiguës. Des essais comparatifs contrôlés ont été réalisés sur la prise unique en post opératoire après extraction dentaire d'une dose orale de tramadol versus codéine (132), de l'association tramadol/paracétamol versus codéine/paracétamol dans le même contexte (133) ou encore de l'association tramadol/paracétamol versus codéine/paracétamol durant 6 jours après chirurgie du genou

sous arthroscopie (134). Tous ces essais, réalisés avec un groupe placebo, montraient une **efficacité comparable de la codéine et du tramadol pour le soulagement de la douleur aiguë postopératoire**, sous différents dosages, **sans différence significative** entre ces traitements.

Un essai comparant l'efficacité de l'association tramadol/paracétamol (75mg/650mg) versus tramadol LI 100 mg avec contrôle placebo, toujours en prise unique suite à une extraction dentaire, objectivait une efficacité significativement supérieure de l'association tramadol/paracétamol ( $P < 0,001$ ) par rapport au tramadol LI chez 450 patients (135). Les bénéfices de cette association étaient confirmés dans une méta-analyse effectuée par McQuay et al à partir de 7 essais randomisés menés dans le traitement des douleurs postopératoires. **L'efficacité de l'association tramadol/paracétamol à la dose de 75 mg/650 mg était jugée supérieure à chacun de ses composants pris séparément**, avec un NNT (number need to treat) de 3 pour l'association tramadol/paracétamol, contre 8 à 12 pour les groupes paracétamol et tramadol LI pris séparément (10).

Les études évaluant l'efficacité de l'association codéine/ibuprofène versus un autre APII sont très peu nombreuses, datent du début des années 2000, et ont été réalisées uniquement dans le soulagement des douleurs aiguës postopératoires. L'association codéine/ibuprofène n'a pas montré d'efficacité supérieure à l'association codéine/paracétamol ni à l'association tramadol/paracétamol dans les douleurs postopératoires (120)(133).

L'efficacité de la l'association paracétamol/poudre d'opium dans le soulagement de la douleur aiguë a été évaluée dans un seul essai transmis au comité de transparence de la HAS. Il s'agit également d'une étude réalisée en 2001 suite à une chirurgie dentaire, incluant 230 patients, contrôlée, randomisée et en double aveugle. **La non infériorité de l'association paracétamol/poudre d'opium versus tramadol 100 mg** en prise unique orale était objectivée avec contrôle placebo (41).

Mais ce modèle d'évaluation de l'efficacité des APII dans la douleur aiguë seulement vis-à-vis d'une douleur nociceptive ponctuelle est simplificateur et ces essais n'ont pas été réalisés spécifiquement chez la personne âgée. Ces résultats peuvent être applicables pour le soulagement d'une douleur postopératoire voire une douleur aiguë nociceptive d'origines diverses. En revanche, ils ne sont pas applicables dans le traitement de la douleur chronique d'une personne âgée.

### 3.2.2. Douleur chronique

Certaines études ont évalué l'efficacité des antalgiques opioïdes faibles avec des essais comparatifs portant sur le traitement des douleurs chroniques, cancéreuses ou non, en générale d'origine arthrosique.

Deux essais comparatifs en double aveugle ont été réalisés chez plus de 500 patients présentant des lombalgies chroniques réfractaires traitées par l'association paracétamol/codéine (500mg/30mg) versus tramadol 50 mg LI (94) ou présentant des douleurs chroniques arthrosiques traitées par l'association codéine/paracétamol (500mg/30mg) versus l'association tramadol/paracétamol (325mg/ 37,5mg) (96). Il n'existait pas de différence significative concernant l'efficacité de ces traitements. **L'association codéine/paracétamol était comparable au tramadol, en association au paracétamol ou non, pour le soulagement des douleurs chroniques d'origine arthrosique** de l'adulte. Ces études n'ont cependant pas été réalisées spécifiquement chez le sujet âgé (moyenne d'âge 58 ans) et l'efficacité antalgique était mesurée par auto-évaluation avec une échelle verbale simple, moins précise qu'une EVA et non applicable chez le sujet âgé non communicant.

Plusieurs synthèses de la littérature objectivaient une **efficacité antalgique supérieure en faveur de l'association tramadol/paracétamol par rapport au tramadol seul** dans le traitement des douleurs chroniques modérées à sévères non cancéreuses chez l'adulte et le sujet âgé de plus de 65 ans (136)(137)(138). Un essai multicentrique contrôlé randomisé en double aveugle a été réalisé en 2006 chez des patients présentant des lombalgies chroniques (moyenne d'âge 56 ans), comparant l'efficacité ainsi que la tolérance du tramadol 50 mg LI en monothérapie versus l'association tramadol/paracétamol (325 mg/37,5 mg) sur une période de 10 jours. Les résultats montraient une supériorité analgésique significative de l'association tramadol/paracétamol par rapport au tramadol en monothérapie. En effet, la dose moyenne de tramadol pour obtenir une diminution d'au moins 50 % de la douleur était de 172,5 mg/j dans le groupe paracétamol/tramadol, contre 227,3 mg/j dans le groupe tramadol seul (P<0,001)(100).

Les essais comparatifs réalisés entre le tramadol LI et le tramadol LP pour le soulagement des douleurs chroniques objectivaient une non infériorité entre ces deux formulations, voire une **efficacité supérieure du tramadol LP par rapport à la forme LI** dans certains essais menés dans les **douleurs chroniques arthrosiques chez le sujet de plus de 65 ans** (99).

Une étude a été menée durant 8 semaines chez 110 patients atteints de douleurs chroniques (moyenne d'âge 57 ans), comparant l'efficacité du tramadol LP en dose unique journalière et par titration progressive (200 mg à 400 mg/j) contre le tramadol LI administré toutes les 4 à 6H, également par titration progressive et à dose journalière équivalente à la forme LP. Un crossover des groupes était réalisé après 4 semaines de traitement (139). L'auto-évaluation de la douleur durant les 2 dernières semaines de traitement était significativement plus faible en moyenne dans le groupe tramadol LP (EVA 29,5 mm) que dans le groupe tramadol LI (EVA 36,2 mm) ( $P < 0,001$ ) et confirmée après crossover. Une autre étude taïwanaise a évalué le soulagement des douleurs chroniques après instauration du tramadol LP en dose unique journalière chez des patients non soulagés par tramadol LI. Il était objectivé une réduction significative de la douleur de -16 mm par EVA après 7 jours de traitement par tramadol LP (140). Cependant cette étude était de puissance faible, menée en simple aveugle, seulement chez 60 patients et sans groupe placebo.

Aucune étude évaluant l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine dans le traitement des douleurs chroniques n'est disponible dans la littérature. La spécialité Izalgi® (paracétamol/poudre d'opium) dans une étude transmise par son laboratoire au comité de transparence de la HAS, a été évaluée versus codéine/paracétamol chez 1141 patients présentant une gonarthrose douloureuse (âge moyen de 67 ans) durant 10 jours. Il s'agissait d'une étude randomisée en double aveugle de non infériorité avec absence de bras placebo ne permettant pas de s'assurer de la validité interne de l'étude. **L'association paracétamol/poudre d'opium était non inférieure à l'association codéine/paracétamol** sur le plan de l'efficacité antalgique, avec une diminution moyenne de l'intensité de la douleur de -25,5 mm EVA contre -22 mm sous codéine/paracétamol (41).

Un seul essai randomisé évaluant l'efficacité de la dihydrocodéine dans le traitement de la douleur chronique a été recensé au cours de cette recherche documentaire. Il s'agissait d'une étude publiée en 2001 comparant la dihydrocodéine au tramadol LP dans le traitement des douleurs arthrosiques, administrés par titration progressive sur une période de 28 jours. Les résultats montraient une efficacité antalgique similaire entre les deux traitements avec cependant une efficacité significativement supérieure du tramadol dans le soulagement de la douleur au repos ( $P = 0,04$ ) (107). Mais ce seul essai réalisé en simple aveugle sur un petit effectif (87 patients) ne présentait pas un niveau de preuve suffisant pour établir la supériorité analgésique du tramadol sur celle de la dihydrocodeine. Un autre essai uni-centrique non randomisé mené chez 30 patients atteints de douleurs cancéreuses comparait les effets de la

dihydrocodeine et du tramadol sur la qualité de vie. Cet essai présentait des résultats divergents, avec une analgésie évaluée supérieure sous dihydrocodeine (109). Il s'agissait d'un essai en simple aveugle et incluant un échantillon très restreint, de niveau de preuve faible. Il n'existe donc pas de données suffisantes à ce jour pour juger de l'efficacité analgésique de la dihydrocodéine comparé aux autres APII dans la douleur chronique.

Les données de la littérature sont donc en faveur d'une efficacité comparable entre l'association codéine/paracétamol et le tramadol LP ou associé au paracétamol, pour le soulagement des douleurs chroniques arthrosiques. Le tramadol LI semble moins efficace que la forme LP pour ce type de douleur. Les données sont insuffisantes pour se prononcer sur l'association paracétamol/poudre d'opium +/- caféine et la dihydrocodéine, bien que celles-ci semblent non inférieures aux autres APII. La limite principale de ces études réside en sa population étudiée, avec une moyenne d'âge comprise entre 55 et 65 ans. Des études évaluatives spécifiques chez le sujet âgé de plus de 65 ans où présentant des comorbidités importantes seraient bénéfiques afin de confirmer ces données chez cette population plus fragile.

## **4. EFFICACITE ET TOLERANCE DES ANTALGIQUES DE PALIER II VERSUS ANTALGIQUES DE PALIER I**

### **4.1. Versus paracétamol**

#### **4.1.1. Douleur aiguë**

Dans le traitement de la douleur aiguë, on trouve dans la littérature plusieurs essais comparatifs entre le paracétamol et les antalgiques opioïdes faibles.

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle publié en 2002 a comparé l'efficacité antalgique d'une dose unique de paracétamol 1000 mg contre une association paracétamol 1000 mg + codéine 30 mg suite à une extraction dentaire. L'intensité de la douleur était significativement plus faible 12H après chirurgie dans le groupe paracétamol/codéine comparé au groupe paracétamol seul, avec une différence de 1,13 cm/h EVA (IC 95% [0,18 ; 2,08]) (141). Plus récemment, une synthèse du Réseau Cochrane publiée en 2009 et actualisée en 2011 a recensé 14 essais randomisés en double aveugle comparant également l'efficacité

antalgique du paracétamol versus paracétamol/codéine en prise unique après chirurgie dentaire chez plus de 900 patients. Cette synthèse objectivait également une supériorité significative de l'efficacité antalgique sous paracétamol/codéine : 53 à 68% des patients ressentait une réduction d'au moins la moitié de l'intensité de la douleur initiale sous paracétamol/codéine contre 41 à 48% sous paracétamol seul (9). Ces résultats sont donc en faveur d'une **efficacité antalgique significativement supérieure pour l'association paracétamol/codéine comparée au paracétamol seul dans la douleur aiguë.**

Trois essais contrôlés randomisés en double aveugle incluant plus de 1500 patients ont évalué l'efficacité du tramadol, en association au paracétamol ou non, versus paracétamol seul dans le traitement de la douleur aiguë : deux essais publiés en 2001 et 2002 dans le traitement de la douleur après extraction dentaire (142) et de la douleur postopératoire après diverses interventions chirurgicales (10), ainsi qu'un essai plus récent de 2011 mené dans les suites d'interventions chirurgicales de la main et du pied (143). Ces 3 essais objectivaient une analgésie significativement supérieure avec le tramadol, en association au paracétamol ou non, plutôt qu'avec le paracétamol seul. L'association tramadol/paracétamol était significativement plus efficace que le tramadol seul à la même dose (142). Ces résultats sont donc également en faveur d'une **efficacité antalgique supérieure pour l'association tramadol/paracétamol comparée au paracétamol seul** dans le traitement de la douleur aiguë postopératoire.

Aucun essai comparant la dihydrocodéine au paracétamol seul n'a été recensé au cours de cette recherche documentaire, ni d'essai comparant l'association paracétamol/poudre d'opium avec ou sans caféine versus paracétamol seul, dans le traitement de la douleur aiguë.

Concernant la **tolérance des antalgiques opioïdes faibles versus celle du paracétamol dans le traitement la douleur aiguë**, il est intéressant de noter qu'aucun EI sévère n'a été observé dans ces études. Que ce soit avec la codéine ou le tramadol, des EI communs aux opioïdes ont été observés dans des proportions similaires (nausées, vertiges, céphalées et vomissements entre autre), plus fréquemment qu'avec le paracétamol mais cependant sans différence significative établie. **Le profil d'EI connu des APII apparaît donc comme acceptable dans la douleur aiguë comparé au paracétamol.**

Encore une fois, ces études n'ont pas été réalisées spécifiquement chez le sujet âgé et concernaient principalement la douleur postopératoire. Elles apportent cependant des informations sur le traitement de la douleur aiguë nociceptive par APII et ces résultats



peuvent guider le praticien dans sa prescription d'antalgiques face à une douleur aiguë d'origines diverses du sujet âgé, où la codéine et le tramadol en association au paracétamol peuvent être plus efficaces que le paracétamol seul.

#### 4.1.2. Douleur chronique

Dans les douleurs chroniques, les données de la littérature quant à l'efficacité des antalgiques opioïdes faibles comparée à celle du paracétamol sont plus rares et de niveau de preuve assez faible.

Dans deux synthèses du Réseau Cochrane de 2011 et 2014 évaluant l'efficacité et la tolérance des antalgiques opioïdes dans le traitement des douleurs chroniques d'origine arthrosique (144) et de la codéine dans le traitement des douleurs d'origine cancéreuse (119), peu d'essais ont comparé la codéine au paracétamol. Les résultats seraient plutôt en faveur d'une efficacité supérieure de l'association codéine/paracétamol (500/30 mg) comparé au paracétamol seul dans deux essais, avec une réduction d'au moins 50 % de l'intensité douloureuse plus fréquente sous codéine après 10 jours de traitement (119). Cependant un autre essai concluait à une efficacité comparable sans supériorité significative de l'un des deux traitements dans le soulagement des douleurs cancéreuses à 21 jours de traitement (119). Ces essais comprenaient des échantillons faibles et ces **données divergentes sont insuffisantes pour se prononcer sur l'efficacité de l'association codéine/paracétamol comparé au paracétamol seul dans le traitement de la douleur chronique.**

Il en était de même pour le tramadol dans un essai inclus dans une méta-analyse de 11 essais contrôlés randomisés en double aveugle publiée en 2007 concernant le traitement des douleurs arthrosiques par tramadol (126). Cet essai était le seul à avoir comparé l'efficacité du tramadol au paracétamol seul dans le traitement des douleurs chroniques. Les résultats objectivaient une plus grande efficacité de l'association tramadol/paracétamol que celle du paracétamol seul pour soulager la douleur d'origine arthrosique après une semaine de traitement. Cependant l'étude n'a été réalisée que sur 20 patients, ce qui ne constitue pas un niveau de preuve suffisant.

Aucun essai randomisé comparant l'efficacité analgésique de la dihydrocodéine ou de l'association paracétamol/poudre d'opium avec ou sans caféine versus paracétamol n'a été recensé dans le traitement des douleurs chroniques.

Les données disponibles dans la littérature ne fournissent donc que des **arguments faibles en faveur de la supériorité analgésique des APII par rapport au paracétamol seul dans le traitement des douleurs chroniques du sujet âgé**. Seul la codéine et le tramadol ont été étudiés dans cette situation. De nouveaux essais comparatifs randomisés prospectifs et menés sur des échantillons plus conséquents seraient nécessaires.

En revanche, les données de la littérature suggèrent une incidence d'EI plus importante sous antalgiques opioïdes faibles chez la personne âgée de plus de 65 ans que sous paracétamol (43)(44)(145). **La tolérance du paracétamol apparaît comme nettement supérieure à celle des APII dans le traitement des douleurs chroniques lorsque la durée du traitement est prolongée**, en l'absence d'insuffisance hépatique sévère et d'un risque de surdosage au paracétamol (contre-indications rares du paracétamol à prendre en compte). Ainsi, le paracétamol reste recommandé en première intention dans le traitement des douleurs chroniques et doit être privilégié chez la personne âgée, en réservant les antalgiques opioïdes uniquement pour des douleurs modérées à sévères non soulagées et pour une courte durée (moins de 16 semaines) (6)(146).

## **4.2. Versus AINS**

### **4.2.1. Douleur aiguë**

Plusieurs essais randomisés ont été réalisés au cours des douleurs aiguës postopératoires comparant l'efficacité de la codéine versus AINS. D'après la synthèse de Réseau Cochrane d'essais randomisés en double aveugle concernant la douleur postopératoire traitée par codéine/paracétamol (60mg/1000mg), l'efficacité de cette association apparaissait comme similaire à celle de l'ibuprofène 400 mg pour la réduction de 50% de l'intensité douloureuse dans 6 essais par comparaison indirecte(9). Dans deux autres synthèses méthodiques récentes d'essais comparant directement l'association codéine/paracétamol versus AINS pour le soulagement de diverses douleurs aiguës (postopératoires, traumatiques, céphalées entre autres) (147)(148), l'association codéine/paracétamol n'était pas supérieure aux AINS sur le plan de l'analgésie dans plus de 10 essais. **L'efficacité de l'association codéine/paracétamol n'apparaît donc pas supérieure à celle des AINS pour le soulagement des douleurs aiguës.**

De plus, dans 5 études, les patients ayant présenté des EI rapportés à ces traitements étaient plus nombreux avec l'association codéine/paracétamol comparé aux AINS, avec notamment

une constipation significativement plus importante. Cependant ces études n'ont pas été menées spécifiquement chez des sujets âgés et bien que l'efficacité antalgique soit comparable entre APII et AINS, les contre-indications aux AINS plus nombreuses que celles des opioïdes chez le sujet âgé peuvent représenter un frein à leur prescription. Ce sujet sera développé par la suite (*cf. infra 4.2.3 Tolérance des AINS chez le sujet âgé*)

Concernant l'association codéine/ibuprofène, il existe deux synthèses d'essais comparant cette association (30 à 60mg/400mg) versus placebo ou ibuprofène seul (400 mg) dans les douleurs aiguës postopératoires (120)(149). Seulement 3 essais incluant 200 patients au total montraient la supériorité analgésique de cette association par rapport à l'ibuprofène seul (69 % versus 55 %), avec des résultats peu significatifs et un rapport bénéfice/risque faible de 1,3 (IC 95% [1,01 ; 1,6]) (120). **La codéine potentialisait guère l'effet antalgique de l'ibuprofène, avec une moyenne évaluée à 8 % de réduction de l'intensité de la douleur comparé à l'ibuprofène seul (149). Cette association additionne en revanche les risques d'EI propres à chaque molécule.** Bien que non observés de manière significative dans ces études, la moyenne d'âge étant de 49 ans, on peut craindre des EI plus importants chez une population plus âgée.

L'évaluation de la dihydrocodéine versus AINS a été réalisée dans des essais publiés au début des années 1990, sans nouvelles études depuis. Dans 3 essais randomisés traitant de la douleur postopératoire, la prise unique de 30 ou 60 mg de dihydrocodéine n'était pas plus efficace que 400 mg d'ibuprofène et était même moins efficace que l'ibuprofène à partir du 4<sup>ème</sup> jour (150)(151). L'efficacité de 550 mg de naproxène était significativement supérieure à 30 mg de dihydrocodéine sur 3 jours après chirurgie orthopédique (152). Il existait significativement moins d'EI dans les groupe AINS que dans les groupes dihydrocodéine (comprenant principalement des vertiges, nausées et vomissements) (150). Ces résultats sont donc en faveur d'un **rapport efficacité/tolérance plus important pour les AINS et notamment l'ibuprofène que pour la dihydrocodéine** dans le soulagement des douleurs aiguës postopératoires dans la population générale. De nouvelles études comparatives chez le sujet âgé seraient en revanche nécessaires afin de se prononcer sur le rapport efficacité/tolérance des AINS versus dihydrocodéine pour cette population particulière.

Il existe plusieurs essais dans la littérature ayant comparé le tramadol aux AINS dans le soulagement de la douleur aiguë. Dans deux essais randomisés récents chez plus de 200 patients après extraction dentaire (153) ou chirurgie abdominale (154), la prise unique de

75 mg de tramadol n'avait pas d'efficacité antalgique supérieure par rapport à 400 mg d'ibuprofène. La prise de 100 mg de tramadol n'avait pas d'effet antalgique plus important que 400 mg d'ibuprofène dans les 5 jours suivant la chirurgie. Dans une synthèse récente de 2014, la méta-analyse de 6 études concluait à une efficacité similaire voire inférieure du tramadol à différents dosages versus AINS pour le soulagement des douleurs aiguës après chirurgie dentaire (155). Les résultats pour l'association paracétamol/tramadol (650mg/75mg) étaient similaires. Dans cinq essais en double aveugle incluant plus de 1400 patients en postopératoire et comparant l'efficacité antalgique de cette association versus paracétamol seul, tramadol seul et ibuprofène 400 mg, l'efficacité antalgique de l'association paracétamol/tramadol n'était pas supérieure à celle de l'ibuprofène. De plus, l'analgésie sous cette association n'était pas plus durable que celle sous ibuprofène (142)(10). **L'efficacité des AINS et notamment de l'ibuprofène se révèle donc comparable voire supérieure à celle du tramadol, seul ou en association au paracétamol, dans le traitement des douleurs aiguës.** A noter que dans ces essais, **les EI communs des APII n'étaient pas significativement plus important sous tramadol que sous AINS** dans les traitements de courte durée (moins de 5 jours)

L'évaluation des APII dans la douleur aiguë nociceptive serait donc en faveur d'une efficacité analgésique comparable à celle des AINS. Ces résultats sont applicables sur la population générale mais doivent être **interprétés avec prudence concernant le sujet âgé** voire très âgé et polyathologique, rarement inclus dans ces études, ce dernier étant susceptible de présenter davantage d'EI graves aux AINS (*cf. infra 4.2.3 Tolérance des AINS chez le sujet âgé*).

#### 4.2.2. Douleur chronique

Comme avec le paracétamol, très peu d'essais comparant l'efficacité de la codéine versus AINS ont été recensés pour le soulagement des douleurs chroniques. **Il semble que l'association codéine/paracétamol ne soit pas plus efficace qu'un AINS dans le traitement des douleurs chroniques, cancéreuses ou non**, d'après les résultats de quelques essais inclus dans des méta-analyses (118)(156). Un essai avait objectivé une efficacité et une tolérance similaire entre le diclofénac 50 mg et l'association codéine/paracétamol (30mg/500mg) pour le traitement des douleurs inflammatoires d'une polyarthrite rhumatoïde durant une semaine (144). Un autre essai objectivait une efficacité équivalente entre le naproxène et l'association codéine/paracétamol dans le traitement des douleurs arthrosiques

avec une réduction de l'intensité de la douleur similaire (117). Ces essais comprenaient des échantillons réduits (moins de 60 patients) avec un niveau de preuve faible.

Concernant le **tramadol**, une synthèse méthodique publiée en 2015 avait recensé six essais randomisés en double aveugle comparant l'efficacité et la tolérance du tramadol (LI ou LP) versus AINS (diclofénac ou inhibiteurs COX-2 sélectifs (coxibs)) dans le traitement des **douleurs arthrosiques** chez plus de 2500 patients. Le traitement était poursuivi entre 4 et 12 semaines (157). **En moyenne, les AINS étaient jugés aussi efficaces voir plus efficaces que le tramadol dans sa forme LI ou LP.** Il n'existait pas de différence significative concernant la réduction d'intensité de la douleur (SMD 0,03 avec IC 95% [-0,18 ; 0,24]  $P=0,76$ ) mais les AINS étaient significativement supérieurs pour l'amélioration des capacités physiques (SMD 0.17 avec IC 95 % [0,02 ; 0.32];  $P=0,03$ ). Il n'existait pas de différence significative entre ces traitements dans la survenue d'EI sévères mais les patients ayant stoppé l'étude suite à des EI étaient plus important sous tramadol que sous AINS (différence des risques relatifs RD 0,09 IC 95% [0,06 ; 0,13]  $P<0,0001$ ) (157).

Un essai canadien publié en 2008 a comparé l'efficacité d'une dose quotidienne de tramadol LP par titration de 200 à 400 mg/j versus diclofénac 75 à 150 mg/j durant 8 semaines dans le traitement des douleurs liées à des gonarthroses et coxarthroses chez 100 patients (158). L'efficacité antalgique mesurée sur la réduction EVA et l'amélioration des capacités physiques étaient équivalentes dans les 2 groupes. Il existait plus d'EI dans le groupe tramadol (78% versus 59%) cependant sans différence significative ( $P=0,6$ ). En revanche, deux cas d'EI sévères étaient survenus sous diclofénac (hémorragie digestive après 45 jours de traitement et pancréatite aiguë après 14 jours de traitement). Dans deux essais randomisés chez 450 patients présentant des douleurs arthrosiques non soulagées par AINS seul, l'ajout de l'association paracétamol/tramadol permettait d'obtenir une réduction significative de la douleur comparé au groupe AINS + placebo(159). L'efficacité antalgique était en revanche similaire entre l'association paracétamol/tramadol versus AINS après un mois de traitement, sans amélioration significative de la douleur initiale (160). Des EI communs aux opioïdes étaient plus fréquents sous paracétamol/tramadol, sans EI sévères.

Ces données suggèrent donc que le **tramadol, sous forme LI ou LP et associé au paracétamol ou non, n'est en moyenne pas plus efficace qu'un AINS dans le traitement des douleurs chroniques notamment d'origine arthrosique.** L'association du tramadol et d'un AINS semble plus efficace que chacune de ces thérapeutiques en monothérapie. Cependant cette association peut exposer à davantage d'événements indésirables, que ce soit

des EI communs aux opioïdes ou des EI graves pouvant être induits par chacune de ces thérapeutiques, notamment chez les sujets âgés à risque et en cas de thérapie prolongée.

Aucune étude comparant l'efficacité de la l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine ou de la dihydrocodéine à un AINS dans la douleur chronique n'a été recensée au cours de cette recherche documentaire.

#### 4.2.3. Tolérance des AINS chez le sujet âgé

La prise d'AINS, notamment au long cours et/ou à forte dose, expose les patients à des EI différents de ceux des APII. Par leurs propriétés pharmacologiques, les AINS exposent à des **EI parfois graves**, principalement des hémorragies digestives et perforation d'ulcères gastro-duodénaux, des insuffisances rénales, des troubles cardiovasculaires (rétention hydro-sodé pouvant majoré une HTA ou une insuffisance cardiaque, IDM, troubles du rythme supraventriculaire, thromboses artérielles), des réactions d'hypersensibilités, des aggravations d'infections, des retards de cicatrisation et de consolidation de fractures (145). Les AINS exposent également à des **interactions médicamenteuses** pouvant être à l'origine de ces EI graves : majoration du risque hémorragique et augmentation de l'INR lors de la prise concomitante avec un traitement AVK, majoration du risque d'hémorragie digestive avec la prise d'antiagrégants plaquettaires, anticoagulants ou d'une corticothérapie, majoration du risque d'insuffisance rénal aiguë et d'hyperkaliémie avec la prise concomitante d'un IEC, ARA II ou diurétique (161)(162).

Il est donc nécessaire avant la prescription d'un AINS d'évaluer les antécédents du patient et **d'éliminer les contre-indications formelles** (162) : ulcère gastro-duodéal évolutif, antécédents d'ulcères peptiques ou hémorragiques récurrents, antécédents de saignement ou de perforation digestive sous AINS, une insuffisance rénale, cardiaque ou hépatocellulaire sévère. **Chez le sujet âgé**, il est recommandé de prendre en compte le risque accru d'EI graves du fait des comorbidités fréquentes, de la polymédication exposant à un risque d'interaction médicamenteuse, et d'un terrain fragilisé. Une protection gastrique par IPP en prévention du risque d'hémorragie digestive est recommandée chez les sujets de plus de 65 ans en cas de prescription d'un AINS (162).

L'ANSM signale des contre-indications formelles supplémentaires pour la classe des coxibs (inhibiteurs COX-2 sélectifs) et le diclofénac, à savoir une cardiopathie ischémique

avérée et une hypertension artérielle non contrôlée pour les coxibs ; une artériopathie périphérique et des antécédents d'AVC pour le diclofénac (162).

En effet, les données de la littérature amènent à écarter les coxibs et le diclofénac en cas de terrain cardiovasculaire à risque. Les résultats de récentes méta-analyses démontraient un risque significativement plus important d'IDM et de décompensation cardiaque sous coxibs comparé aux autres AINS (163)(164), ainsi qu'un risque plus important d'AVC suspecté sous diclofénac (bien que non démontré significativement) (164)(165). En 2011, une équipe suisse a publié une méta-analyse de 31 essais cliniques comparant le naproxène, ibuprofène, diclofénac, et quatre coxibs versus placebo chez plus de 115 000 patients. Il apparaissait une augmentation significative du taux de décès d'origine cardio-vasculaire chez les patients sous diclofénac (RR 4,0 avec IC 95% [1,2 :12,7]) et sous coxibs (RR 4,1 avec IC 95% [1,2 ; 15,7]). Le naproxène était l'AINS exposant à un risque de mort cardiovasculaire le plus faible (164).

A ce jour d'après les données de la littérature, les différents AINS disponibles sur le marché présentent une efficacité antalgique voisine. Ils diffèrent en revanche par leur profil d'EI. Le **naproxène et l'ibuprofène** (sans dépasser 1200 mg/j) **semblent exposer à moins de risques cardiovasculaires et digestifs que les autres AINS**, sur la base de méta-analyses d'essais randomisés (164)(166)(167). **L'ibuprofène et la naproxène représentent les AINS de premier choix**, compte tenu de leur profil d'EI plus favorable chez le sujet âgé, si cette classe d'antalgique est envisagée pour soulager la douleur en l'absence de contre-indication.

#### 4.2.4. Tolérance des AINS versus antalgiques de palier II

Dans la **douleur aiguë**, les essais menés lors des douleurs postopératoires et comparant la codéine, le tramadol en association ou non au paracétamol, ou la dihydrocodéine versus un AINS (le plus souvent diclofénac ou ibuprofène) n'objectivaient pas un profil d'EI significativement plus important sous AINS ou sous opioïdes faibles (9)(10)(120)(150)(155).

Les EI communs aux opioïdes comprenaient des nausées, vomissements, vertiges, constipation et parfois céphalées. Ces EI étaient plus fréquemment observés dans les groupes opioïdes que dans les groupes AINS, cependant rarement de manière significative. En l'absence d'EI grave liés aux AINS durant ces études, **une meilleure tolérance était observée dans les groupes AINS**. En effet, les patients présentant des contre-indications aux AINS étaient exclus et les traitements étaient de courte durée (moins de 10 jours) limitant le risque de survenue d'EI graves liés aux AINS.

**Cependant, ces études n'ont pas été réalisées spécifiquement chez des sujets âgés, ne permettant pas de se prononcer pour cette population présentant un risque accru d'événements indésirables graves sous AINS.**

Dans la **douleur chronique**, la tolérance des AINS comparée à celle des APII est moins bien établie. Il n'a **pas été démontré de différence significative concernant l'incidence des événements indésirables sous AINS, tramadol ou codéine** dans le traitement des douleurs arthrosiques (117)(118)(144)(156).

La méta-analyse effectuée par Welsch en 2015 incluant 5 essais contrôlés randomisés et comparant le tramadol aux AINS n'avait pas conclu à une différence significative en matière de survenue d'EI sévères. Cependant, le nombre de patients ayant stoppé les études pour cause d'EI était significativement plus important sous tramadol que sous AINS (157). Des EI sévères ont été observés sous diclofénac mais pas sous tramadol (158). La **limite de ces études** comprend une **durée de traitement relativement courte**, entre 4 et 12 semaines maximum. Une durée de traitement plus importante pourrait favoriser une incidence plus élevée d'événements indésirables sévères, notamment sous AINS et chez les patients âgés polypathologiques rarement inclus dans ces études.

D'après la synthèse de Furlan effectuée en 2006 incluant 41 essais randomisés et plus de 6000 patients sous opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse, seul la constipation et les nausées étaient significativement plus fréquentes sous opioïdes que sous antalgiques non opioïdes dont les AINS (117). Une étude de cohorte rétrospective incluant 12 000 patients âgés (moyenne d'âge 80 ans) ayant reçu un traitement par AINS, coxibs, ou opioïdes pour des douleurs arthrosiques a été réalisée entre 1999 et 2005 à partir d'une base de données de l'assurance maladie du New Jersey et de Pennsylvanie (168). Il existait un risque de fracture, d'hospitalisation et de mortalité plus élevé sous opioïdes que sous AINS. Cependant cette étude est de niveau de preuve faible, comportant des biais de confusion importants.

Deux études publiées en 2012 établissaient par **comparaison indirecte** des données de la littérature les **EI observés lors des traitements par AINS ou APII chez la personne âgée présentant des douleurs chroniques** (43)(44). Un traitement prolongé par AINS exposait à un risque plus élevé d'hémorragie digestive, d'insuffisance rénale et pour certains AINS d'événements cardiovasculaires alors que les opioïdes exposaient à un risque majoré de chute, de fracture, de rétention aiguë d'urine, de dépendance et de syndrome confusionnel par rapport aux AINS, surtout lors des traitements prolongés et à forte dose. La balance bénéfice/risque des coxibs apparaissait comme défavorable, réduisant le risque de saignement



digestif et de perforation d'ulcère gastroduodéal mais majorant le risque d'événements cardiovasculaires.

**L'absence d'essai randomisé de bon niveau de preuve sur une thérapie prolongée par APII ou AINS chez la personne âgée ne permet pas de se prononcer en faveur d'un meilleur profil d'EI entre les AINS et les antalgiques opioïdes faibles dans le traitement au long cours des douleurs chroniques (82).**

Les **recommandations des sociétés savantes** concernant la prise en charge des douleurs d'origine arthrosique chez la personne âgée (145)(169) et celles de **l'American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP)** publiées en 2012 quant à la prescription des opioïdes dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse (6)(170) permettent d'orienter le praticien dans le choix de la thérapeutique antalgique la plus adaptée pour la personne âgée. Lorsque le paracétamol est insuffisant pour soulager les douleurs modérées à sévères, le choix d'un antalgique peut se porter entre les AINS et les APII, d'efficacité proche, en fonction du terrain et des comorbidités.

**Les AINS** peuvent être envisagés en l'absence de contre-indication formelle et de pathologie cardiaque, digestive ou rénale notamment, en privilégiant l'ibuprofène ou le naproxène qui exposent à moins d'EI digestifs et cardiovasculaires d'après les résultats des études récentes. Une couverture IPP doit être systématique chez le sujet de plus de 65 ans. Le patient doit être informé des risques liés à la prise d'AINS (notamment prévenir le risque d'interaction par automédication) et le traitement doit être prescrit pendant la durée la plus courte possible. L'efficacité et la nécessité de poursuivre le traitement par AINS doivent être régulièrement réévaluées. Un traitement prolongé expose à davantage d'événements indésirables sévères et doit être évité chez la personne âgée.

**Les APII** représentent une alternative aux AINS et sont à privilégier en cas de contre-indication aux AINS et/ou d'un risque cardio-vasculaire, digestif, ou rénal important (et donc chez la population âgée gériatrique aux comorbidités importantes avec un risque d'interaction médicamenteuse fréquent). Mais le manque de données sur le bénéfice et la tolérance des opioïdes à long terme (plus de 16 semaines) ne permet pas d'établir le meilleur profil de tolérance entre AINS et APII sur les traitements de longue durée. Chacune de ces classes d'antalgiques expose à des risques différents, sans différence significative démontrée à ce jour chez la personne âgée concernant le risque d'EI sévère ou le risque de mortalité.

## 5. EFFICACITE ET TOLERANCE DES ANTALGIQUES DE PALIER II VERSUS ANTALGIQUES DE PALIER III

Peu d'essais randomisés ayant comparé l'efficacité et la tolérance entre les APII et ceux de palier III ont été réalisés. Il existe de nombreuses études comparatives entre les différents antalgiques opioïdes forts disponibles sur le marché. Les études traitant des antalgiques opioïdes forts et faibles sont pour la majorité des études observationnelles descriptives ou des essais cliniques opioïdes versus placebo.

### 5.1. Douleur aiguë

Un essai a comparé l'efficacité analgésique de la morphine 10 mg à celle de la codéine seule à la dose de 60 mg (équivalence morphinique théorique) après chirurgie intracrânienne et par voie intramusculaire. L'efficacité de la morphine était significativement supérieure à la codéine dans la première heure suivant injection ( $P=0,01$ ), ainsi que dans les 12H suivantes. Cet essai n'incluait qu'un petit effectif de 40 patients et ces résultats n'étaient pas applicables pour la voie orale (171). Un autre essai plus récent incluant 60 patients après craniectomie a comparé l'efficacité et la tolérance de la morphine, du tramadol et de la codéine par voie intramusculaire en PCA durant 24H. La morphine avait une efficacité analgésique mesurée par EVA significativement supérieure au tramadol et à la codéine, avec des EI similaires dans les trois groupes hormis les vomissements plus fréquents sous tramadol (50% versus 20% morphine et 29% codéine). Aucune différence significative existait entre les 3 groupes concernant le niveau de sédation (172). Une étude britannique publiée en 2014 comparant deux protocoles antalgiques après chirurgie maxillo-faciale, l'un par tramadol 50 à 100 mg et l'autre par morphine 10 mg par voie orale, concluait également à un soulagement de l'intensité douloureuse significativement plus important sous morphine (173).

Ces études ne représentent pas un niveau de preuve suffisant pour établir formellement la supériorité de la morphine par rapport aux APII dans le soulagement de la douleur aiguë, à dosage morphinique équivalent. De plus, ces études n'ont pas été réalisées chez la personne âgée, pouvant présenter un niveau de tolérance moindre à la morphine qu'une personne plus jeune. La voie d'administration, souvent parentérale dans les études, n'est pas applicable à la pratique ambulatoire. **Il semble cependant apparaître que la morphine possède une efficacité analgésique supérieure au tramadol ou à la codéine à dosage morphinique équivalent, avec un niveau de tolérance similaire à celui des APII, dans la douleur aiguë de type postopératoire.**

## 5.2. Douleur chronique

Une étude récente publiée en 2016 dans le Journal of the American Society of Clinical Oncology a comparé chez 240 patients présentant des douleurs modérées d'origine cancéreuse un traitement par APII (tramadol, paracétamol/codéine aux doses thérapeutiques usuelles) versus un traitement par morphine orale à faibles doses (dosage morphinique équivalent) durant 28 jours, dans un essai contrôlé randomisé (174). Le critère de jugement principal était la réduction de l'intensité douloureuse d'au moins 20 %. Celui-ci était significativement plus important sous morphine à faibles doses (88,2%) que sous APII (57,7%) (OR 6,18 avec IC 95% [3,12 ; 12,24] P<0,001). La réduction de 50% de l'intensité de la douleur initiale était également significativement plus importante dès la première semaine et durant toute l'étude dans le groupe morphine (P<0,001). Les demandes de changement d'antalgique suite à une analgésie inadéquate étaient plus fréquentes sous APII. L'incidence des EI était similaire dans les 2 groupes sans différence significative (nausées, vomissements, vertiges et constipation principalement) et aucun EI sévère n'a été recensé.

Ainsi d'après les résultats de cette étude, chez les patients présentant des douleurs modérées d'origine cancéreuse, **la morphine à faible dose apparaît significativement plus efficace que les antalgiques opioïdes faibles et sans exposer à plus d'EI.**

Ces résultats rejoignent ceux des dernières synthèses méthodiques d'essais randomisés comparant l'efficacité et la tolérance de plusieurs antalgiques opioïdes, forts ou faibles, dans le traitement de la douleur chronique. Furlan et al, dans sa méta-analyse, concluait à une **supériorité significative des antalgiques opioïdes forts (morphine, oxycodone) par rapport aux antalgiques opioïdes faibles (tramadol, codéine) et aux AINS (naproxène) dans le soulagement de la douleur chronique** (117). Les durées de traitement étaient comprises entre 1 et 16 semaines. Après ajustement, les traitements par morphine et oxycodone montraient une réduction de l'intensité initiale de la douleur significativement supérieure par rapport au naproxène, tramadol et codéine (SMD -0,34 IC 95% [-0,67 ; -0,01]). En revanche il n'existait pas de différence dans l'amélioration générale des capacités motrices. **Les EI étaient similaires entre antalgiques opioïdes forts et faibles, à dosage morphinique équivalent.**

Dans une autre méta-analyse de 2014 incluant 15 essais et plus de 5000 patients traités pour des lombalgies chroniques, par comparaison indirecte versus placebo, le tramadol seul ou en association était légèrement inférieur aux antalgiques de palier III (morphine, oxycodone, tapentadol et hydromorphone) dans l'amélioration de la douleur et des fonctions

physiques. Les EI communs aux opioïdes étaient également similaires sous tramadol et antalgiques opioïdes forts et sans EI sévères rapportés (130).

Dans les résultats des méta-analyses évaluant la tolérance et les EI des antalgiques opioïdes, **il n'est pas démontré que les APII exposent à moins d'EI et à moins de risques d'accidents sévères que la morphine à faible dose chez la personne âgée.** Les études objectivaient des risques et EI similaires sous tous les antalgiques opioïdes, forts ou faibles, mais ces évaluations réalisées le plus souvent versus placebo, ne fournissent que des comparaisons indirectes entre chaque classe d'opioïdes (73)(80)(175). Si un antalgique de palier III est envisagé, les recommandations de l'ASIPP sont de débiter un traitement par morphine à faibles doses ( $\leq 40$  mg/j), pour améliorer la tolérance et limiter le risque de survenue d'événements sévères, avec une augmentation très progressive de la posologie par palier sous la forme LI avant d'effectuer un relais par la forme LP lors de l'atteinte de la dose minimale efficace (6).

Des études spécifiques chez la personne âgée évaluant la tolérance et les risques d'un traitement par APII versus morphine orale à dose minimale efficace seraient nécessaires afin de se prononcer définitivement sur la supériorité de l'une de ces deux classes d'antalgiques opioïdes concernant leur tolérance chez la personne âgée.

## 6. SYNTHÈSE

En cas de douleurs modérées chez la personne âgée, le paracétamol est l'antalgique de première ligne, présentant le meilleur rapport efficacité/tolérance à la posologie recommandée. En cas de douleurs modérées à sévères et/ou non soulagées par le paracétamol, l'ajout d'un AINS ou d'un antalgique opioïde faible sont deux options possibles.

Que ce soit dans la douleur aiguë ou chronique, d'après les résultats de plusieurs essais thérapeutiques, les APII ne semblent pas plus efficaces qu'un AINS. Chacune de ces thérapeutiques expose à des EI différents. L'ajout d'un traitement IPP en protection gastrique est recommandé chez le sujet de plus de 65 ans. Une analyse des données récentes de la littérature met en évidence un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires (notamment IDM et AVC) avec le diclofénac et les coxibs plutôt qu'avec les autres AINS non sélectifs. L'ibuprofène et le naproxène exposent à moins d'EI digestifs et cardiovasculaires et représentent ainsi les AINS de premier choix si cette classe d'antalgiques est envisagée.

Cependant, les nombreuses contre-indications des AINS et leur toxicité cardio-vasculaire, rénale ou digestive leur confère un profil souvent plus à risque que celui des APII chez la population âgée, notamment gériatrique aux nombreuses comorbidités. Bien que ce risque n'ait pas été démontré significativement dans les études (les populations âgées à risque d'EI graves aux AINS étant souvent exclus), la prescription d'un APII peut s'avérer préférable dans le soulagement de la douleur pour cette population fragile.

Les effets cliniques de la codéine et du tramadol varient selon les individus en fonction de leur équipement enzymatique en isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6), soumis au polymorphisme génétique. L'activité analgésique opioïde de ces molécules dépend de leur métabolisation hépatique par cette isoenzyme, permettant la formation de leur métabolite actif avec une affinité nettement supérieure envers les récepteurs opioïdes endogènes que les molécules mères. Ainsi, la codéine et le tramadol peuvent avoir une efficacité analgésique très faible chez les « métaboliseurs lents » ou à l'inverse exposer à des surdosages et à la survenue d'EI importants chez les « métaboliseurs ultra-rapides » du CYP2D6.

L'efficacité analgésique apparaît similaire entre les différents APII, notamment entre la codéine et le tramadol. L'association tramadol/paracétamol semble plus efficace que le tramadol seul. La forme LP du tramadol semble plus adaptée dans le soulagement des douleurs chroniques que la forme LI, avec une plus grande efficacité observée. L'association paracétamol/poudre d'opium avec ou sans caféine n'a pas bénéficié d'études suffisantes à ce

jour. Elle n'apparaît pas supérieure en matière d'efficacité ou de tolérance par rapport aux autres APII et reste pourtant très prescrite en ambulatoire. La dihydrocodéine en revanche est très peu prescrite en France et n'a quasiment pas bénéficié de nouvelles évaluations depuis plus de 15 ans. Elle n'apparaît pas plus efficace que les autres APII mais semble exposer à davantage de risques de dépendance et sa posologie est moins adaptable.

Tous les APII exposent aux mêmes EI que ceux de la morphine. Les EI communs les plus fréquemment observés chez le sujet âgé (plus de 65 ans les études) étant la constipation, les nausées, les vertiges et la somnolence. Il existe également un risque de syndrome confusionnel, de chute et de fracture significativement plus important chez cette population. Aucun des APII ne présente un meilleur profil de tolérance chez la personne âgée. Pour le tramadol, la forme LP et la forme en association fixe au paracétamol, à dosage plus faible, sont mieux tolérées que les formes LI. La codéine semble exposer à davantage de somnolence et de constipation par rapport au tramadol qui, lui, expose à davantage de nausées, vomissements et vertiges. En revanche, le tramadol présente un profil d'EI plus étendu, comme des hyponatrémies, hypoglycémies, syndromes sérotoninergiques ou convulsions.

Il existe peu d'études ayant comparé les effets des APII à ceux de la morphine. Ces études semblent montrer une efficacité équivalente voire supérieure de la morphine à faible dose par rapport aux APII aux doses thérapeutiques usuelles et sans exposer à plus d'EI que ceux des APII. De plus, la morphine n'étant pas soumise au CYP2D6, son effet est moins variable.

En cas de prescription d'un APII chez la personne âgée, les études montrent une meilleure tolérance en débutant le traitement à faible dose avec augmentation très progressive de la posologie, en recherchant la dose minimale efficace. L'évaluation clinique de la tolérance du traitement doit être régulière. La majorité des EI communs aux opioïdes sont dose-dépendants et régressent après quelques jours, hormis la constipation (nécessitant un régime adapté voir un traitement laxatif systématique chez la personne âgée). En cas d'échec de l'APII instauré, une rotation d'antalgiques opioïdes faibles est une option envisageable ainsi qu'un passage sous morphine à faible dose, d'efficacité moins variable. Quel que soit le traitement opioïde instauré, sa durée doit être la plus courte possible. Il n'existe pas dans la littérature d'étude de haut niveau de preuve ayant évalué l'efficacité et la tolérance des antalgiques opioïdes sur une période de plus de 16 semaines chez la personne âgée. Leur bénéfice au long cours n'est pas démontré et ils exposent le patient à un plus grand risque d'EI graves comme des chutes, un syndrome confusionnel, une dépendance ou un surdosage en cas de thérapie prolongée.

# **PARTIE III : ENQUETE DE PRATIQUE AUPRES DES MEDECINS GENERALISTES DE BOURGOGNE SUR LA PRESCRIPTION DES ANTALGIQUES DE PALIER II CHEZ LA PERSONNE AGEE DE 75 ANS ET PLUS.**

## **1. OBJECTIF**

L'objectif principal de ce travail était d'étudier la place attribuée aux APII dans le traitement de la douleur par excès de nociception chez la personne âgée de 75 ans et plus par les MG dans leur pratique quotidienne.

Les objectifs secondaires étaient :

- De déterminer les méthodes d'évaluation de la douleur utilisées par les MG chez la personne âgée,
- D'évaluer la balance efficacité/tolérance des différents APII disponibles en France selon les effets constatés par les MG chez la personne âgée.

## **2. MATERIEL ET METHODES**

### **2.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive, transversale, déclarative et quantitative.

### **2.2. Population**

La population étudiée consistait en l'ensemble des MG exerçant une activité libérale inscrits au Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins (CDOM) en Bourgogne, avec ou sans orientation particulière.

### **2.3. Questionnaire**

Une enquête de pratique a été réalisée auprès de ces médecins entre le 15 février 2016 et le 30 avril 2016 à l'aide d'un questionnaire. Ce dernier avait été au préalable testé auprès de

3 MG afin de repérer les possibles défauts de formulation des questions ou leur manque de pertinence. Ceci a abouti après relecture par ma directrice de thèse à la forme définitive du questionnaire (ANNEXE 1).

Le questionnaire, accompagné d'une note explicative, a été adressé aux MG disposant d'une adresse courriel par internet sous Google Forms, via les CDOM de Côte d'Or, de l'Yonne et de la Nièvre. En raison de l'impossibilité de transmission par courrier électronique aux MG de Saône-et-Loire, le questionnaire leur a été adressé par courrier postal. Ils ont été sélectionnés au hasard dans l'annuaire téléphonique des pages jaunes, section MG. Le questionnaire a été conçu afin de pouvoir être imprimé recto-verso sur une feuille A4 et de faciliter ainsi son remplissage. Une enveloppe pré-remplie et pré-timbrée était également fournie avec le questionnaire afin d'augmenter le taux de réponse. Aucune relance n'a été faite, le questionnaire étant anonyme.

Le questionnaire s'était inspiré de celui réalisé lors d'un précédent travail de thèse auprès des MG de Côte d'Or sur la prescription des antalgiques de palier III chez la personne âgée (176), tout en s'orientant plus spécifiquement sur les différentes spécialités prescrites au sein des APII et leurs effets. Il se composait de 23 questions à réponses fermées. Pour certaines questions, les MG avaient la possibilité de signaler une autre réponse que celles proposées.

Les premières questions, d'ordre général, portaient sur la fréquence estimée par le MG de ses consultations ayant pour motif la douleur chez une personne âgée, les méthodes d'évaluation de la douleur utilisées, les thérapeutiques antalgiques privilégiées chez le sujet âgé et le respect ou non des recommandations OMS dans la prescription d'antalgiques.

Les questions suivantes, plus spécifiques, portaient sur la stratégie thérapeutique adoptée en cas de douleur non soulagée par un antalgique de palier I, les situations motivant le MG à la prescription des APII, le type de douleur traitée par APII et le maintien ou non d'un antalgique de palier I, la fréquence de prescription des APII chez la personne âgée, la durée moyenne de prescription, le dosage privilégié et les réticences des MG quant à la prescription d'APII chez la personne âgée.

La suite du questionnaire concernait le choix du MG parmi les différents APII disponibles, les raisons de ce choix ainsi que les EI observés avec l'APII privilégié dans ses prescriptions. Le médecin était ensuite interrogé sur sa gestion des EI ainsi que celle d'une douleur non soulagée par l'APII prescrit.

Les questions suivantes portaient sur l'évaluation par le MG de sa prescription d'APII chez le sujet très âgé, dément ou non communicant et sur l'observation ou non d'EI plus fréquents avec l'augmentation de l'âge.



Les dernières questions évaluaient les impressions globales du médecin à propos de l'utilisation des APII chez la personne âgée, leur place dans le soulagement de la douleur et la nécessité ou non de recourir à un avis spécialisé.

Un espace était laissé libre à la fin du questionnaire pour toute remarque.

#### **2.4. Analyse statistique**

Les réponses anonymes au questionnaire ont été collectées dans un tableur Microsoft Excel. Les données ont été analysées en utilisant les fonctionnalités du logiciel Excel.

Compte-tenu du type d'étude, les résultats ont été rendus sous forme de pourcentages, sans test statistique.

### **3. RESULTATS**

Sur 603 MG de Côte d'Or, de l'Yonne et de la Nièvre ayant une adresse mail valide transmise au CDOM, 69 ont répondu en retournant par e-mail le questionnaire. Trois questionnaires n'étaient pas remplis et ont été exclus, soit 66 questionnaires exploitables pour un taux de participation de 11%.

Sur 100 questionnaires envoyés par courrier postal aux MG de Saône-et-Loire, 49 ont été retournés et exploitables, soit un taux de participation de 49%.

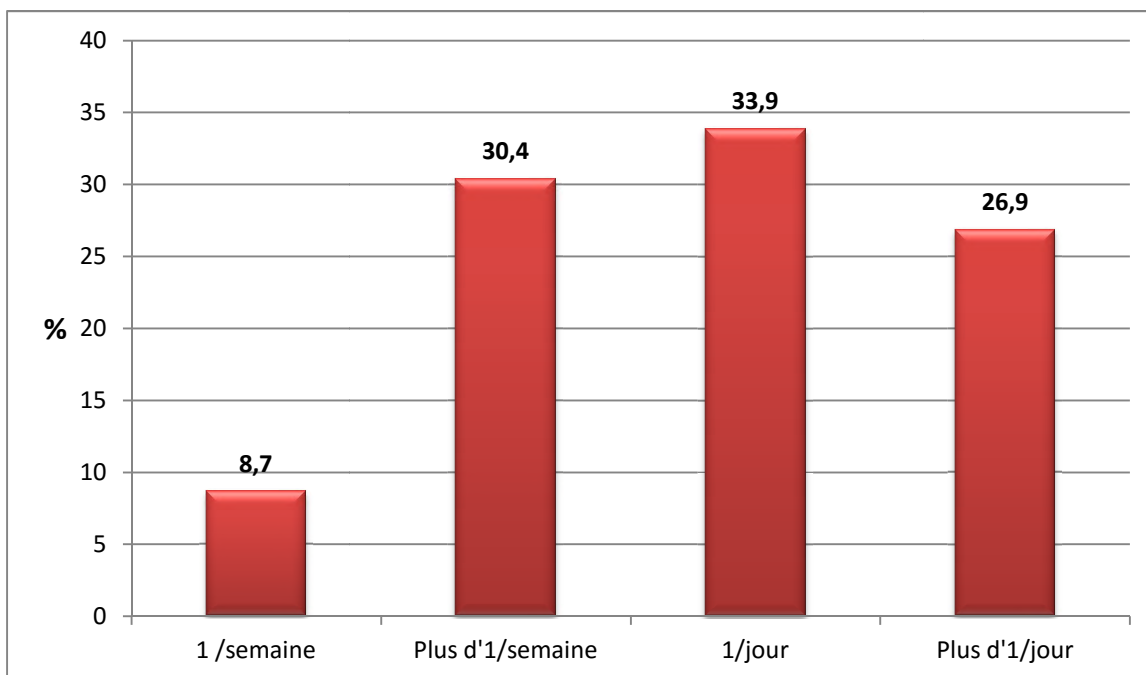
L'analyse a donc porté sur un total de **115 questionnaires** exploitables, avec un taux de participation global de 16,4%.

#### **3.1. La douleur chez la personne âgée en médecine générale**

##### **3.1.1. Fréquence des consultations**

La douleur chez la personne âgée apparaissait comme un motif de consultation très fréquent en médecine générale. Au total, 60,8% des médecins interrogés estimaient qu'ils réalisent une à plusieurs consultations dans la même journée pour ce motif, avec 33,9% qui déclaraient au moins une consultation/jour et 26,9% plus d'une consultation par jour.

La figure 1 représente la fréquence des consultations ayant pour motif la douleur chez la personne âgée estimée par les MG :



**Figure 1 : Fréquence des consultations douleur chez le personne âgée en médecine générale**

### 3.1.2. Evaluation de la douleur

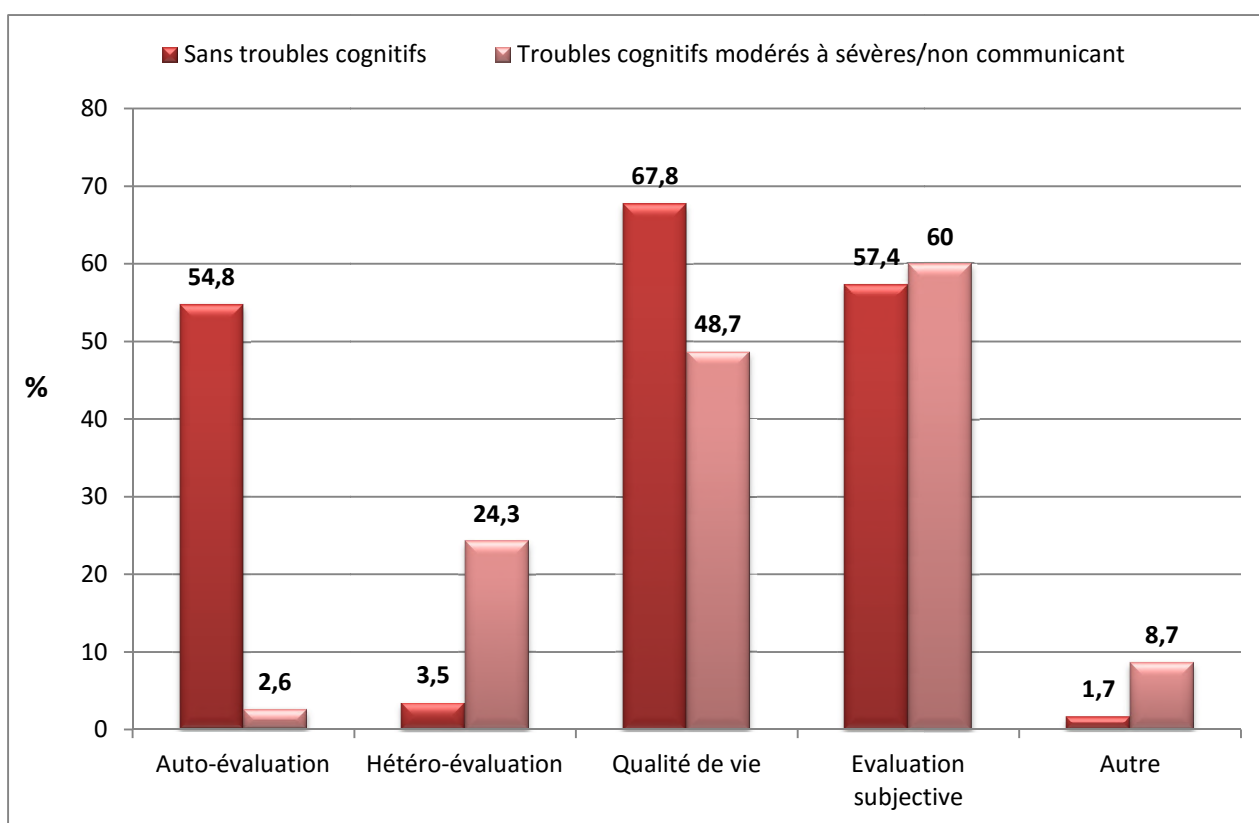
En présence ou non d'un trouble cognitif, les méthodes d'évaluation de la douleur privilégiées étaient l'appréciation selon la qualité de vie de la personne, utilisée dans 67,8% des cas en l'absence de trouble cognitif et dans 48,7% en présence de troubles cognitifs, ainsi qu'une évaluation subjective simple dans respectivement 57,4% et 60% des cas.

**Chez la personne âgée sans trouble cognitif ou ayant des troubles cognitifs légers** (score au Mini-Mental State Examination > 20), les échelles d'auto-évaluation de la douleur étaient utilisées par 54,8% des MG. Parmi ces échelles d'auto-évaluation, l'échelle verbale numérique (EVN) était plébiscitée par plus de 3 MG sur 4 (77,8%). L'échelle visuelle analogique (EVA) et l'échelle verbale simple (EVS) étaient chacune utilisées par 1 MG sur 4, respectivement dans 25,4% et 23,8% des cas. Ils étaient 1,7% à avoir signalé utiliser une autre échelle d'auto-évaluation que celles proposées, à savoir l'échelle DN4 en cas de suspicion de douleur neuropathique.

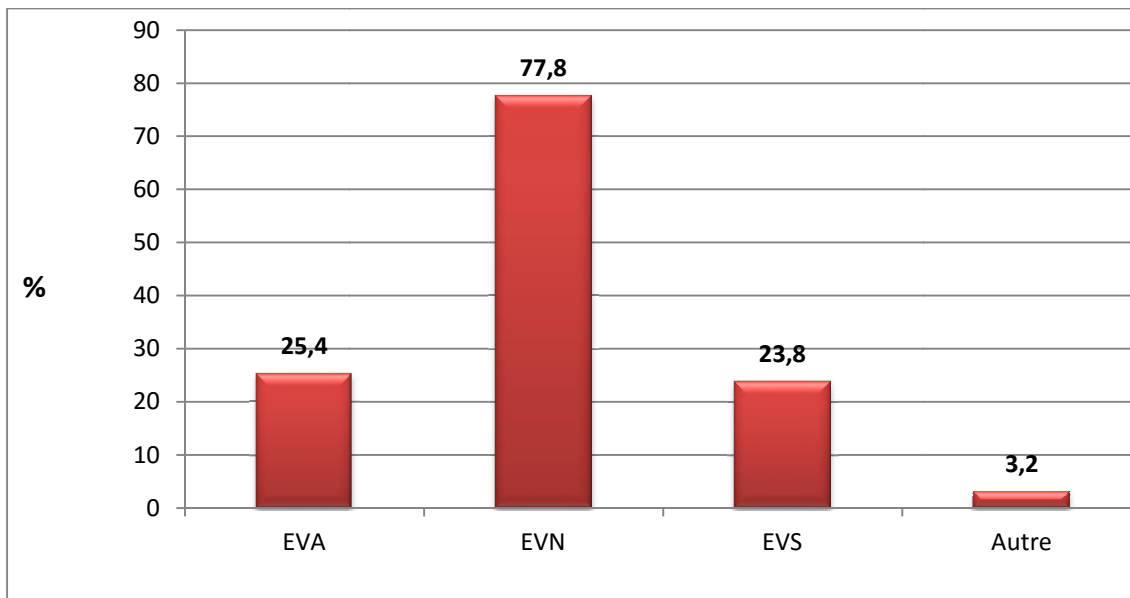
**Chez la personne âgée présentant des troubles cognitifs importants ou n'étant pas en mesure de communiquer**, 8,7% des MG avaient signalé évaluer la douleur en se basant sur l'avis de l'entourage ou de l'équipe soignante pour ceux en institution, ainsi que sur l'appréciation de l'appétit, du sommeil ou une modification du comportement. Enfin les échelles d'hétéro-évaluation étaient privilégiées par 24,3% des MG pour cette population. L'échelle ALGOPLUS a été mentionnée 2 fois et l'échelle DOLOPLUS 3 fois.

La figure 2 représente les méthodes d'évaluation de la douleur utilisées par les MG dans leur pratique courante chez la personne âgée.

La figure 3 représente les échelles d'auto-évaluation de la douleur utilisées par les MG chez les patients sans troubles cognitifs :



**Figure 2 : Méthodes d'évaluation de la douleur utilisées par les médecins généralistes**

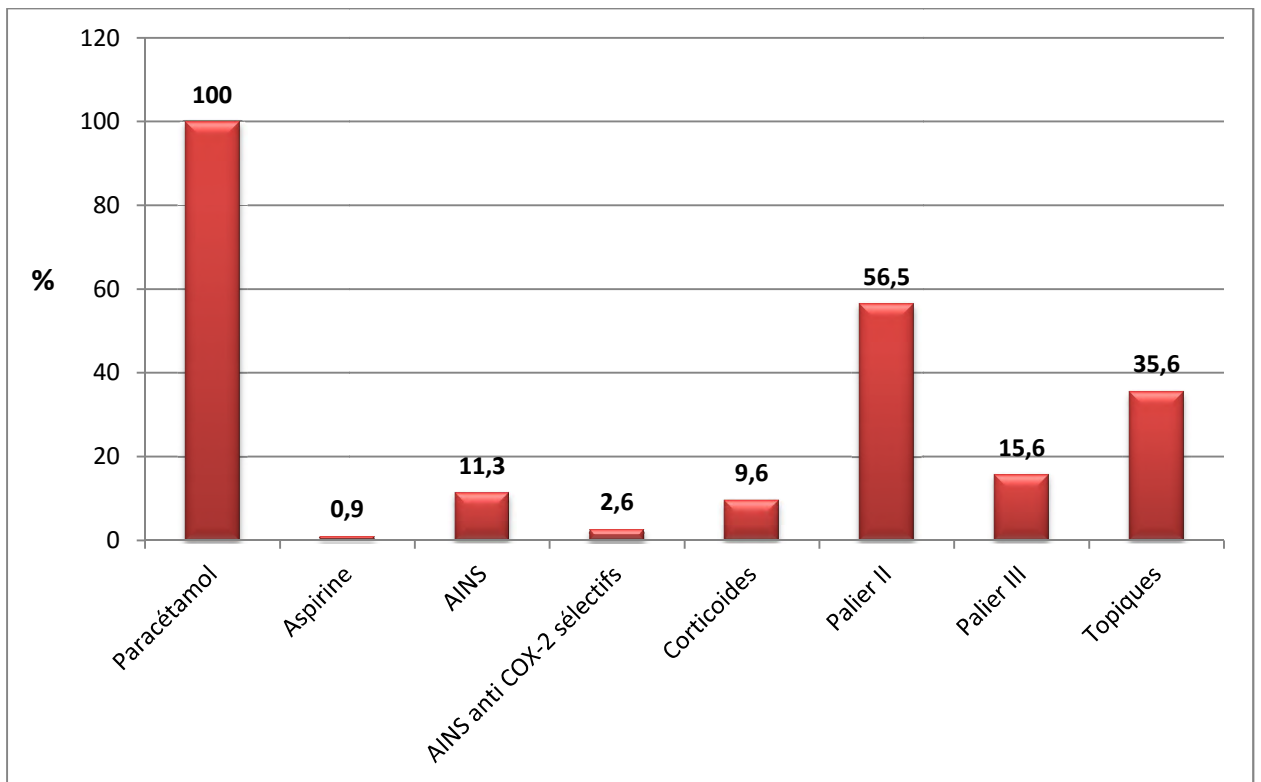


**Figure 3 : Echelles d’auto-évaluation utilisées par les médecins généralistes chez les patients sans troubles cognitifs**

### 3.1.3. Thérapeutiques antalgiques privilégiées

Le paracétamol restait très nettement l’antalgique privilégié parmi l’ensemble des thérapeutiques médicamenteuses en cas de douleur nociceptive chez la personne âgée, utilisé par 100% des MG interrogés. Les APII arrivaient en seconde position, mentionnés par 56,4% des MG, suivis des topiques en 3<sup>ème</sup> position dans 35,6% des cas. Les antalgiques de palier III étaient mentionnés par 15,6% des MG avant les AINS dans 11,3% des cas et les corticoïdes dans 9,6% des cas.

La figure 4 représente les thérapeutiques antalgiques privilégiées de façon globale par les généralistes dans le traitement de la douleur nociceptive chez la personne âgée :

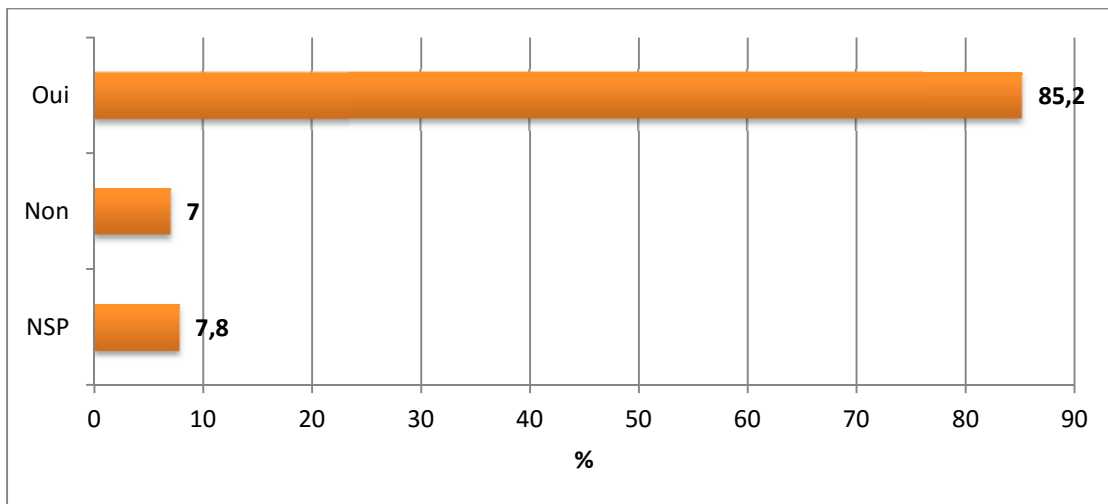


**Figure 4 : Thérapeutiques antalgiques privilégiées par les médecins généralistes dans le traitement de la douleur nociceptive**

### 3.1.4. Recommandations OMS

Dans 85,2% des cas, les MG respectaient les recommandations OMS dans la prise en charge de la douleur selon son niveau d'intensité, en débutant par un antalgique de palier I pour une douleur légère à modérée, un APII en cas de douleur modérée à sévère ou en l'absence d'efficacité d'un antalgique de palier I, voire un antalgique de palier III en cas de douleur sévère ou non soulagée par les paliers inférieurs.

La figure 5 représente la réponse des MG à la question : « tenez-vous compte des recommandations OMS concernant la prescription des antalgiques par paliers successifs selon l'intensité de la douleur ? » :



**Figure 5 : Respect des recommandations OMS dans la prescription des antalgiques par paliers successifs**

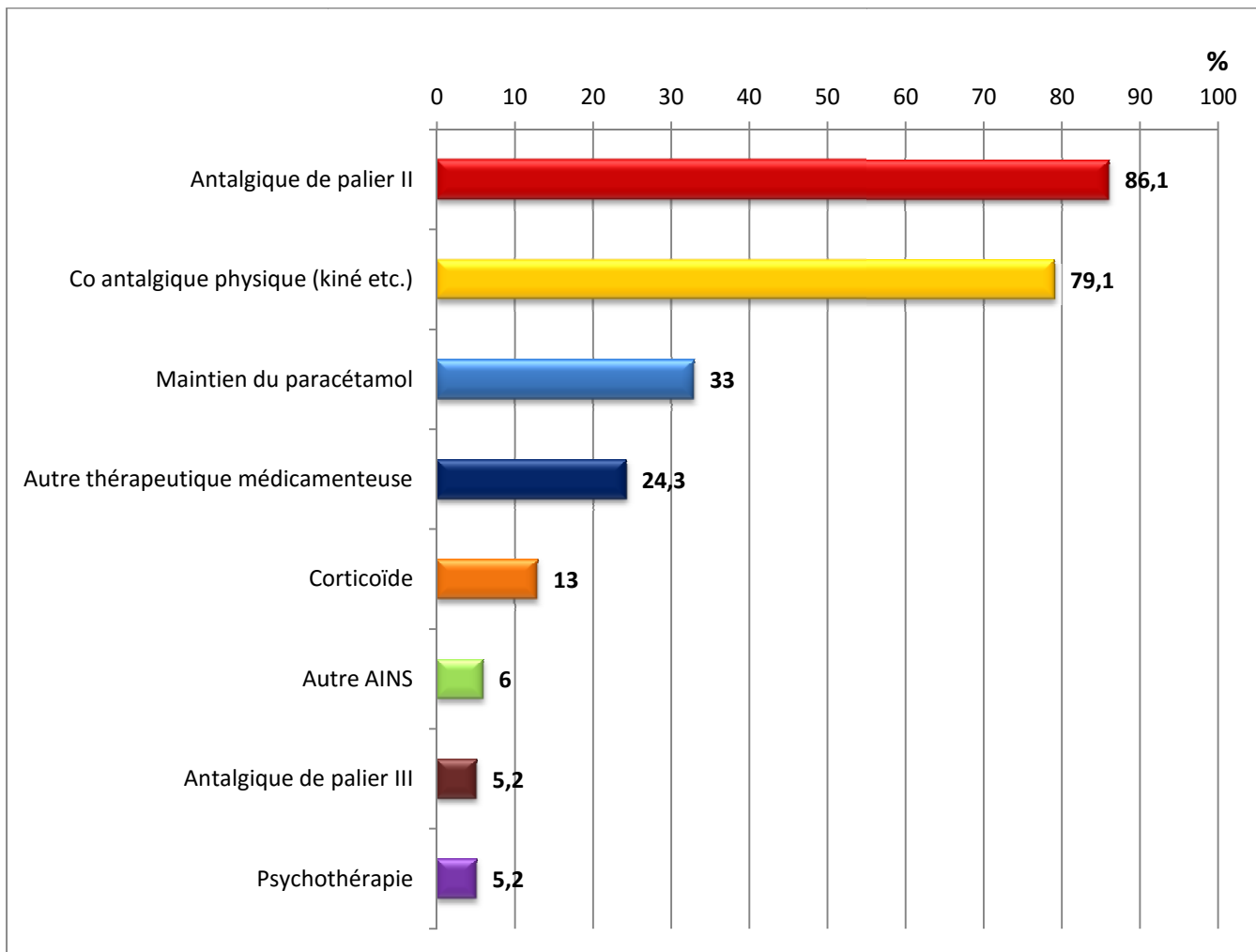
### **3.2. Situations de prescription d'un antalgique de palier II**

#### **3.2.1. Stratégies thérapeutiques en cas de douleur non soulagée par un antalgique de palier I**

En cas de douleur d'origine arthrosique non soulagée par le paracétamol, un AINS ou l'aspirine seul, 86,1% des MG optaient pour les APII. La prescription d'une thérapeutique co-antalgique non médicamenteuse de type physique, telle que la kinésithérapie ou la physiothérapie, était également largement plébiscitée dans 79,1% des cas. Deux médecins sur trois (67%) déclaraient prescrire un APII associé à une thérapeutique co-antalgique physique dans cette situation, plus ou moins associés au paracétamol ou à un autre antalgique.

Un tiers des MG (33%) déclaraient maintenir le paracétamol dans cette situation (douleur arthrosique non soulagée par antalgique de palier I), 24,3% prescrivait également une autre thérapeutique médicamenteuse (topiques, antidépresseurs, etc.). Seulement 5,2% des MG prescrivait directement des antalgiques de palier III dans cette situation.

La figure 6 représente les thérapeutiques choisies par les MG en cas de douleur d'origine arthrosique non soulagée par un antalgique de palier I :



**Figure 6 : Prescriptions thérapeutiques lors d'une douleur d'origine arthrosique non soulagée par un antalgique de palier I**

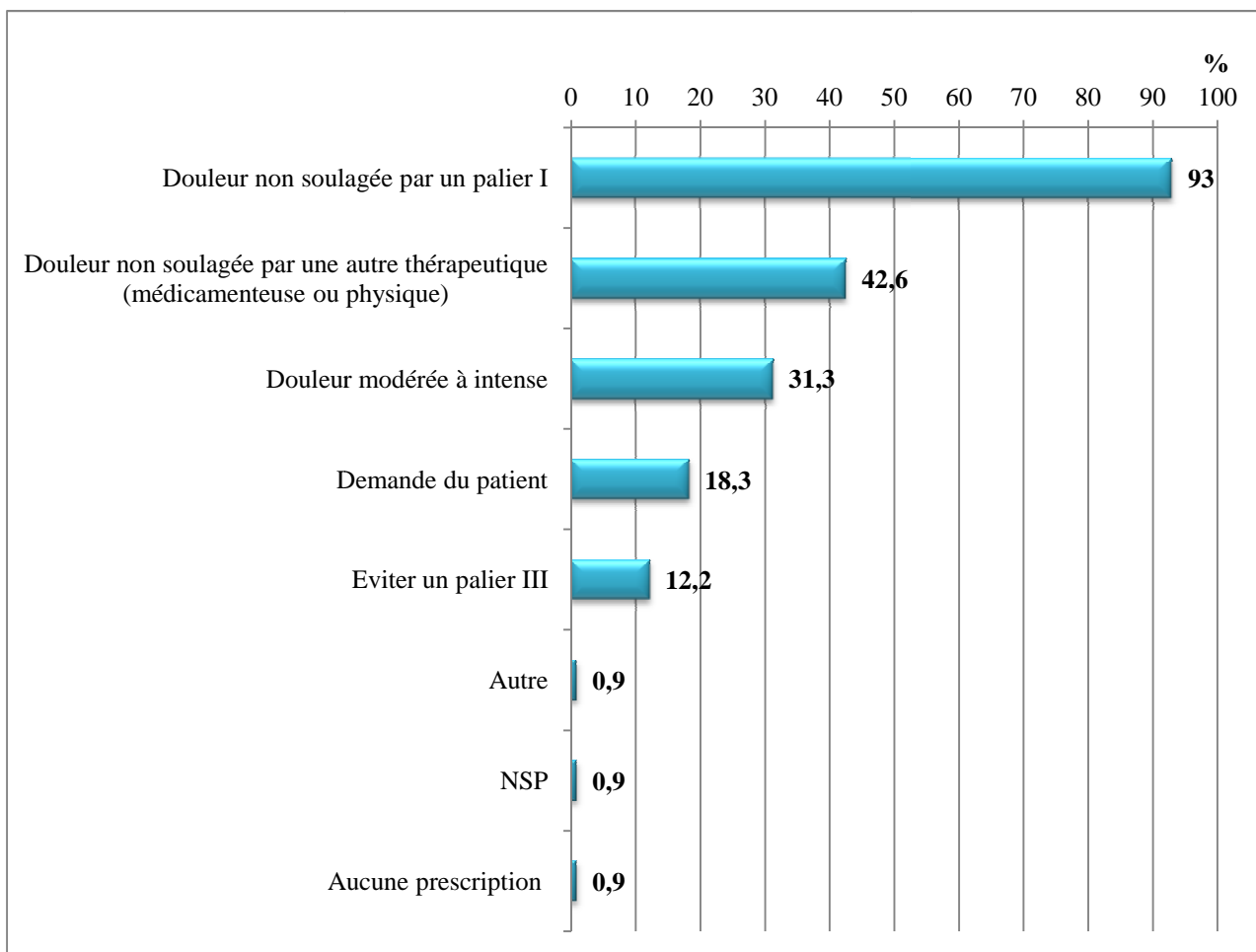
### 3.2.2. Situations motivant la prescription d'un antalgique de palier II

La motivation première de prescription d'un APII était la douleur non soulagée par un antalgique de palier I, pour 93% des MG. La douleur non soulagée par une autre thérapeutique médicamenteuse (corticothérapie, topiques, etc.) ou non médicamenteuse (kinésithérapie etc.) était également un motif important de prescription d'un APII pour 42,6% des MG. La présence d'une douleur modérée à intense arrivait en troisième position, pour 31,3% des MG.

La prescription d'un APII en réponse à la demande du patient apparaissait dans 18,3% des cas. Par ailleurs, 12,2% des MG déclaraient prescrire un APII afin d'éviter un antalgique de palier III.

Un MG (0,9%) déclarait choisir les APII en cas de contre-indication à d'autres classes médicamenteuses. Un MG (0,9%) mentionnait ne pas prescrire d'APII chez le sujet âgé.

La figure 7 représente les situations en pratique courante amenant les MG à prescrire un APII chez une personne âgée :



**Figure 7 : Motivations des médecins généralistes dans la prescription des antalgiques de palier II**

### 3.2.3. Types de douleurs traitées par antalgique de palier II

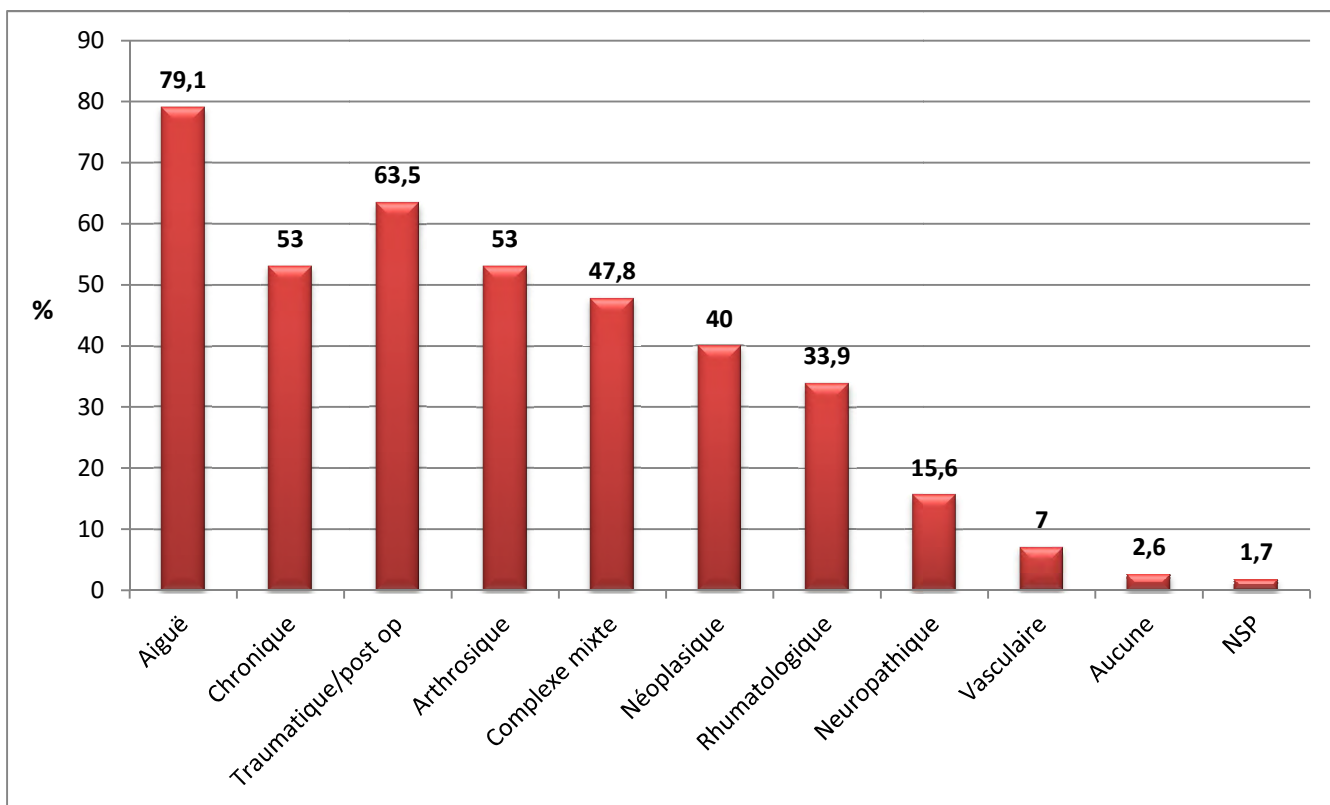
Les MG interrogés déclaraient privilégier les APII pour la douleur aiguë dans 79,1% des cas et pour la douleur chronique dans 53% des cas, avec une prédominance d'utilisation pour les douleurs d'origine traumatique ou postopératoire dans 63,5% des cas.

Au total, 53% des MG utilisaient les APII dans le traitement des douleurs d'origine arthrosique, tandis que 47,8% d'entre eux les utilisaient dans les douleurs complexes mixtes. Venaient ensuite les douleurs néoplasiques pour 40% des MG puis les autres douleurs rhumatologiques non arthrosiques dans 33,9% des cas.

Trois médecins (2,6%) ont signalé ne privilégier aucune douleur en particulier lors d'une prescription d'AP II.



La figure 8 représente les types de douleurs motivant les MG pour la prescription d'un APII chez la personne âgée :

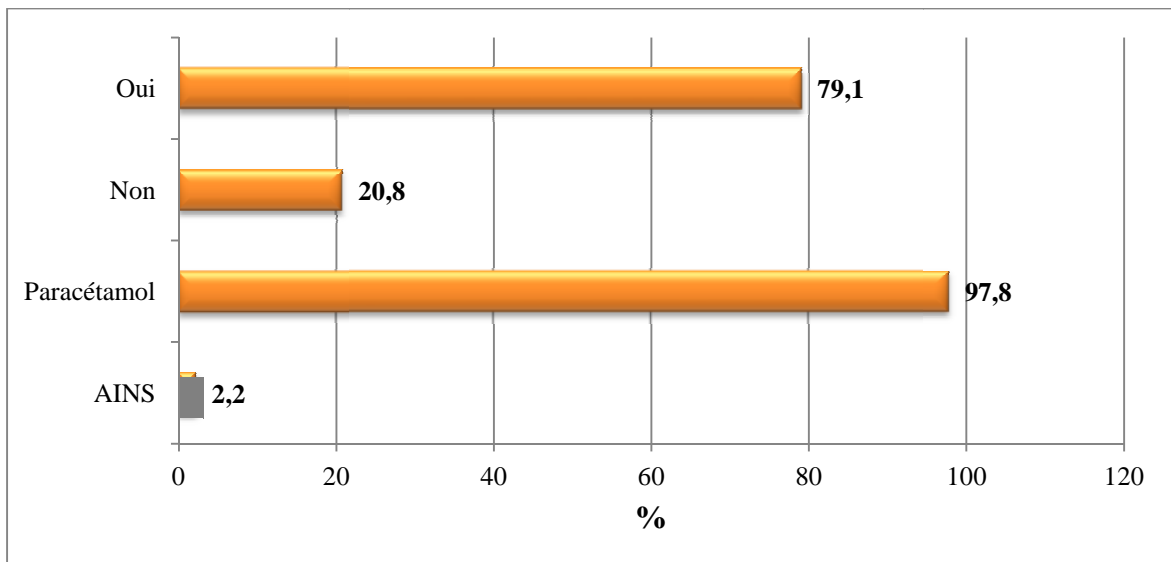


**Figure 8 : Types de douleurs traitées par antalgique de palier II**

#### 3.2.4. Modalités de prescription des antalgiques de palier II chez la personne âgée

Il apparait clairement que 79,1% des MG maintenaient un antalgique de palier I lors d'une prescription d'un APII. Il s'agissait du paracétamol dans 97,8% des cas.

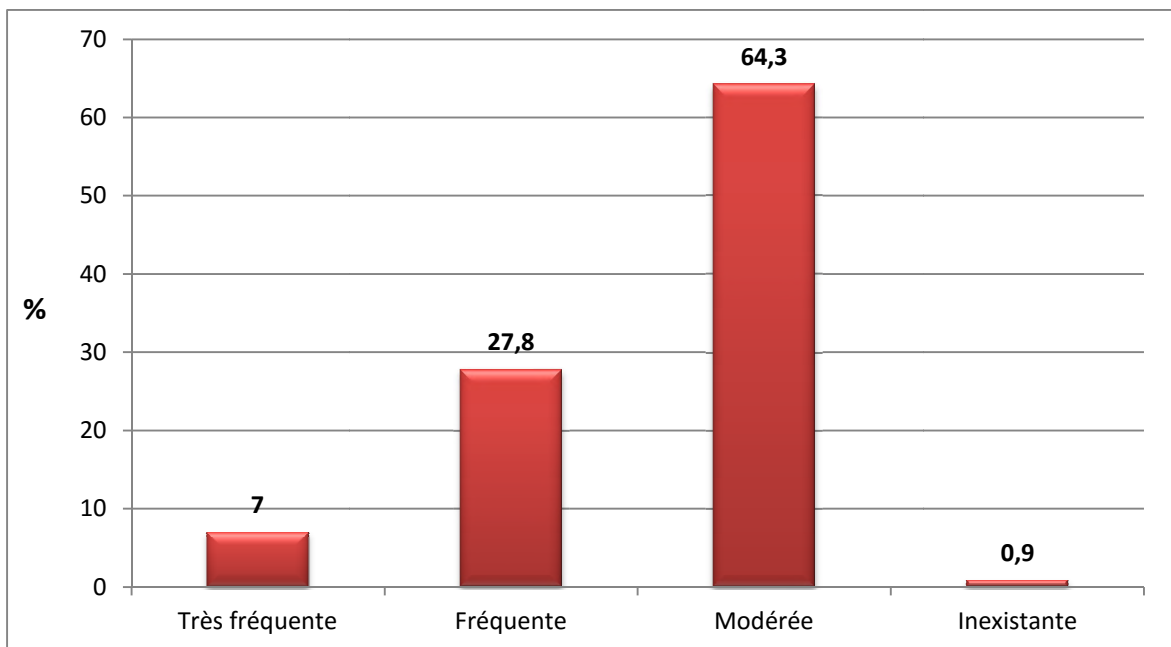
La figure 9 représente la réponse des MG à la question « maintenez-vous un antalgique de palier I en cas de prescription d'un antalgique de palier II, et si oui lequel » :



**Figure 9 : Maintien d'un antalgique de palier I lors du passage à un antalgique de palier II**

Dans 64,3% des cas, les MG évaluaient leur taux de prescription d'APII comme modéré chez la personne âgée. Plus d'un quart (27,8%) des MG utilisaient fréquemment ces antalgiques et 7% les utilisaient très fréquemment.

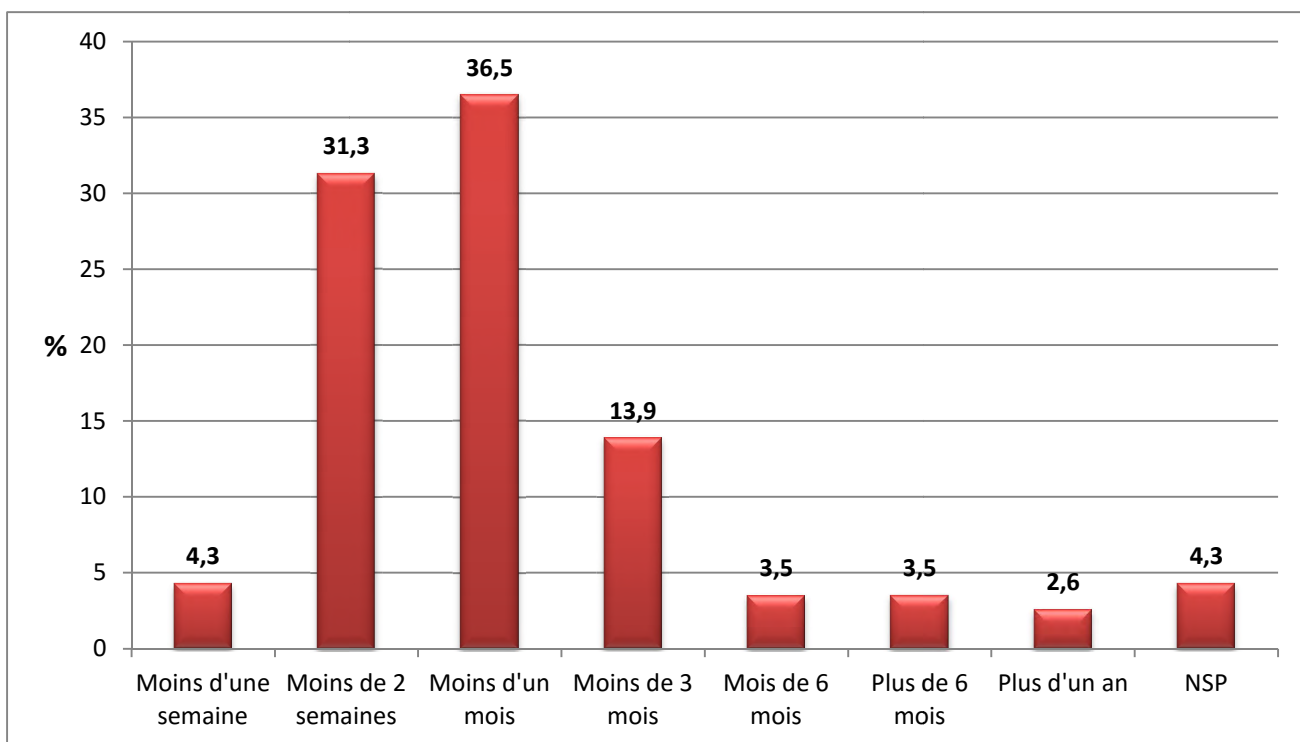
La figure 10 représente la fréquence de prescription d'APII chez la personne âgée évaluée par les MG :



**Figure 10 : Fréquence de prescription des antalgiques de paliers II chez la personne âgée**

Concernant la durée moyenne de traitement par APII chez les patients âgés, au total 72,1% des MG déclaraient une durée inférieure à 1 mois. Ils étaient répartis en 36,5% entre moins d'un mois et jusqu'à 2 semaines, 31,3% entre moins de 2 semaines et jusqu'à 1 semaine et 4,3% moins d'une semaine. Seulement 3,5% estimaient utiliser les APII pendant plus de 6 mois en moyenne et 2,6% pendant plus d'un an.

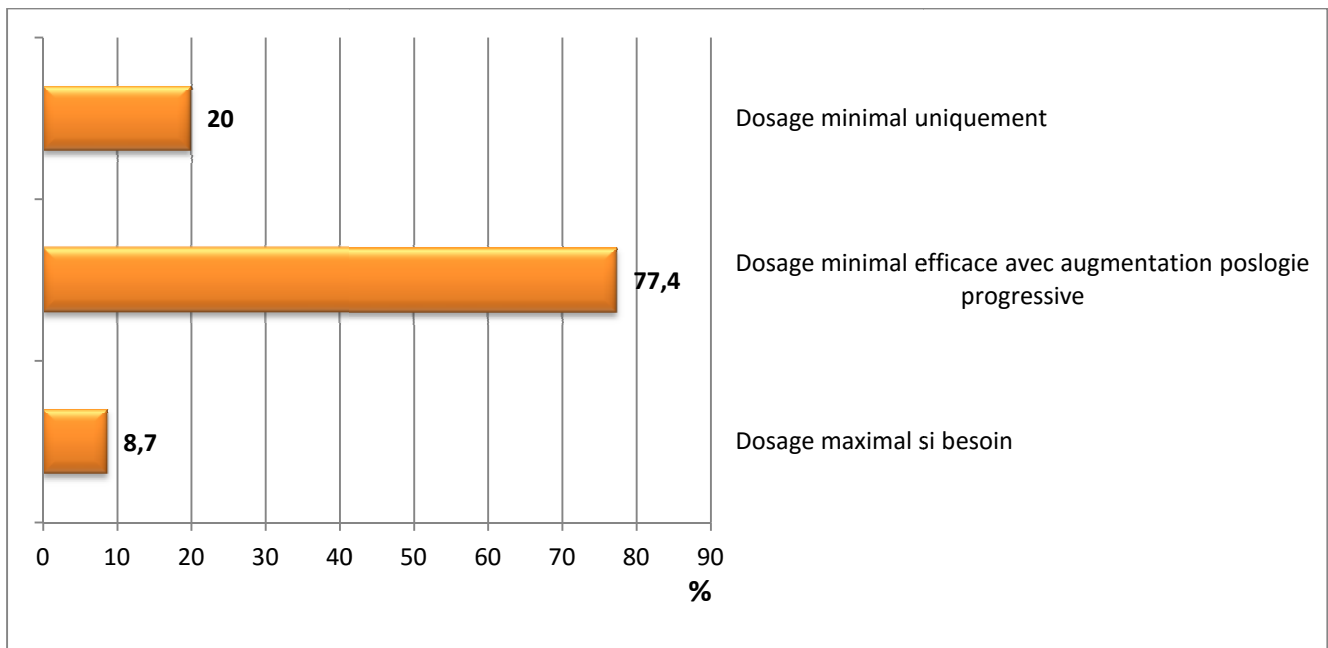
La figure 11 représente la durée moyenne de traitement par APII estimée par les MG chez leurs patients âgés :



**Figure 11 : Durée moyenne de traitement par antalgique de palier II**

Concernant la posologie d'APII privilégiée, il existait une nette prédominance, soit dans 77,4% des cas, pour l'utilisation de doses minimales efficaces avec une augmentation progressive de la posologie. Un MG sur 5 (20%) déclarait cependant prescrire ces antalgiques pour cette population uniquement au dosage minimal. Enfin, 8,7% des MG prescrivaient le dosage maximal.

La figure 12 représente les posologies privilégiées lors de l'utilisation des APII chez la personne âgée :



**Figure 12 : Posologie des antalgiques de palier II**

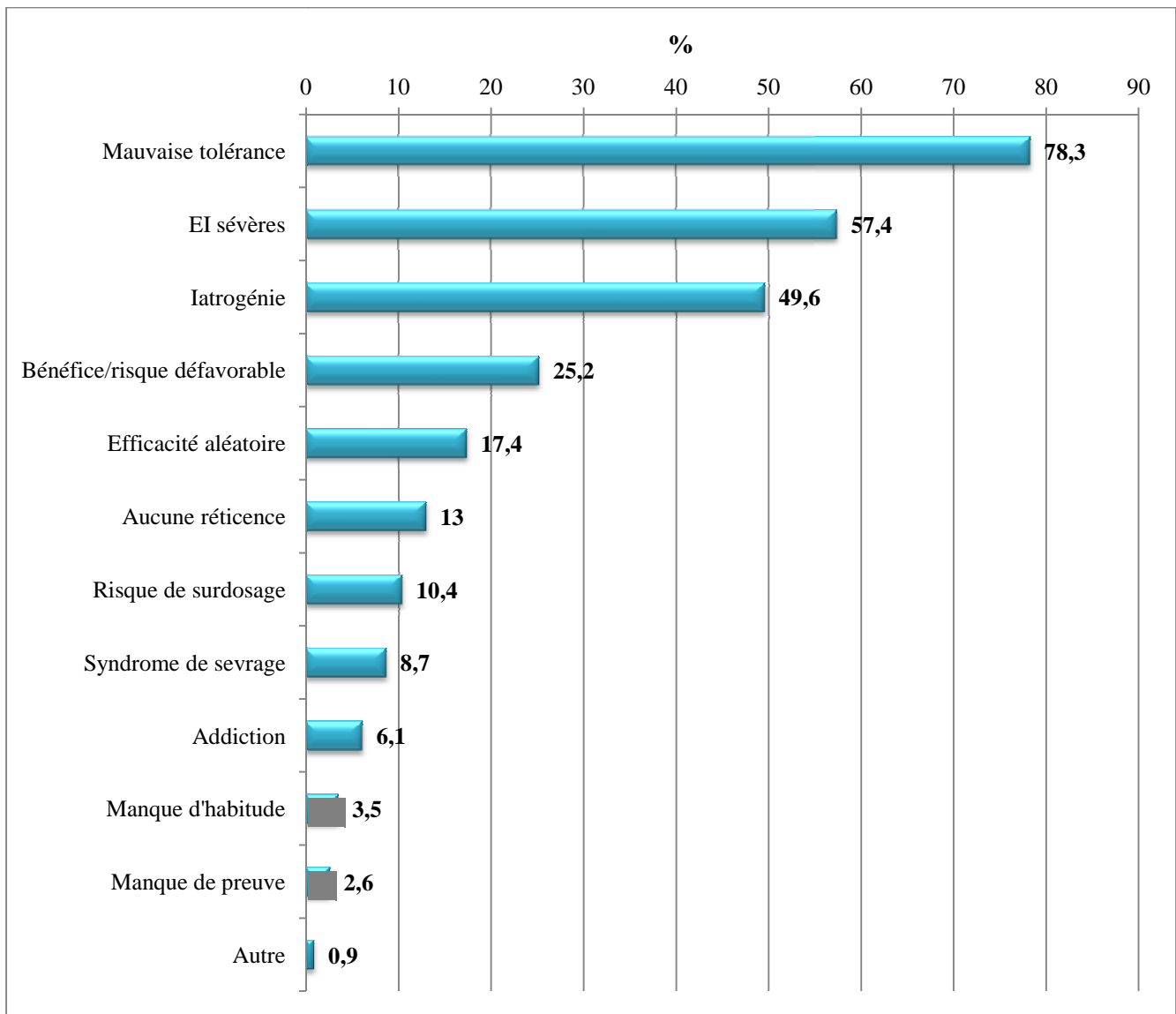
### 3.2.5. Réticences quant à l'utilisation des antalgiques de palier II

Les trois principales réticences émises quant à l'utilisation des APII étaient leur mauvaise tolérance chez la personne âgée pour 78,3% des MG, la crainte d'EI sévères potentiels dans 57,4% des cas et le risque iatrogène pour 49,6% des cas.

Les autres motifs de réticence étaient en proportions plus faibles et variées (voir figure 13). A noter qu'un quart (25,2%) des MG interrogés jugeaient la balance bénéfice/risque des APII défavorable chez la personne âgée et 17,4% trouvaient leur efficacité trop aléatoire.

Enfin, 13% des MG n'émettaient aucune réticence à prescrire un APII chez le sujet âgé et un MG (0,9%) avait signalé n'avoir aucune réticence mais tenir compte du risque iatrogène et des comorbidités par évaluation individuelle.

La figure 13 représente les différentes réticences des MG quant à la prescription d'un APII chez la personne âgée :



**Figure 13 : Motifs de réticence à la prescription des antalgiques de paliers II chez le sujet âgé**

### **3.3. Orientations dans le choix d'un antalgique de palier II et gestion de ses effets**

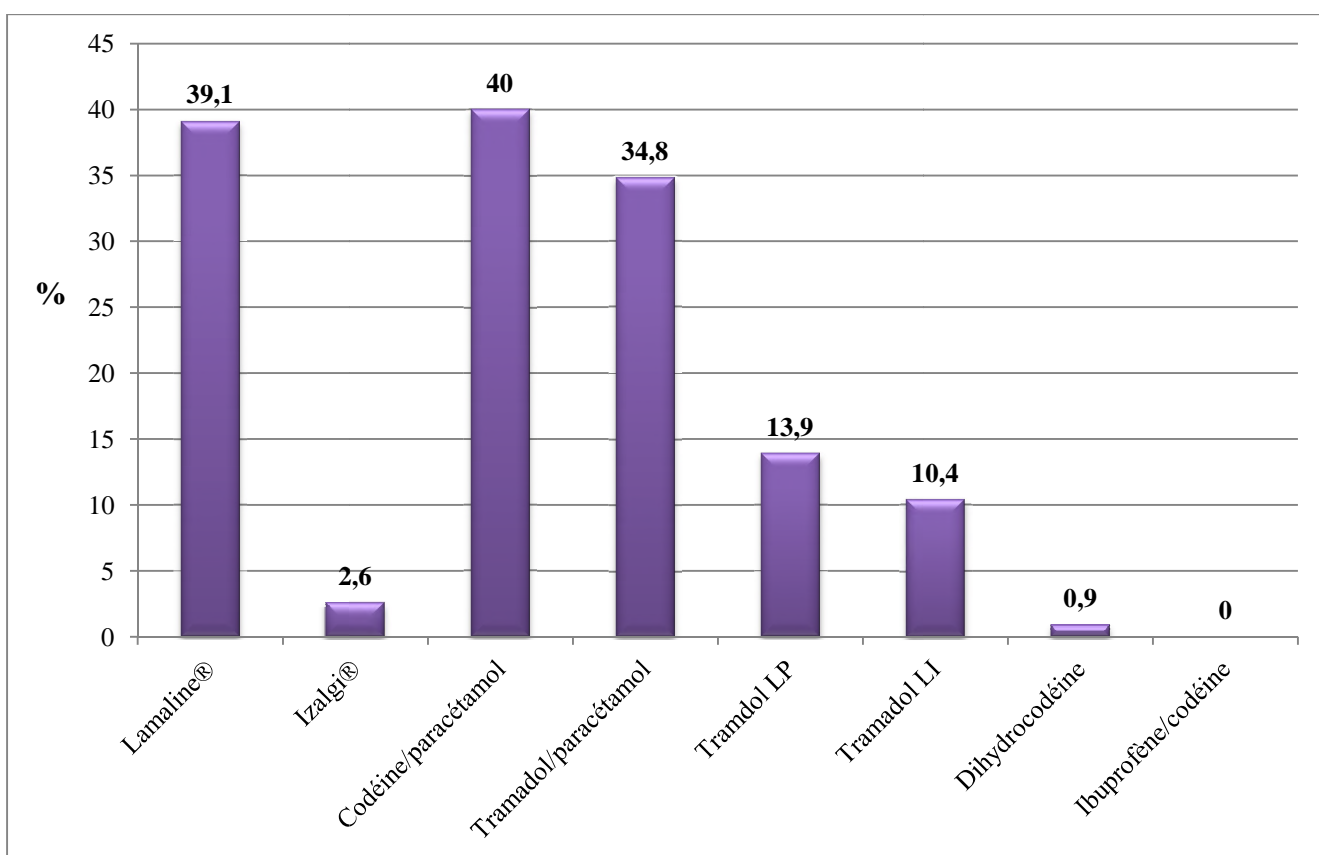
#### **3.3.1. Spécialités privilégiées parmi les antalgiques opioïdes faibles disponibles en France**

Les APII privilégiés par les MG chez la personne âgée étaient les associations codéine/paracétamol et paracétamol/poudre d'opium/caféine (Lamaline®), représentés en proportions similaires, respectivement dans 40% et 39,1% des cas. L'association fixe tramadol/paracétamol était mentionnée dans 34,8% des cas.

Les spécialités à base de tramadol seul étaient utilisées dans 24,3% des cas, soit 13,9% pour le tramadol à libération prolongée (LP), et 10,4% pour le tramadol à libération immédiate (LI).

L'association paracétamol/poudre d'opium sans caféine (Izalgi®), plus fortement dosée, était prescrite dans 2,6% des cas. Un seul médecin (0,9%) mentionnait favoriser la dihydrocodéine chez les patients âgés et aucun MG ne s'était prononcé en faveur de l'association ibuprofène/codéine.

La figure 14 représente les APII privilégiés par les MG chez la personne âgée :



**Figure 14 : Préférences de prescriptions parmi les antalgiques de palier II disponibles**

### 3.3.2. Motivations en faveur des spécialités antalgiques de palier II privilégiées

Les raisons émises par les MG en faveur des APII privilégiés étaient une meilleure tolérance estimée chez la personne âgée dans 54,8% des cas, l'habitude de prescription pour 33,9% et la simplicité d'utilisation dans 30,4% des cas.

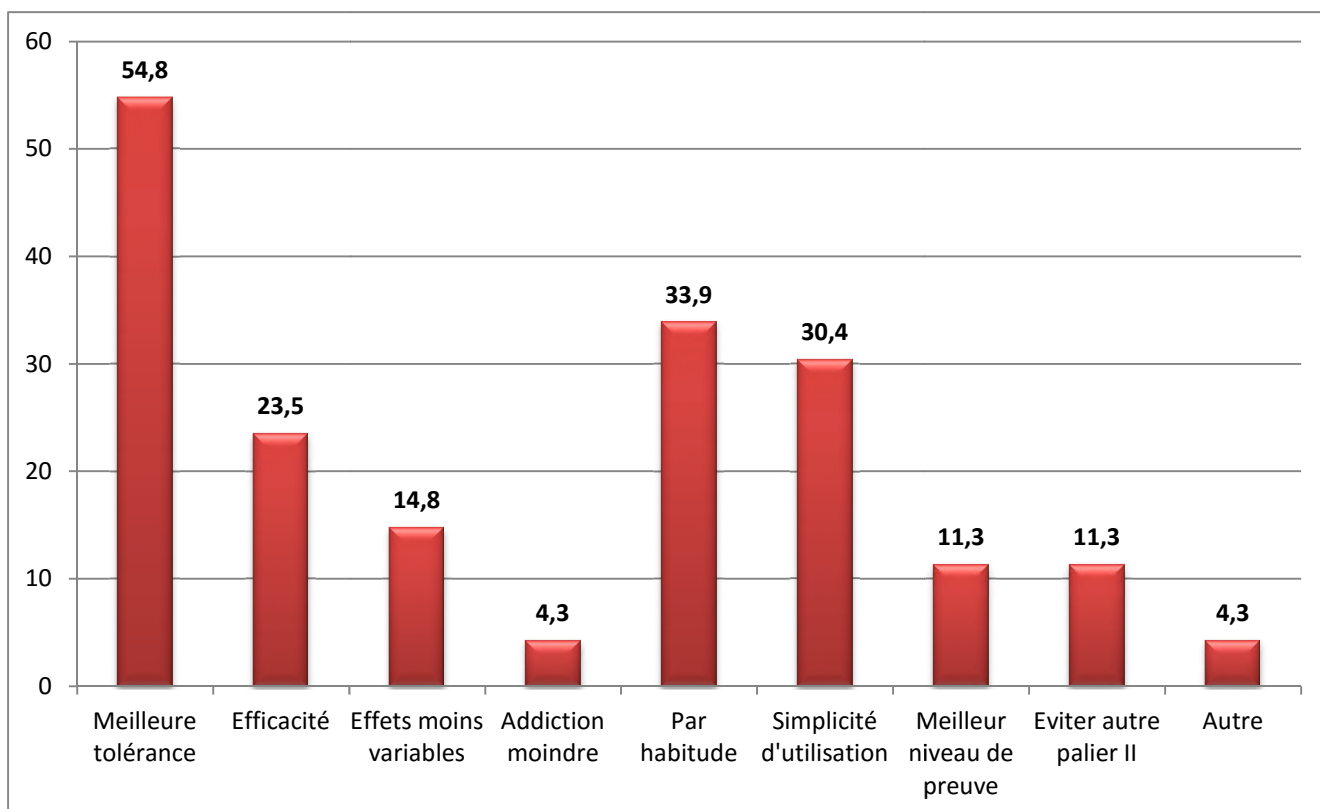
L'efficacité jugée de la thérapeutique et la variabilité moindre de ses effets étaient ensuite mentionnées, dans respectivement 23,5% et 14,8% des cas.

Un niveau de preuve estimé supérieur en faveur de l’APII prescrit était avancé par 11,3% des MG ainsi que pour éviter la prescription d’un autre APII dans 11,3% des cas.

Ils étaient 4,3% des MG à favoriser une spécialité APII pour son pouvoir addictif jugé moindre. Parmi les autres motivations, 4,3% mentionnaient une posologie plus adaptable et un recul d’utilisation plus important en faveur de l’APII prescrit.

La figure 15 représente les motivations émises par les MG en faveur des APII qu’ils privilégient :

%

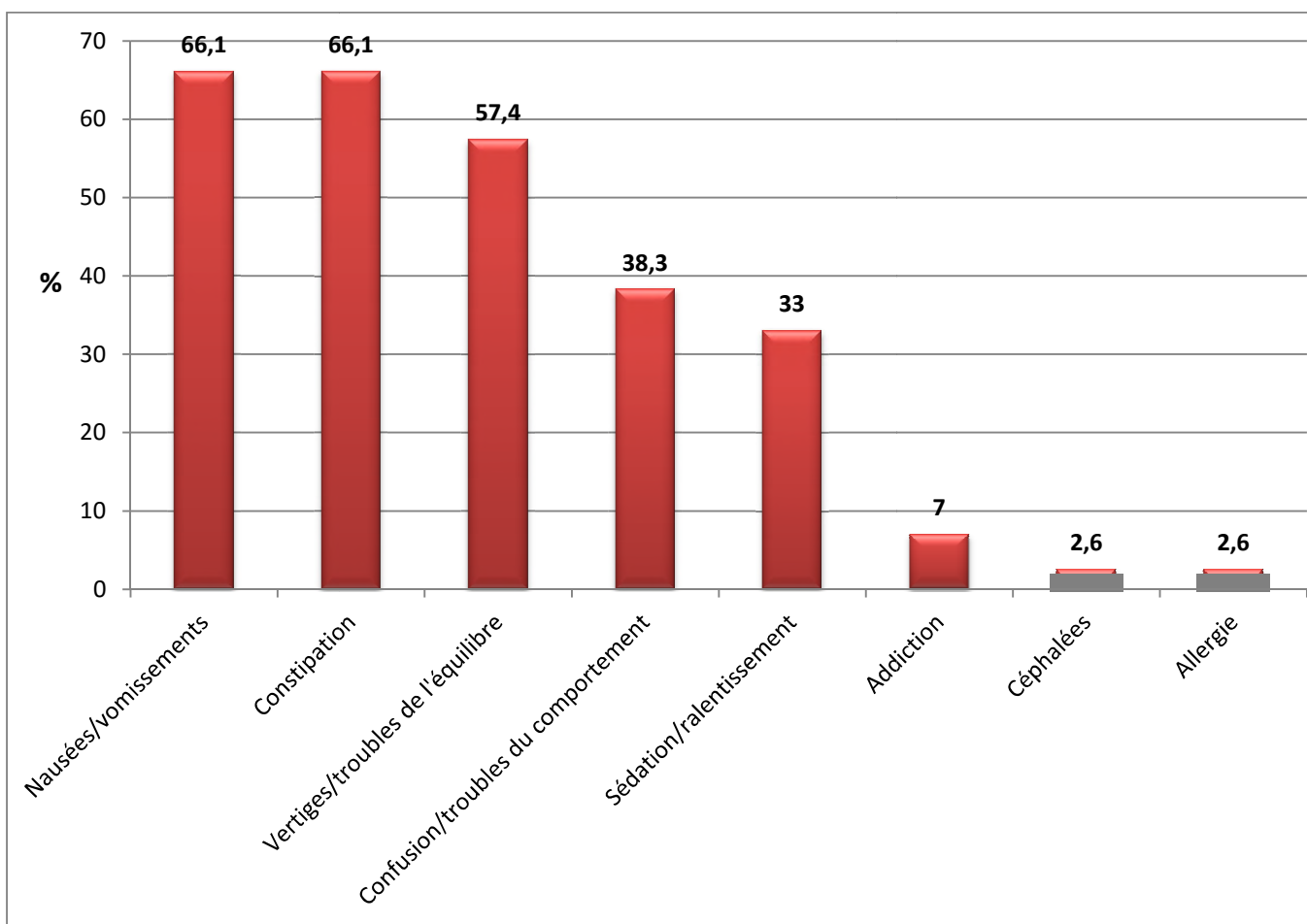


**Figure 15 : Arguments en faveur des antalgiques de palier II privilégiés**

### 3.3.3. Effets indésirables

Concernant les EI observés sous APII, les nausées/vomissements ainsi que la constipation étaient cités pour 2 médecins sur 3 (66,1%). Les vertiges et troubles de l’équilibre étaient également mentionnés par 57,4% des MG. Pour 38,3% d’entre eux, un syndrome confusionnel et des troubles du comportement étaient fréquents. Dans 33% des cas, une sédation et un ralentissement psychomoteur étaient observés. Une addiction était moins souvent observée chez la personne âgée, mentionnée par 7% des MG.

La figure 16 représente les EI les plus fréquemment observés par les MG avec les APII chez la personne âgée :



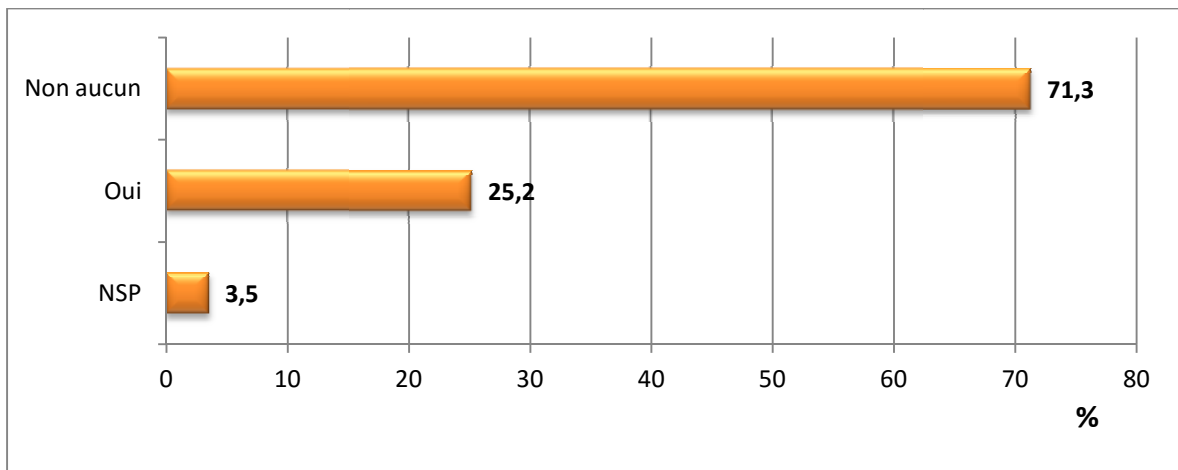
**Figure 16 : effets indésirables les plus observés sous antalgiques de palier II**

#### 3.3.4. Effets indésirables sévères

Un quart des médecins interrogés (25,2%) mentionnaient avoir observé des événements indésirables sévères chez leurs patients âgés pouvant être rapportés à un APII en cours de prescription.

Ces résultats sont présentés dans la figure 17 :

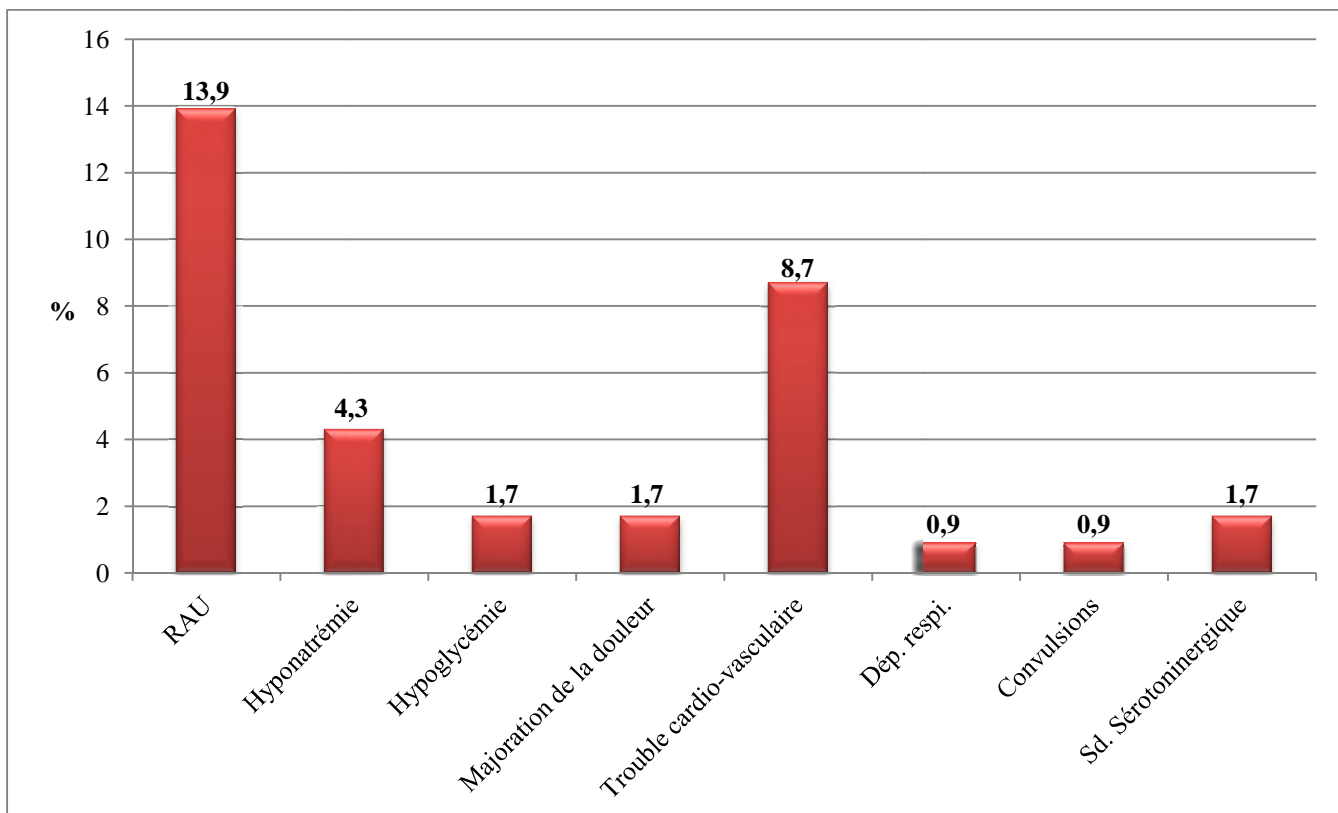




**Figure 17 : Observation ou non d'événements indésirables sévères sous antalgiques de palier II (1)**

Les événements indésirables sévères les plus fréquemment observés par les MG et pouvant être rapportés à un APII en cours de prescription, étaient la rétention aiguë d'urine (RAU) mentionnée dans 13,9% des cas, un trouble cardio-vasculaire dans 8,7% des cas et une hyponatrémie dans 4,3% des cas.

Les différents événements signalés sont décrits dans la figure 18 :



**Figure 18 : Observation d'événements indésirables sévères sous antalgiques de palier II**

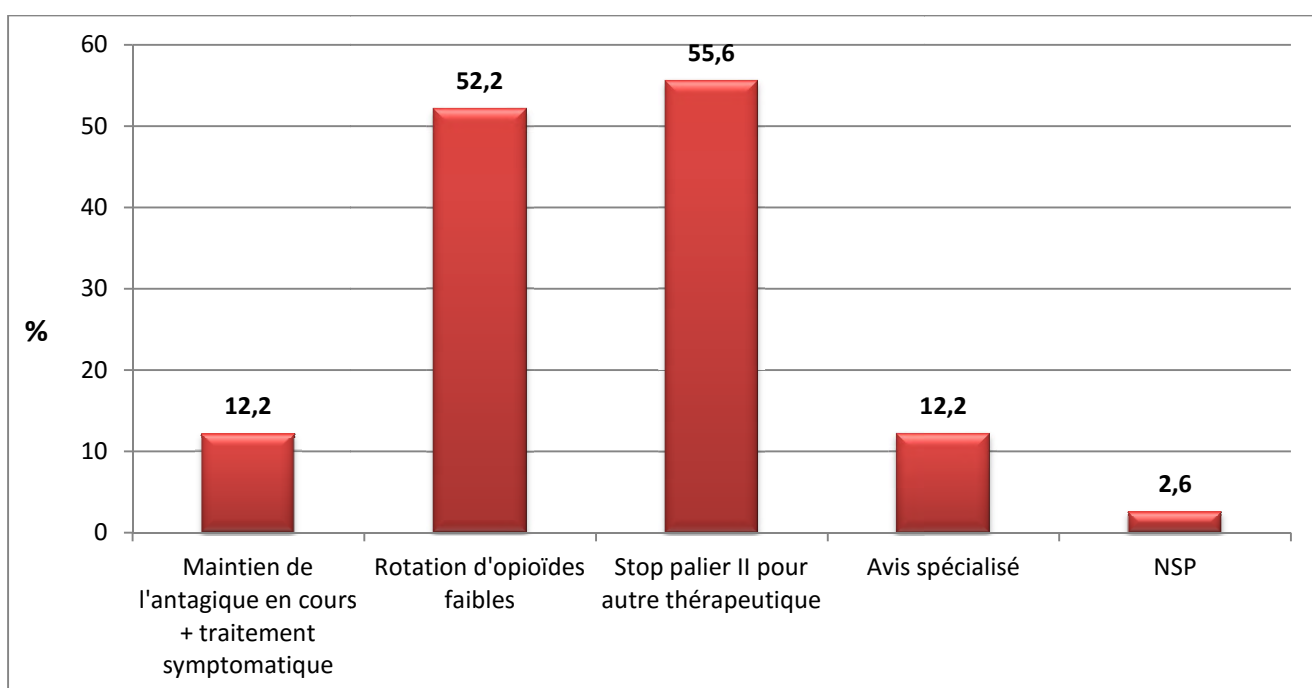
(2)

### 3.3.5. Gestion des effets indésirables

Face à des EI secondaires à un APII chez une personne âgée et persistants malgré modification du dosage, 55,6% des MG stoppaient l'APII en faveur d'une autre thérapeutique antalgique et 52,2% effectuaient une rotation en introduisant un autre APII.

Ils étaient 12,2% à déclarer maintenir l'APII en cours et débiter un traitement symptomatique pour diminuer les effets indésirables. Un avis spécialisé était demandé dans 12,2% des cas.

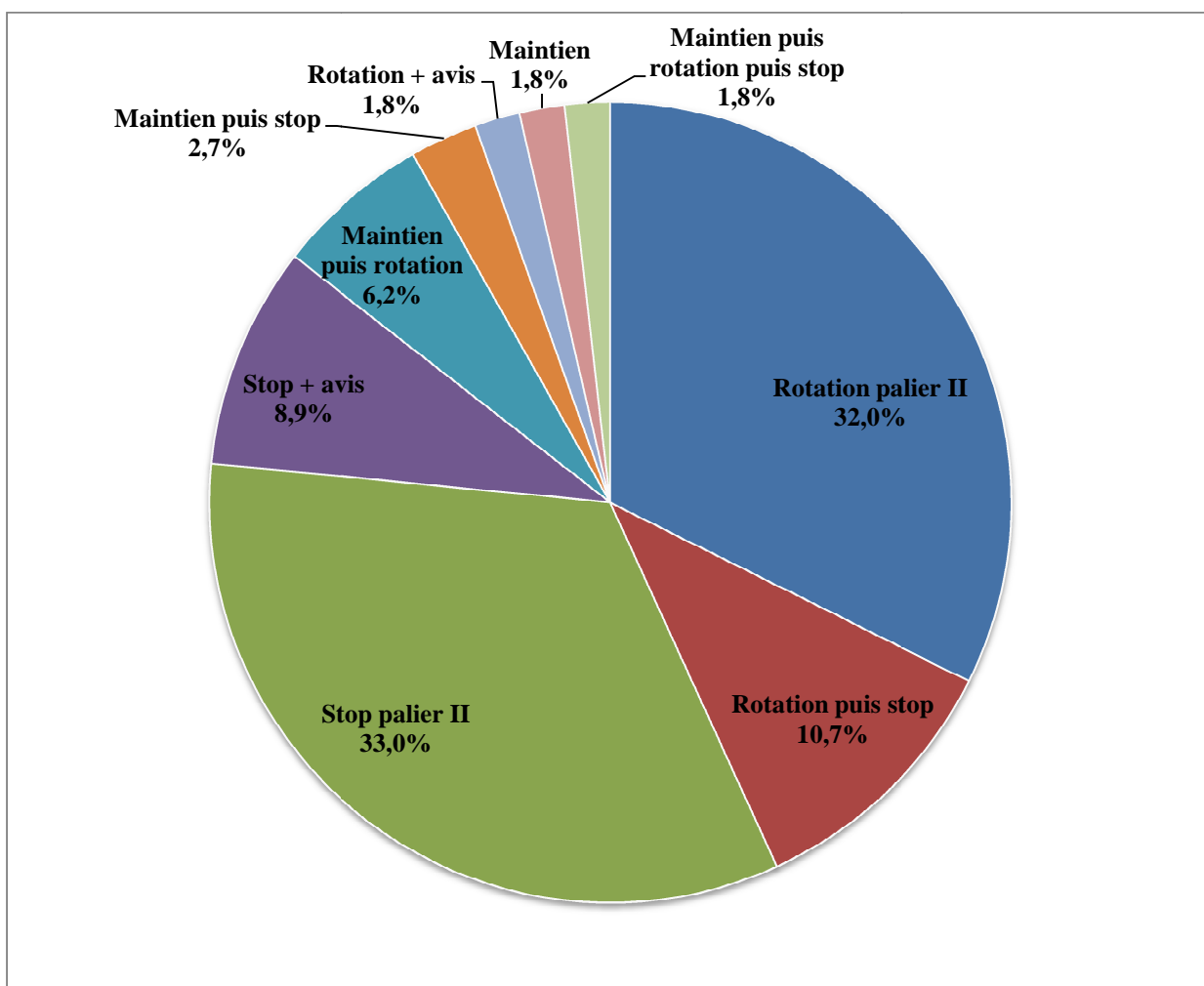
La figure 19 représente les stratégies adoptées par les MG en cas de survenue d'EI communs aux APII et ce malgré modification du dosage :



**Figure 19 : Gestion des effets indésirables communs aux antalgiques de palier II (1)**

En détaillant les stratégies individuelles déclarées, il est noté que 1/3 (32%) des MG effectuaient une rotation entre les APII. La même proportion (33%) déclarait les arrêter pour une autre thérapeutique en cas de survenue d'EI tandis que 10,7% effectuaient d'abord une rotation d'APII puis les stoppaient pour une autre thérapeutique en cas d'EI persistants. Ils étaient 9,1% à demander un avis spécialisé après avoir stoppé l'APII dans ces conditions et 6,2% instauraient d'abord un traitement symptomatique avant d'effectuer une rotation d'APII en cas d'absence d'amélioration.

La figure 20 représente les stratégies individuelles déclarées par chaque MG dans la gestion des EI communs aux APII :



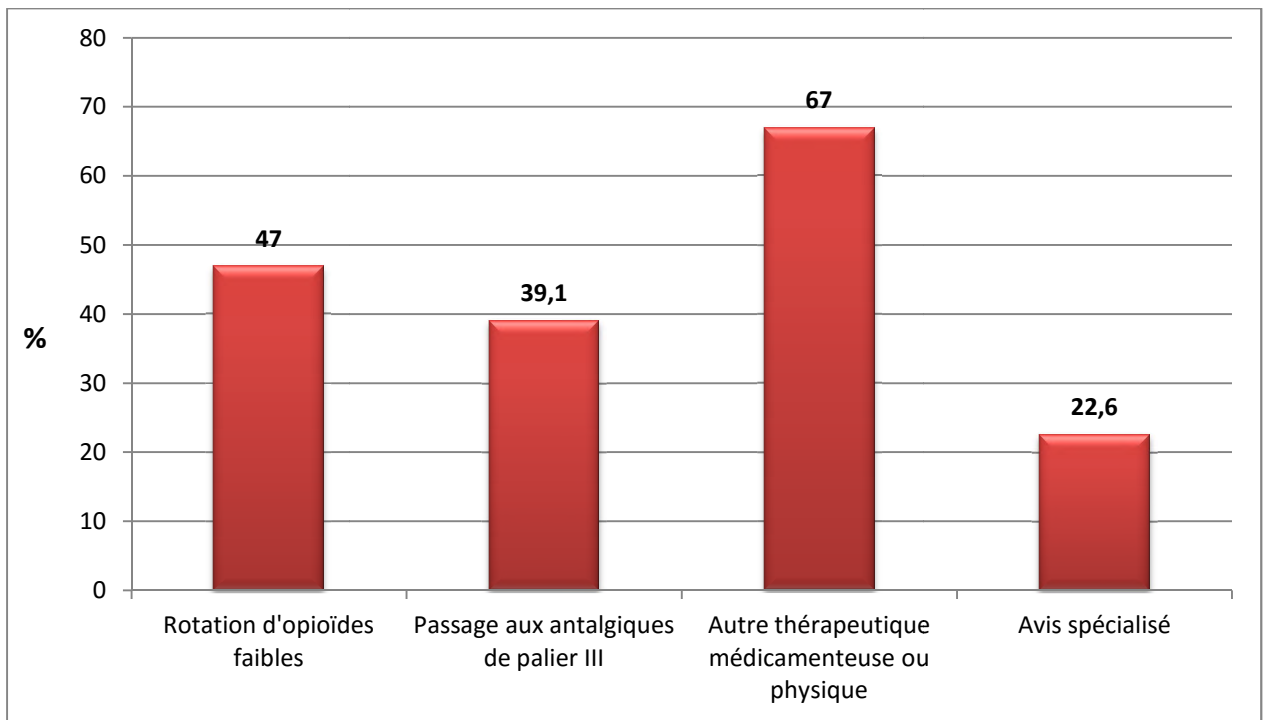
**Figure 20 : Gestion des effets indésirables communs aux antalgiques de paliers II (2)**

### 3.3.6. Gestion d'une douleur non soulagée

En cas de douleur non soulagée par un premier APII instauré, 47% des MG préféreraient effectuer une rotation d'opioïdes faibles, tandis que 39,1% introduisaient un antalgique de palier III.

Les 2/3 (67%) des MG interrogés instauraient également une autre thérapeutique médicamenteuse ou physique à visée antalgique, en association ou non aux APII. Un peu moins d'1/4 (23,6%) orientaient leur patient vers un avis spécialisé dans cette situation.

La figure 21 représente les stratégies déclarées par les MG en cas de douleur non soulagée par un APII :



**Figure 21 : Stratégies thérapeutiques en cas de douleur non soulagée par un antalgique de palier II**

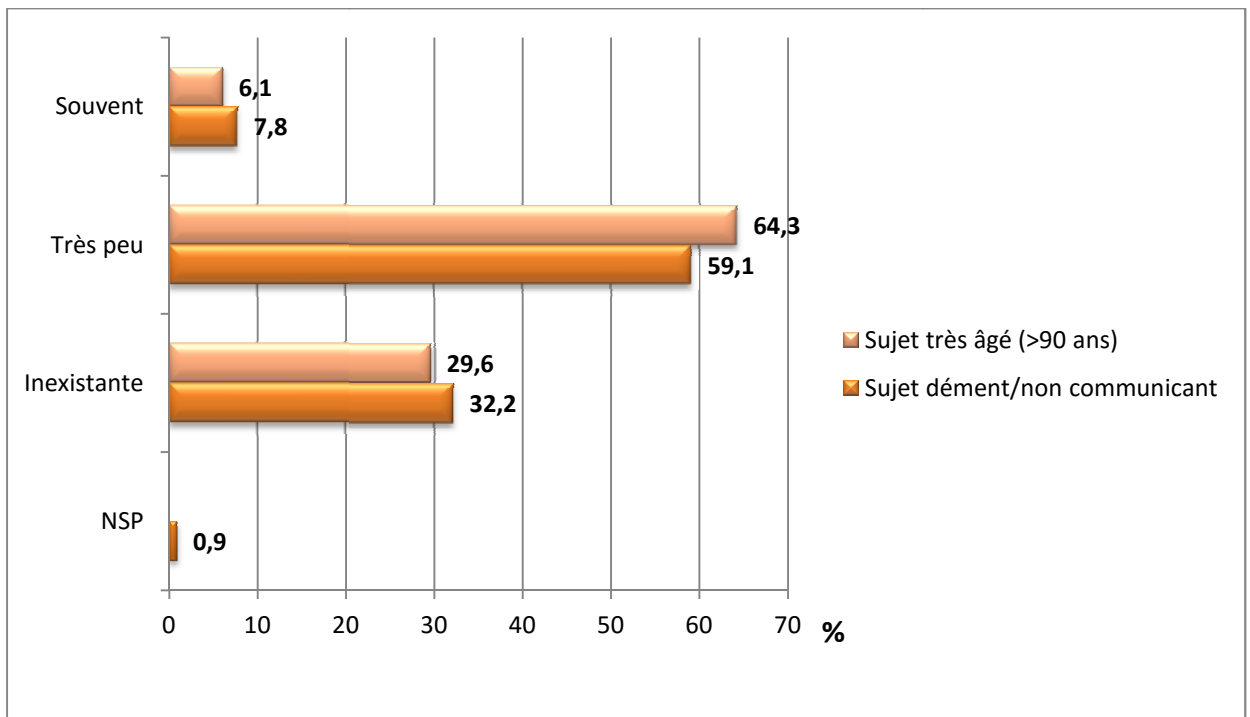
### **3.4. Les antalgiques de palier II chez le sujet âgé fragile**

#### **3.4.1. Fréquence de prescription chez le sujet âgé fragile**

Concernant les sujets très âgés (>90 ans) et les sujets atteints de démence et/ou non communicants, 64,3% des MG interrogés déclaraient prescrire très peu d'APII chez la personne très âgée et ce taux était de 59,1% pour la personne âgée démente et/ou non communicante.

Il était noté que 29,6% des MG ne prescrivait jamais d'APII chez la personne âgée de plus de 90 ans, et 32,2% ne les prescrivait jamais chez le sujet dément et/ou non communicant.

La figure 24 représente la fréquence de prescription des APII évaluée par les MG chez cette population :

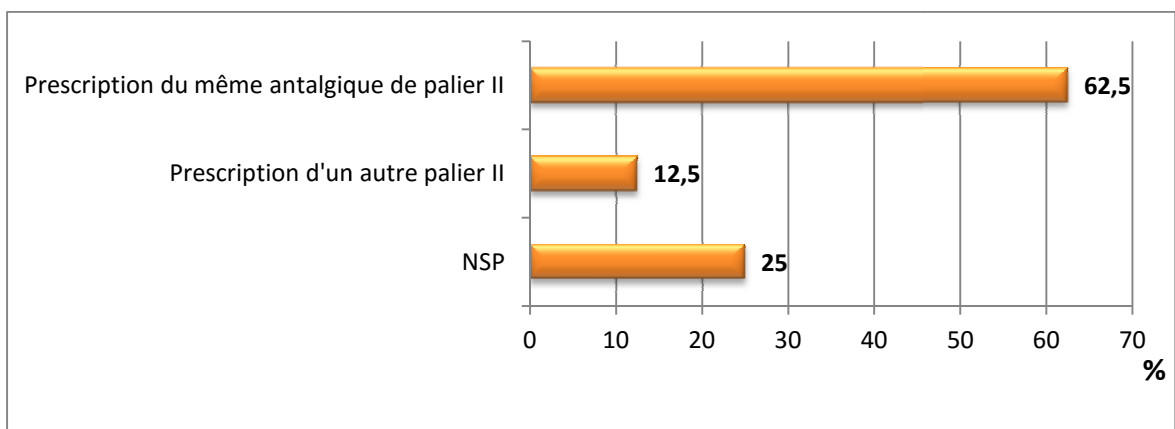


**Figure 22 : Prescription d'un antalgique de palier II chez le sujet âgé fragile**

### 3.4.2. Spécialités privilégiées chez le sujet âgé fragile

Au total, 62,5% des MG privilégiaient le même APII chez tous leurs patients âgés, quels que soient leur âge et la présence ou non de troubles cognitifs, tandis que 12,5% d'entre eux choisissaient un autre APII pour les patients âgés fragiles. Un quart (25%) ne se prononçaient pas sur cette question.

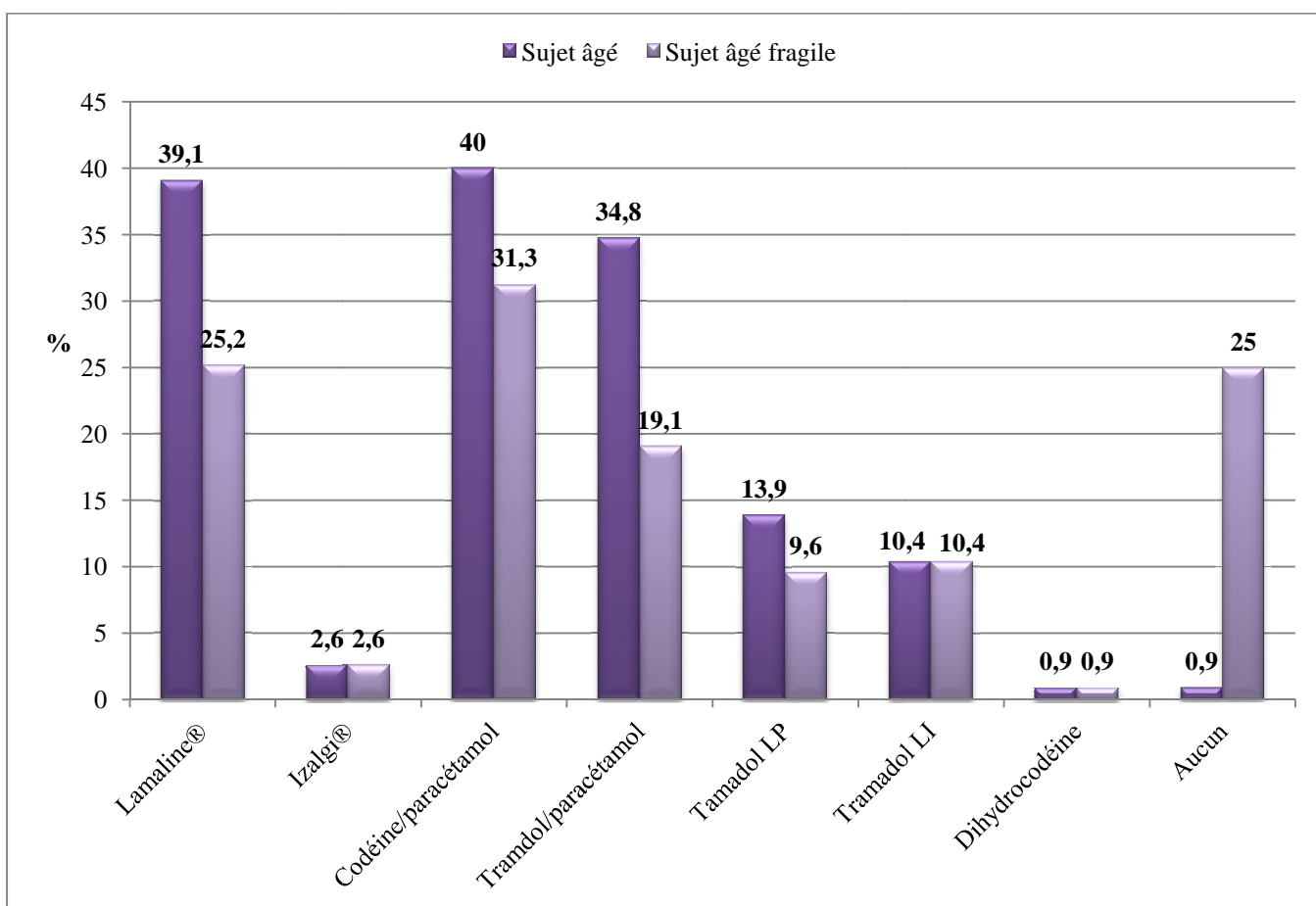
La figure 23 représente les préférences de prescription des MG quant aux APII chez le sujet très âgé et chez le sujet dément et/ou non communicant :



**Figure 23 : Préférences de prescription d'antalgiques de palier II chez le sujet âgé fragile**

Concernant les APII privilégiés par les MG dans la population âgée fragile, c'est l'association codéine/paracétamol qui est plébiscitée par la majorité des médecins dans 31,3% des cas. L'association paracétamol/poudre d'opium/caféine n'est plus la spécialité privilégiée mais reste utilisée par ¼ des MG (25,2%). L'association tramadol/paracétamol est également moins prescrite pour cette catégorie de patients dans 19,1% des cas. Les formes à libération immédiate et prolongée sont utilisées en proportions similaires, respectivement dans 10,4% et 9,6% des cas. Un quart des MG interrogés ne prescrivait aucun APII dans cette population.

La figure 24 représente les spécialités APII privilégiées par les MG chez le sujet âgé fragile :

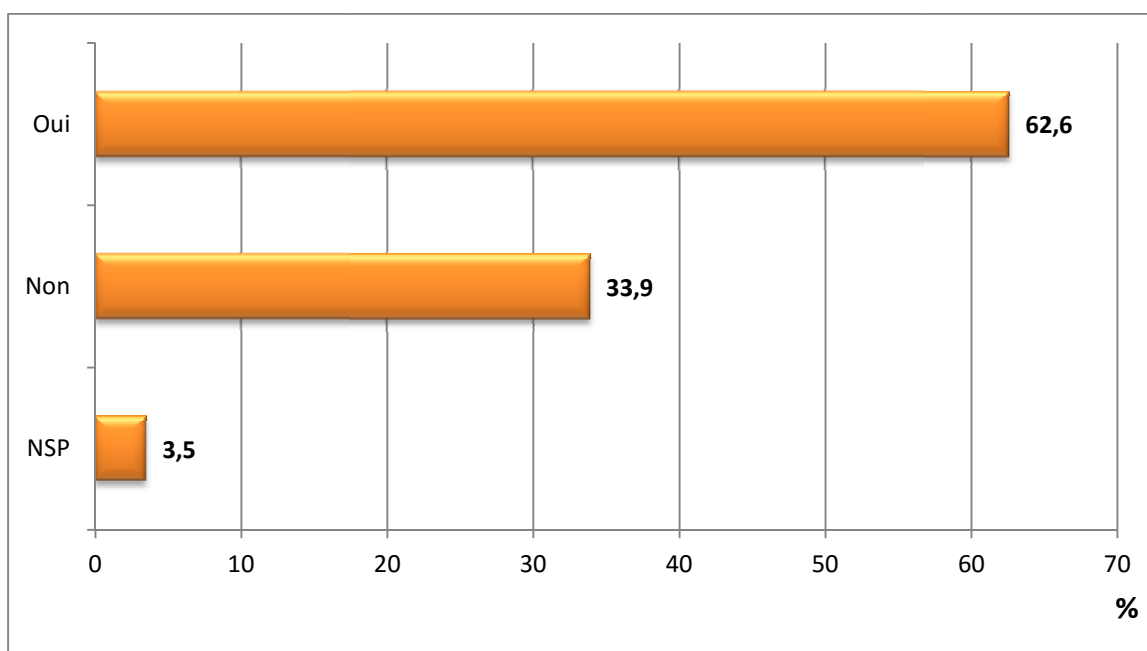


**Figure 24 : Préférences de prescription parmi les antalgiques de palier II disponibles chez le sujet âgé fragile**

### 3.4.3. Tolérance des antalgiques de palier II avec l'âge

Pour 62,6% des MG, l'observation d'EI aux APII était jugée plus fréquente avec l'augmentation de l'âge. Un tiers (33,9%) des MG estimaient en revanche que l'âge avancé n'a pas d'influence sur la survenue d'EI.

La figure 25 représente l'observation ou non par les MG d'EI plus fréquents avec l'âge aux APII :



**Figure 25 : Augmentation de la fréquence des effets indésirables avec l'âge**

### **3.5. Impressions globales des généralistes quant à l'utilisation des antalgiques de palier II chez la personne âgée**

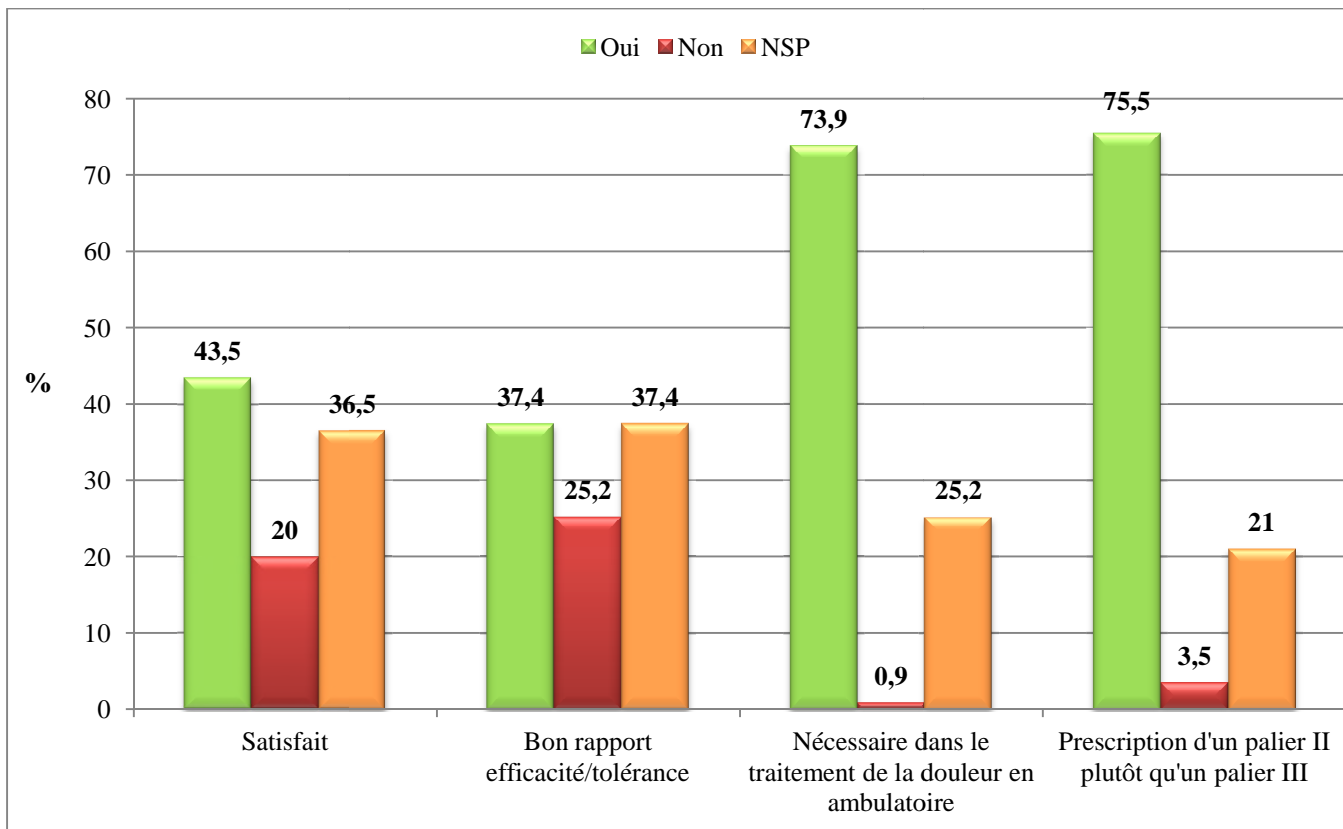
Concernant la satisfaction quant à l'utilisation des APII dans le soulagement de la douleur chez la personne âgée, les MG étaient assez partagés : près de 2 médecins sur 5 (43,5%) s'estimaient satisfaits de cette thérapeutique antalgique alors qu'1 médecin sur 5 (20%) en était insatisfait et 36,5% ne se prononçaient pas.

Concernant l'évaluation du rapport efficacité/tolérance de ces antalgiques, les MG étaient là aussi divisés, avec 37,4% d'entre eux estimant ce rapport favorable chez le sujet âgé contre 25,2% l'estimant défavorable et 37,4% ne se prononçant pas.

En revanche, l'avis était assez tranché quant à leur nécessité dans le traitement de la douleur en ambulatoire avec 73,9% des MG qui jugeaient les APII nécessaires dans leur pratique et 25,2% ne se prononçaient pas.

De même,  $\frac{3}{4}$  des MG (75,5%) prescrivait plus facilement un APII plutôt qu'un antalgique de palier III chez la personne âgée, tandis que 3,5 % prescrivait plus facilement un antalgique palier III plutôt qu'un APII. Ils étaient 21% à ne pas se prononcer.

La figure 26 représente l'opinion des MG sur l'utilisation des APII chez la personne âgée en pratique courante :



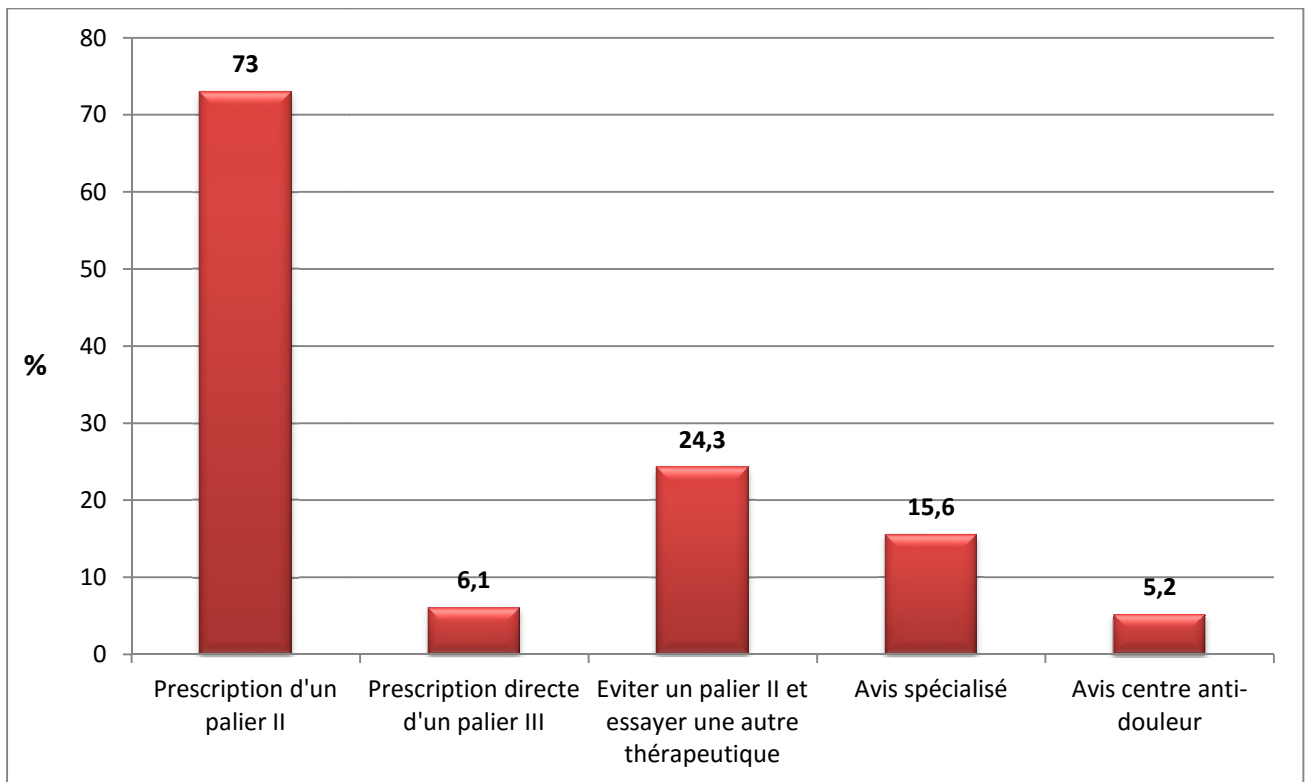
**Figure 26 : Opinion des médecins généralistes sur les antalgiques de palier II chez la personne âgée**

Dans une situation théorique d'indication à la prescription des APII chez une personne âgée, 73% des MG prescrivaient facilement cette classe d'antalgique pour une douleur rebelle modérée à intense. Cependant, 24,3% évitaient les APII en tentant une autre thérapeutique antalgique médicamenteuse ou physique et 6,1% prescrivaient directement un antalgique de palier III dans cette situation.

Concernant les avis spécialisés, ils étaient 15,6% des MG à y recourir dans cette situation et 5,2 % adressaient leurs patients auprès d'un centre antidouleur.

La figure 27 représente l'attitude des MG face à une douleur rebelle modérée à intense chez une personne âgée et pouvant nécessiter un APII :





**Figure 27 : Attitude des médecins généralistes face à une douleur rebelle modérée à intense chez la personne âgée**

## 4. DISCUSSION

### 4.1. Les forces de l'étude

La pertinence de ce sujet est la première force de cette étude. En effet, la douleur chez la personne âgée est un motif très fréquent de consultation en médecine générale, avec 61% des MG interrogés estimant qu'ils réalisent une à plusieurs consultations dans la même journée pour ce motif (figure 1). Les APII sont très fréquemment utilisés dans le soulagement de la douleur, comme en témoigne le rapport d'analyse des ventes de médicaments en France en 2013 publié par l'ANSM : la codéine et le tramadol en association apparaissent respectivement comme les 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> substances actives les plus vendues en ville et la Lamaline® comme la 3<sup>ème</sup> spécialité à prescription médicale obligatoire la plus vendue (avec une croissance de 13,8% entre 2010 et 2013) (177).

Malgré leur utilisation largement répandue, leur balance bénéfique/risque n'est pas clairement établie, notamment chez la personne âgée (44)(93)(117).

Il s'agit d'un travail original. En effet, aucune étude n'a porté sur l'évaluation de la prescription des APII chez la personne âgée en médecine générale. Cependant, l'évaluation de la place attribuée à ces antalgiques par rapport à ceux de palier I et III, voire même par rapport à d'autres thérapeutiques antalgiques physiques ou médicamenteuses, mérite une attention particulière afin de construire une stratégie thérapeutique de qualité. Ainsi, le recueil d'opinion des MG en faveur ou en défaveur de l'utilisation des APII pour le soulagement de la douleur chez la personne âgée nous apparaît comme primordial.

Bien que le mode idéal de description d'une pratique reste l'observation directe du praticien, ce qui est difficilement réalisable en médecine générale, la méthode déclarative par questionnaire anonyme permet de réaliser un sondage spontané s'identifiant le plus possible aux conditions de pratique quotidienne du MG. Cette méthode apporte ainsi des données représentatives de la pratique propre à chaque MG.

Malgré un taux de participation global sur la Bourgogne assez faible (16,4%) et résultant d'une participation faible des MG par courriel (11%), le taux de participation des MG de Saône-et-Loire de 49% par courrier postal était satisfaisant. Ceci montre l'importance du sujet pour les MG et sa présence dans leur pratique quotidienne. Il est également à relever que les

MG semblent plus enclins à répondre aux questionnaires par courrier postal plutôt que par courriel. Avec un échantillon total incluant 115 MG installés en Bourgogne, celui-ci peut être considéré comme assez conséquent et représentatif de la population des MG de Bourgogne.

Enfin, le questionnaire a été élaboré à partir des données de la littérature concernant les traitements par APII dans le soulagement de la douleur chez la personne âgée, avec des questions de situations cliniques fréquemment rencontrées en médecine générale. Les résultats obtenus sont ainsi représentatifs de la pratique quotidienne et de l'opinion des MG et peuvent être mis en lien avec les données existantes de la littérature.

## **4.2. Les biais et limites de l'étude**

### **4.2.1. Biais de sélection**

Seuls les MG disposant d'une adresse e-mail valide transmise au CDOM de Côte d'Or, de la Nièvre et de l'Yonne ont reçu le questionnaire par courrier électronique. Seuls les MG exerçant en Saône-et-Loire ont reçu le questionnaire par voie postale. Ceci induit un biais de recrutement.

La sélection de la population étudiée a été effectuée à partir d'une base de données potentiellement non complète ou erronée. En effet, la liste des MG des CDOM n'était pas à jour et comprenait certains médecins en retraite. De plus, aucune donnée objective récente n'avait pu être transmise par les CDOM concernant le secteur d'activité ou une qualification complémentaire des MG. La liste des pages jaunes peut, quant à elle, être incomplète. Ces éléments participent à un biais de recrutement et diminuent la représentativité de l'échantillon.

De plus, l'échantillon n'est pas complètement représentatif de la population des MG installés en Bourgogne sur le plan de la répartition géographique. En effet, le taux de participation étant plus important par courrier postal, 43% des questionnaires exploités étaient ceux correspondant aux MG de Saône-et-Loire, représentant une proportion plus importante que celle des autres départements de Bourgogne au sein de l'échantillon. Cela n'a pas dû avoir une véritable influence sur les résultats, correspondant à la pratique de tout MG traitant la douleur chez ses patients âgés, quel que soit son lieu d'installation.

#### 4.2.2. Biais de classement

Il s'agit d'une enquête déclarative et ce type d'étude induit des biais de classement systématiques.

Il peut exister un biais de mémorisation car certaines questions faisaient appel à la mémoire des MG interrogés.

Le biais de déclaration est également systématique dans ce type d'étude, secondaire à une évaluation erronée du médecin par rapport à sa pratique bien que les questions relatives à des situations cliniques précises et concrètes essaient de limiter ce biais.

La longueur du questionnaire participe également au biais de déclaration. L'avant dernière question (numéro 22) réclamant une synthèse globale du médecin interrogé quant à son opinion sur les APII a été moins renseignée. Le questionnaire a pu paraître trop long pour certains, amenant un intérêt moindre ou une négligence pour les dernières questions.

Un biais d'information peut être présent pour des questions à réponses fermées orientant le MG interrogé vers un choix thérapeutique limité et réduisant la variété des réponses possibles.

Certaines questions pouvaient ne pas être assez explicites et mériteraient d'être reformulées, après une administration test du questionnaire auprès d'un échantillon plus conséquent. En effet, seuls 3 MG avaient participé à une phase test dans cette étude. Des questions ainsi que des réponses plus précises et explicites permettraient de limiter le nombre de réponses incohérentes et réduire le biais de déclaration.

#### 4.2.3. Biais de confusion

Il est possible qu'un biais de confusion existe concernant la question relative aux EI sévères observés sous APII. En l'absence de preuve transmise par les MG interrogés quant à la responsabilité prouvée des APII dans la survenue des EI sévères déclarés, les résultats obtenus à cette question restent peu significatifs. Des tiers facteurs (comorbidités, autres médicaments etc.) ont également pu être à l'origine des EI sévères observés.

### **4.3. Synthèse et analyse des résultats**

#### **4.3.1. Objectif principal**

Nous pensons avoir répondu à l'objectif principal de cette étude, à savoir la place attribuée aux APII dans le traitement de la douleur par excès de nociception chez la personne âgée de 75 ans et plus par les MG dans leur pratique quotidienne.

Dans notre étude, **les APII apparaissent comme très couramment prescrits** et privilégiés par les MG dans le traitement de la douleur. En effet, parmi les thérapeutiques antalgiques favorisées dans le soulagement global de la douleur nociceptive de la personne âgée (figure 4), les APII étaient plébiscités par 56,5% des MG. Ils trouvent leur place en seconde position des traitements antalgiques, bien après le paracétamol (100%) mais bien avant les AINS (11,3%) et les antalgiques de palier III (15,6%).

Les MG **favorisaient tous le paracétamol**, en accord avec les dernières recommandations internationales objectivant le meilleur rapport bénéfice/risque pour cet antalgique chez la personne âgée (6)(31) et d'après les synthèses méthodiques d'études récentes (43)(44).

Les **AINS en revanche étaient nettement moins favorisés chez le sujet âgé**. D'après les données de la littérature, les APII n'apparaissent pas supérieurs aux AINS dans le soulagement de la douleur aiguë (10)(148) ou chronique (157) avec cependant un niveau de preuve plus faible concernant la douleur chronique (*cf. Partie II, 4.2 Efficacité des antalgiques de paliers II vs AINS*) (117)(148)(156)(157)(158).

Ces deux classes d'antalgiques présentent un profil d'EI différents. Les APII exposent aux EI communs des opioïdes (117), tandis que les AINS exposent davantage à des risques d'hémorragies digestives, d'interactions médicamenteuses, d'altération de la fonction rénale (162) ou encore à des accidents cardio-vasculaires (notamment pour les coxibs et le diclofénac) (164). Chez les sujets âgés présentant souvent plusieurs comorbidités, des terrains cardio-vasculaires, digestifs et rénaux à risque ou encore une polymédication, le risque d'EI sévères apparaissait aux MG comme plus important avec les AINS qu'avec les APII.

La balance bénéfice/risque semble ainsi plus favorable pour les APII comparé à celle des AINS chez le sujet âgé, voire pour les antalgiques opioïdes qu'ils soient forts ou faibles (APII favorisés par 56,5% des MG et antalgiques de palier III 15,6% contre 11,3% en faveur des AINS, figure 4).

La très grande majorité des MG (85,2%) **appliquent les recommandations de l’OMS**, plaçant l’indication des APII pour une douleur modérée à sévère et/ou non soulagée par un antalgique de palier I (figure 5) (5).

La prescription des APII s’illustre bien dans l’exemple d’une situation concrète et fréquente en consultation, concernant **la douleur d’origine arthrosique non soulagée par un antalgique de palier I** chez une personne âgée (figure 6). Nous avons choisi cet exemple car il illustre parfaitement une situation fréquente de douleur par excès de nociception chez le sujet âgé rencontrée en médecine générale : douleur chronique accompagnée de poussées aiguës inflammatoires. De plus, la plupart des études sur les APII dans la douleur chronique ont été réalisées dans le cadre de douleurs d’origines arthrosiques.

Ainsi, dans cette situation, **les APII représentent l’option thérapeutique choisie prioritairement** par 86,1% des MG, s’inscrivant logiquement dans la stratégie antalgique en cas d’échec des antalgiques de palier I. La prescription d’un traitement co-antalgique de type physique comme la kinésithérapie est également mentionnée par 79,1% des MG et une autre thérapeutique médicamenteuse (comme les topiques) par 24,1% d’entre eux. Seulement 5,2% des MG privilégiaient les antalgiques de palier III dans cette situation qui apparaissent donc nettement moins utilisés que ceux de palier II.

Le maintien du paracétamol dans cette situation (douleur arthrosique non soulagée par un antalgique de palier I) a été mentionné par seulement 33% des MG (figure 6). Cependant, à la question 8 « maintenez-vous un antalgique de palier I en cas de prescription d’un APII ? », 79,1% des MG répondaient « oui », à savoir le paracétamol dans 97,8% des cas (figure 9). Ceci peut être dû à une erreur de compréhension : la réponse « maintien de paracétamol » présenté dans la figure 6 a pu être perçue comme une stratégie thérapeutique unique, expliquant cette incohérence quant aux résultats obtenus. La question 8 étant beaucoup plus explicite, les résultats présentés dans la figure 9 semblent être les plus fiables.

Ainsi, **près de 8 médecins sur 10 maintenaient le paracétamol lors de la prescription d’un APII**. Cette observation est en accord avec les données de la littérature, objectivant une analgésie supérieure lors du maintien du paracétamol associé aux APII ou pour les formes en association fixe ayant montré un effet analgésique significativement supérieur par rapport aux composants seuls (10)(100)(136).

D’après les résultats de notre étude, **les APII vont ainsi trouver leur place dans une situation de douleur non soulagée par les antalgiques de palier I** (93% des MG), voire non soulagée par une autre thérapeutique antalgique médicamenteuse ou physique (42,6%). Ces indications représentaient un motif de prescription bien plus important pour les MG que celui

d'une douleur modérée à sévère, où ils étaient seulement 31,3 % à placer cette indication comme condition de prescription d'un APII (figure 7).

Autre résultat marquant de cette étude, hormis dans un cas, **l'ensemble des MG ayant participé à l'étude prescrivait des APII chez la personne âgée** (figure 7). Cependant, il est possible que certains médecins ne prescrivant pas ce type d'antalgique et ayant reçu le questionnaire ne se soient pas sentis concernés par l'étude et n'y ont donc pas participé. Pourtant la lettre explicative transmise avec le questionnaire les encourageait à le faire en tenant compte de ce choix.

Dans notre étude, les APII trouvaient leur place dans le traitement des douleurs d'origines variées (figure 8), mais ils étaient plus souvent **favorisés pour le soulagement de la douleur aiguë (79,1%) plutôt que la douleur chronique (53%)**. Ces résultats sont en accord avec la littérature, ayant montré un niveau de preuve nettement plus élevé en faveur de l'efficacité des antalgiques opioïdes dans le soulagement de la douleur aiguë plutôt que chronique (92)(116)(117)(128)(129)(130)(131).

Pour la majorité des MG, soit 64,3%, **la fréquence de prescription d'APII** chez les patients âgés était jugée comme **modérée** (figure 10). Elle était estimée fréquente pour 27,8% voire très fréquente pour 7% d'entre eux. Ces résultats montrent bien l'importance de l'utilisation de cette classe d'antalgique en ambulatoire, confirmant les résultats de l'analyse des ventes de médicaments en ambulatoire en 2013 (ANSM), dans laquelle les APII apparaissent dans les 5 substances actives les plus vendues en ville tout âge confondu (177).

Concernant la **durée moyenne de prescription** d'APII chez le sujet âgé, les résultats présentés dans la figure 11 montraient bien la tendance à établir une thérapeutique sur une période courte et donc plus adaptée à une douleur aiguë. En effet, **plus de 70% des MG prescrivait des APII pour une durée inférieure à un mois**, dont près d'un tiers (31,3%) pour une durée inférieure à 2 semaines. La plupart des études dans la littérature ont été menées sur des périodes courtes, et aucun essai contrôlé n'a été réalisé sur une période supérieure à 16 semaines. Les dernières méta-analyses comparant l'efficacité des antalgiques opioïdes versus placebo dans le soulagement des douleurs chroniques confirment ces résultats, avec une efficacité des opioïdes bien établie sur une courte période mais non démontrée au-delà de 16 semaines (130). Les essais menés durant plus de 6 mois ont montré des résultats discordants. Le bénéfice à long terme des opioïdes forts ou faibles n'a ainsi pas été démontré, notamment chez la personne âgée (92).

Dans notre étude, plus de  $\frac{3}{4}$  des MG déclaraient prescrire le **dosage minimal efficace avec augmentation progressive de la posologie** (figure 12). D'après les données de la littérature, cette prescription semble la plus appropriée en vue d'améliorer la tolérance aux opioïdes. Ainsi, des auteurs ont montré qu'une titration progressive était associée à un taux d'abandon suite à la survenue d'EI significativement moins élevé qu'en l'absence de titration, notamment sous tramadol (101)(102), ainsi qu'à un risque de surdosage réduit (6)(86). Selon nos résultats, seuls 8,7% des MG déclaraient prescrire le dosage maximal de ces antalgiques (APII) si besoin et 20% ne prescrivaient que le dosage minimal.

Ces résultats reflètent bien la  **Crainte des MG quant à la survenue d'événement indésirables sous opioïdes** (figure 13), préférant ainsi opter pour des posologies faibles moins à risque. L'utilisation préférentielle des APII dans la douleur aiguë plutôt que chronique peut également être logiquement interprétée comme un choix des MG à ne pas exposer leurs patients âgés aux opioïdes durant une période prolongée afin de limiter le risque d'EI induits par ces antalgiques. En effet, concernant les réticences des MG quant à la prescription des APII chez le sujet âgé (figure 13), **plus des  $\frac{3}{4}$  d'entre eux** (78,3%) ont mentionné la **mauvaise tolérance de ces médicaments comme principale réticence**. La crainte d'EI sévères arrive en seconde position pour plus de la moitié des MG (57,4%), suivie de la crainte de l'iatrogénèse (49,6%) et ainsi nuire plus à l'état de santé de la personne âgée plutôt que de l'améliorer avec ces antalgiques.

Ces principales réticences permettent de mieux comprendre pourquoi les MG valorisent aussi les APII dans le cadre de douleurs aiguës pour une durée de traitement la plus courte possible. Une méta-analyse publiée en 2015 évaluant les bénéfices et les risques d'un traitement prolongé par opioïdes (forts ou faibles) rapportait un risque majoré d'EI sévères (fracture, surdosage, syndrome confusionnel) lors des traitements prolongés plus de 3 mois dans le cadre de douleurs chroniques et sans amélioration sur la qualité de vie (82).

Il est intéressant de noter que seuls 6,1% des MG mentionnaient un risque d'addiction et 8,7% un risque de syndrome de sevrage comme réticences à la prescription d'un APII. Ces résultats sont cohérents avec ceux observés dans la littérature, où un risque de dépendance est majoré lors des traitements par opioïdes (forts ou faibles) à forte dose et sur une durée prolongée, notamment plus de 3 mois (82). Cependant, l'étude américaine de la Society for the Study of Addiction en 2010, menée chez 705 patients présentant une dépendance aux antalgiques opioïdes, a démontré qu'un âge supérieur à 65 ans est un facteur protecteur du risque d'addiction (83).



Concernant **l'attitude des médecins en cas de survenue d'EI** pouvant être associés aux APII (figure 19), nous avons volontairement orienté la question sur une situation d'EI persistants malgré modification du dosage. Il est bien établi que la survenue d'EI est avant tout dose-dépendante et qu'une réduction du dosage est la première attitude adoptée par le médecin en vue d'améliorer la tolérance (6)(80). Dans notre étude, seuls 12,2% des MG instaurent des traitements symptomatiques (laxatif, antiémétique, anti-vertigineux, etc.) et maintenaient le même antalgique dans un premier temps, en cas d'EI. Pourtant, hormis la constipation, plusieurs études montrent que ces EI s'amointrissent et disparaissent la plupart du temps dans le premier mois suivant le début du traitement (80)(117). Les personnes âgées étant des sujets souvent fragiles, les MG semblent préférer ne pas attendre qu'ils développent une tolérance à ces antalgiques, celle-ci n'étant pas certaine et pouvant apparaître après plusieurs jours voir semaines (80)(82).

Les médecins étaient alors partagés entre **effectuer une rotation d'opioïdes faibles (52,2%) et/ou stopper les APII pour une autre thérapeutique antalgique (55,6%)**. Ces deux attitudes sont tout à fait justifiées et représentent deux options équivalentes recommandées par les sociétés savantes. En cas d'EI persistant sous opioïdes, une rotation d'antalgiques peut amener une meilleure tolérance pour un autre antalgique de même classe (6)(80). En cas d'échec, un passage à une forme LP, une réduction des doses, ou une autre thérapeutique sont des options envisageables, mais l'aide d'un confrère spécialisé dans la prise en charge de la douleur peut se révéler nécessaire (algologue, rhumatologue, neurologue etc.) (6)(28)(31)(80). Pourtant, **seuls 12,2% des MG adressaient le patient vers un confrère pour un avis spécialisé en cas d'EI persistant sous opioïdes** (8,9% après arrêt des APII pour une autre thérapeutique et 1,8% après rotations d'opioïdes ; figure 20). Ces résultats se rapprochent du précédent travail de thèse concernant la prescription des antalgiques de paliers III chez la personne âgée en médecine générale (176), où les MG répondaient gérer seuls les EI pour 90,4% d'entre eux, contre seulement 3,5% s'appuyant sur l'aide d'un confrère.

D'après les résultats de cette étude, lorsqu'un premier APII se révèle **insuffisant pour soulager la douleur, 47 % des MG préféraient effectuer une rotation d'opioïdes faibles** pour essayer de soulager le patient avec un autre APII. Cette stratégie était **privilegiée à celle de l'utilisation d'un antalgique de palier III (39,1%)** (Figure 21). La plupart des antalgiques opioïdes faibles tirent leur effet analgésique central de leur métabolite actif qui est produit après métabolisation hépatique par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Cependant comme nous l'avons montré précédemment (*cf. Partie II, chapitre I.*), ce cytochrome est soumis au polymorphisme génétique et son activité diffère d'un individu à l'autre,

responsable de la variabilité des effets des APII (11)(66). Il n'a pas été démontré qu'un antalgique opioïde faible soit plus efficace qu'un autre (cf. *Partie II*, 3.2). En revanche, chaque APII offre des possibilités de posologies différentes, pouvant amener le MG à opter pour un autre APII et utiliser différents dosages en cas d'inefficacité de celui instauré préalablement.

Dans notre étude, seulement 39,1% des MG changeaient l'APII pour un antalgique de palier III dans cette situation, représentant pourtant l'indication à leur utilisation après échec d'une classe d'antalgique inférieure (5). Ainsi, **plus de la moitié des MG étaient réticents à utiliser les morphiniques forts chez la personne âgée** malgré une situation clinique justifiant leur utilisation. La majorité préférerait **opter pour une autre thérapeutique médicamenteuse ou physique (67%)** et 22,6% adressaient le patient vers un confrère pour un avis spécialisé face à une douleur non soulagée par un APII (figure 21).

D'après les résultats de notre étude, les MG **modéraient plus leur prescription d'APII** dans la **population âgée fragile**. Chez le sujet âgé de plus de 90 ans, 64,3% des MG prescrivaient très peu les APII et 29,6% n'en prescrivaient pas du tout. Chez le sujet dément et/ou non communicant, 59,1% des MG prescrivaient très peu les APII et 32,2% n'en prescrivaient pas (figure 22). Environ **2/3 des MG estimaient que l'incidence des EI est plus importante avec l'augmentation de l'âge** (figure 25). Il n'a pas été recensé d'études menées chez le sujet âgé de plus de 90 ans traité par opioïdes. Les données de la littérature sont peu nombreuses concernant les sujets très âgés ou atteint de démence et traités par opioïdes. Signalons l'étude de Sieber et al. qui n'a pas montré de différence significative entre un groupe de patients déments et un autre groupe non déments pour le risque de survenue de syndrome confusionnel (76). Les études les plus récentes ont montré une majoration du risque de syndrome confusionnel, de chute, de fracture, de constipation, de somnolence et d'anorexie chez les sujets âgés de plus de 65 ans traités par opioïdes forts ou faibles (44)(78)(93). Il est possible de supposer que ces risques se majorent avec l'âge bien qu'il n'existe pas de preuve à ce jour pour les sujets les plus âgés.

Il en ressort donc que **les patients très âgés et/ou déments sont moins traités par APII par les MG**, probablement pas crainte d'un risque majoré d'EI, bien que cela n'est pas été prouvé dans la littérature. Les MG préfèrent opter pour d'autres thérapeutiques antalgiques moins à risque chez cette population. Ces résultats sont comparables à ceux de la thèse portant sur la prescription des antalgiques de palier III chez le sujet âgé où environ 60% des MG déclaraient prescrire moins souvent d'opioïdes forts chez les patients déments ou non communicants et environ 30% déclaraient ne jamais en prescrire (176).

Concernant **l'opinion globale des MG** quant à l'utilisation des antalgiques opioïdes faibles chez la personne âgée (figure 26), dans notre étude, près de la moitié des MG s'estimaient satisfaits des APII (43,5%) avec un bon rapport efficacité/tolérance pour 37,4% d'entre eux. Le taux important d'absence d'opinion sur ce sujet (près de 2 médecins sur 5 avec 36,5% et 37,5% ne se prononçant pas sur respectivement la satisfaction et le rapport efficacité/tolérance des APII) peut résulter de la longueur du questionnaire, cette question étant placée à la fin, ce qui diminue la force des résultats. On ne trouve pas d'étude dans la littérature ayant établi le rapport efficacité/tolérance des APII spécifiquement chez la personne âgée en médecine générale et cette question apporte des éléments intéressants concernant leur évaluation en pratique courante.

En revanche, l'avis des MG est tranché concernant l'utilisation des APII en pratique courante. En effet, **¾ d'entre eux estimaient qu'ils sont nécessaires dans le traitement de la douleur en ambulatoire et autant mentionnaient prescrire plus facilement un APII plutôt qu'un antalgique de palier III.**

Ces résultats montrent bien la place prioritaire accordée aux APII par rapport à ceux de palier III par les MG dans la prise en charge de la douleur de la personne âgée. Ces résultats sont confirmés dans la dernière question concernant l'attitude des MG dans une situation de **douleur rebelle modérée à intense** (figure 27) où **¾ des MG prescrivaient facilement un APII** dans cette situation **contre 6,1%** mentionnant **prescrire directement un antalgique de palier III**. Ainsi la majorité des MG utilisaient les APII pour soulager les patients âgés malgré le risque d'EI, avec seulement 1 MG sur 4 signalant éviter de prescrire un APII dans cette situation pour essayer auparavant une autre thérapeutique antalgique non opioïde.

**L'utilisation des APII leur permettrait de gérer seuls les douleurs rebelles** de la personne âgée, **avec seulement 15,6% des MG adressant leurs patients âgés vers un confrère spécialisé** pouvant intervenir dans la prise en charge antalgique (algologue, rhumatologue, neurologue etc.), **et 5,2% auprès d'un centre antidouleur**. Ainsi, le recours au spécialiste apparaît comme rare et semble être une **option secondaire** pour les MG, en cas d'intolérance de plusieurs APII ou d'une douleur non soulagée par les APII voire les antalgiques de palier III. Plusieurs MG ont mentionné à la fin du questionnaire les délais trop importants pour obtenir une consultation spécialisée (surtout auprès des centres antidouleurs), représentant probablement le principal frein au recours à un spécialiste et amenant les MG à gérer seuls les douleurs rebelles.

#### 4.3.2. Objectifs secondaires

Un des objectifs secondaires de cette étude consistait à **déterminer les méthodes d'évaluation de la douleur utilisées par les MG chez la personne âgée.**

Les résultats présentés dans la figure 2 montrent que l'évaluation de la douleur reste encore **très subjective** pour les MG (57,4% des cas en l'absence de trouble cognitif et 60% en présence de troubles cognitifs et/ou de la communication). L'évaluation selon la **qualité de vie des patients** est également privilégiée par la majorité des MG chez la personne âgée (respectivement 67,8% et 48,7%).

Il semble que les **échelles permettant une mesure objective de la douleur** ne soient pas encore assez adaptées pour une utilisation en pratique quotidienne. Ils sont environ **1 MG sur 2** (54,8%) **à les utiliser chez les patients sans trouble cognitif et sans trouble de la communication.** Ce résultat, bien qu'encore faible, est en augmentation de 20% par rapport à celui noté dans l'étude réalisée en 2011 sur les antalgiques de palier III (176). Toutefois, en 2011, cette évaluation ne portait que sur l'observation de l'efficacité du traitement après instauration d'un antalgique opioïde fort. Il est donc possible de penser que les échelles d'auto-évaluation sont plus fréquemment utilisées par les MG lors de l'évaluation initiale de la douleur plutôt que pour l'évaluation de l'efficacité du traitement instauré.

Il est intéressant de noter que parmi les MG utilisant ces échelles, c'est l'**EVN** qui apparaît comme la plus utilisée dans 77,8% des cas, suivie loin derrière par l'**EVS** (25,4%) et l'**EVA** (23,8%) (Figure 3). L'**EVN** semble plus appropriée que l'**EVA** pour quantifier rapidement la douleur en ambulatoire, en notant l'intensité de la douleur ressentie de 0 à 100 (ou de 0 à 10), sans nécessité de support, et plus précise que l'**EVS**.

Enfin, concernant les sujets **déments ou non communicants**, les **échelles d'hétéro-évaluation étaient mentionnées par 1 MG sur 4** ce qui apparaît comme très correct. En effet, la plupart de ces échelles, comme **DOLOPLUS** mentionnée 3 fois par les MG, nécessitent du temps, une expérience et sont en générale réalisées par le personnel soignant des structures hospitalière ou des EHPAD, représentant leur principal frein d'utilisation en médecine ambulatoire. Cependant, la majorité de ces patients étant souvent institutionnalisés, l'utilisation des échelles d'hétéro-évaluation par un personnel soignant formé peut s'avérer un outil de qualité chez ces patients souvent dans l'incapacité d'exprimer verbalement leur douleur. L'échelle **ALGOPLUS** a été mentionnée 2 fois. Elle a pour avantage d'être simple d'utilisation et réalisable en une minute par le MG (4).

L'autre objectif secondaire de l'étude consistait à **évaluer la balance efficacité/tolérance des différents APII disponibles en France** selon les effets constatés par les MG.

Dans notre étude, la **codéine en association au paracétamol** et l'association fixe **paracétamol/poudre d'opium/caféine** (Lamaline®) représentent les **spécialités privilégiées** majoritairement par les MG pour leurs patients âgés (Figure 14). Viennent ensuite l'association fixe tramadol/paracétamol, puis le tramadol seul LP et le tramadol LI. Ces résultats sont en accord avec le rapport d'analyse des ventes de médicaments en France publié par l'ANSM dans lequel la codéine et le tramadol en association apparaissent respectivement comme les 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> substances actives les plus vendues en ville et l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine comme la 3<sup>ème</sup> spécialité à prescription médicale obligatoire la plus vendue (177).

Les arguments les plus avancés par les MG en faveur des APII qu'ils privilégient et présentés dans la figure 15, toutes spécialités confondues, étaient avant tout **une meilleure tolérance estimée par plus de la moitié des MG**, puis par habitude de prescription (34%) et par simplicité d'utilisation (30,4%). Il est intéressant de noter que pour les MG, l'habitude de prescription d'une spécialité et/ou sa simplicité d'utilisation (comme une posologie plus adaptable) apparaissaient comme des arguments majeurs (après la tolérance du médicament), avant même une efficacité jugée plus importante (23,5%) ou un niveau de preuve plus élevé (11,3%). Dans la littérature, aucun des APII n'a montré une efficacité analgésique supérieure lors d'essais comparatifs en double aveugle, notamment entre les spécialités les plus prescrites à savoir les associations codéine/paracétamol versus tramadol/paracétamol (96)(134) ainsi que l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine versus codéine/paracétamol (41). Il apparaît donc que les MG ne favorisent pas une spécialité en fonction de son efficacité.

Les MG favorisaient une spécialité APII pour sa tolérance jugée supérieure chez la personne âgée par rapport à une autre spécialité (figure 15). Ce résultat est étonnant et mériterait d'être approfondi pour l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine qui fait partie des spécialités les plus prescrites par les MG avec l'association codéine/paracétamol (figure 14). En effet, aucune étude de qualité portant sur l'évaluation clinique de la tolérance de l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine n'est disponible dans la littérature. Son profil de tolérance estimé ici plus favorable n'est donc certainement pas fondé sur des bases scientifiques. Le dernier essai en date est une étude de non infériorité de l'association paracétamol/poudre d'opium sans caféine (Izalgi® 500g/25mg) comparée à l'association

paracétamol/codéine (500mg /30 mg) et menée par son propre laboratoire. Incluant plus de 1000 patients souffrant de gonarthrose douloureuse, cette association paracétamol/poudre d'opium montrait une incidence d'EI très légèrement supérieure à celle sous association paracétamol/codéine (26,6% contre 23,7%). Les arrêts de traitement pour EI étaient de 9,1 % chez les patients traités par paracétamol/poudre d'opium et de 7,4% de chez ceux traités par paracétamol/codéine. Il s'agissait d'EI communs aux opioïdes, en proportions similaires dans les deux groupes (41).

Les **EI les plus fréquemment observés sous APII** selon les MG répondants dans cette étude (figure 16), à savoir les **nausées/vomissements, la constipation et les vertiges** (mentionnés dans plus de la moitié à 2/3 des cas), correspondent à ceux objectivés dans une méta-analyse publiée en 2010 et qui concernait la population âgée de plus de 60 ans (93).

D'après les données de la littérature, tous les APII exposent aux mêmes EI communs aux opioïdes et sans différence significative établie entre les spécialités concernant leur tolérance chez la personne âgée (93)(117). Cependant, dans l'essai de Mullican et al. mené en double aveugle chez plus de 400 patients présentant des douleurs chroniques arthrosiques, il existait une plus forte incidence de nausées/vomissements sous l'association tramadol/paracétamol par rapport à l'association codéine/paracétamol, ainsi qu'une constipation et une sédation significativement plus importantes dans le groupe codéine que dans le groupe tramadol (96). Ces résultats peuvent amener à informer les patients quant aux risques respectifs d'EI liés à ces thérapeutiques et doivent être pris en compte dans le choix d'un antalgique selon le terrain et les comorbidités du patient.

Dans cette étude, il est intéressant de noter que 11,3% des MG déclaraient privilégier une spécialité APII pour son meilleur niveau de preuve (figure 15). La codéine présente un recul d'utilisation plus important que le tramadol ou l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine et a été évaluée dans de très nombreux essais (9)(79)(93)(94)(96)(118)(119). Ses effets sont donc bien définis ce qui peut amener certains MG à privilégier cet antalgique afin d'anticiper et de mieux gérer son action chez la personne âgée.

Un quart des médecins interrogés (25,2%) ont signalé avoir observé un ou plusieurs **EI sévères** pouvant être rattachés à un APII (Figure 17). Les plus fréquemment mentionnés étaient une **RAU** (13,9%), un **trouble cardio-vasculaire** (8,7%) et une **hyponatrémie** (4,3%) (Figure 18). Cependant en l'absence de preuve transmise par les MG interrogés quant à la

responsabilité prouvée des APII dans la survenue des EI sévères déclarés, les résultats obtenus à cette question restent peu significatifs.

Dans la littérature, tous les EI sévères cités précédemment peuvent être induits par les opioïdes, qu'ils soient forts ou faibles. Une majoration du risque de RAU est décrite chez les sujets âgés sous opioïdes sans différence significative entre les spécialités, soit par action anticholinergique d'origine médicamenteuse, soit en cas d'hypertrophie prostatique (44)(73)(117). Une étude portant sur la base de données française de Pharmacovigilance avait recensé jusqu'en 2006 plus d'EI sévères reconnus sous tramadol que sous codéine (106). Deux autres études rétrospectives britanniques publiées en 2015 objectivaient un risque d'hypoglycémie et d'hyponatrémie significativement plus important sous tramadol que sous codéine (39)(40). Enfin des cas de syndrome sérotoninergique ont été reconnus sous tramadol (action monoaminergique) mais pas sous codéine (38). Quant à la l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine, celle-ci présente également un profil d'EI graves étendu (113). Ainsi, d'après les données scientifiques, c'est l'association codéine/paracétamol qui présente un profil d'EI le plus favorable et le mieux évalué comparé à celui du tramadol ou de l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine.

D'après les résultats de notre étude, en reprenant les résultats de la figure 14, les préférences de prescription des APII apparaissaient différentes chez le sujet âgé fragile (plus de 90 ans, dément et/ou non communicant) (figure 24). Ainsi, l'APII le plus souvent privilégié chez le **sujet âgé fragile** était nettement l'association **codéine/paracétamol** par près d'1 MG sur 3, suivie de l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine dans 25,2% des cas et du tramadol/paracétamol dans 19,1% des cas. Un médecin sur 4 ne s'était pas prononcé sur cette question, probablement en l'absence de prescription d'APII pour cette population signalée précédemment (figure 22).

Avec une efficacité non inférieure au tramadol dans la littérature, et en l'absence de preuves suffisantes concernant l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine, **la codéine semble ainsi apparaître comme l'APII pouvant offrir un rapport bénéfice/risque plus favorable**. Ses effets sont mieux connus et bien évalués avec moins d'EI graves notifiés. La codéine présente une tolérance équivalente aux autre opioïdes faibles en termes d'EI communs aux opioïdes, hormis une constipation ainsi qu'une sédation parfois plus fréquente.

#### **4.4. Ouvertures et perspectives**

L'association paracétamol/poudre d'opium/caféine est largement prescrite par les MG dans le soulagement de la douleur, bien que très peu d'essais aient été réalisés sur ce médicament. Aucune nouvelle donnée clinique portant sur l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine n'a été déposée depuis l'AMM obtenue en 1999 et deux essais ont été réalisés en 2005 pour la formulation paracétamol/poudre d'opium sans caféine (Izalgi®). La poudre d'opium est directement titrée en morphine donc avec un principe actif indépendant de sa métabolisation par le CYP2D6, mais se compose également de divers composés alcaloïdes (dont la codéine) en concentration variable et avec des effets variables. De nouveaux essais comparatifs seraient nécessaires afin de mieux évaluer son efficacité analgésique, sa tolérance chez le sujet âgé ainsi que la variabilité de ses effets par rapport aux autres opioïdes faibles. La balance bénéfice/risque doit être mieux évaluée afin de situer la place de cet antalgique dans le traitement de la douleur du sujet âgé.

De nombreux médecins interrogés pour cette étude ont mentionné à la fin du questionnaire l'importante variabilité des effets des APII d'un patient à l'autre. La plupart disaient tenir compte de la tolérance individuelle à ces traitements lors d'une prescription antérieure afin d'adapter le médicament et sa posologie. Un des facteurs principaux de la variabilité interindividuelle des effets des APII réside en leur métabolisation par le CYP2D6 soumis au polymorphisme génétique. Un travail sur l'intérêt et la mise en place d'un génotypage ou phénotypage du CYP2D6 à titre préventif serait nécessaire en vue d'identifier les patients susceptibles de présenter une toxicité et des EI importants aux doses usuelles des opioïdes faibles. Ceci permettrait d'améliorer et d'individualiser les prescriptions par sélection du principe actif le plus approprié et d'en adapter la posologie.

Enfin, de nombreux MG ont expliqué ne pas s'appuyer sur l'aide d'un spécialiste pouvant intervenir dans la prise en charge antalgique (algologue, rhumatologue, neurologue etc.) ou d'un centre anti-douleur, en raison de délais beaucoup trop importants pour obtenir une consultation spécialisée. Une enquête sur les délais, les motivations et les freins quant à l'orientation par le MG d'un patient algique vers une prise en charge spécialisée, représenterait un vrai support pour l'amélioration de cette collaboration essentielle.



## CONCLUSION

Les antalgiques de palier II dits « opioïdes faibles » occupent actuellement une place essentielle dans la stratégie thérapeutique des médecins généralistes pour le soulagement de la douleur chez les sujets âgés. Pourtant, d'après les résultats des études scientifiques, leur place dans l'escalade thérapeutique par rapport aux antalgiques de palier I (périphériques) et III (opioïdes forts) est encore discutable. Premièrement, en raison de la variabilité interindividuelle de leurs effets. Celle-ci résulte du polymorphisme génétique auquel est soumis le cytochrome P450 2D6, responsable de la métabolisation des antalgiques de palier II en leur principe actif à activité opioïde. Il existe ainsi une réduction de l'effet analgésique chez les métaboliseurs lents, tandis que les métaboliseurs ultra-rapides présentent un risque élevé d'événements indésirables aux doses thérapeutiques usuelles. Deuxièmement, par leur efficacité analgésique non supérieure à celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), selon plusieurs auteurs, et plus variable que sous morphine à faible dose sans pour autant exposer à moins d'effets indésirables. Cependant les nombreuses contre-indications des AINS, leur risque iatrogène et leur toxicité notamment cardio-vasculaire, rénale ou digestive leur confère un profil souvent plus à risque que celui des antalgiques opioïdes faibles chez le sujet âgé aux nombreuses comorbidités.

D'après les résultats de ce travail, pour la majorité des médecins généralistes interrogés, quand le paracétamol ne suffisait pas à soulager la douleur d'une personne âgée, le passage aux antalgiques de palier II était largement privilégié par rapport à l'utilisation des AINS ou à un passage direct aux antalgiques de palier III. La prescription d'un antalgique de palier II était associée au maintien du paracétamol, ainsi qu'à une thérapeutique co-antalgique de type physique (kinésithérapie par exemple) dans la majorité des cas.

Les antalgiques de palier II étaient largement utilisés par les médecins généralistes dans les différents types de douleur avec cependant une tendance plus fréquente pour les douleurs aiguës et sur une courte durée, inférieure à un mois. La principale réticence évoquée par les médecins généralistes quant à la prescription des opioïdes faibles réside en leur mauvaise tolérance fréquente chez la personne âgée. La crainte des effets indésirables communs aux opioïdes (constipation, nausées/vomissements, sédation, vertiges et troubles de l'équilibre) voire des événements plus sévères (syndrome confusionnel, majoration du risque de chute et de fracture) représentaient autant de freins à l'utilisation d'opioïdes faibles et encore plus à celle d'opioïdes forts dans cette population en ambulatoire. En effet, seulement deux médecins généralistes sur cinq déclaraient passer aux antalgiques de paliers III lorsqu'un

antalgique de palier II ne suffisait pas à soulager la douleur d'un patient âgé. Cette crainte d'effets indésirables amenait les médecins généralistes à nettement privilégier les opioïdes faibles, voire d'autres thérapeutiques antalgiques non opioïdes, notamment chez les sujets d'un âge très avancé ou présentant des troubles cognitifs importants pour lesquels un médecin généraliste sur trois déclarait ne prescrire aucun antalgique de palier II.

D'après les résultats d'études scientifiques, parmi les antalgiques de palier II disponibles en France, aucun n'a démontré une efficacité analgésique supérieure, ni une meilleure tolérance. La codéine semble cependant présenter un rapport bénéfice/risque légèrement plus favorable, avec un profil d'effets indésirables moins étendu ainsi qu'un recul d'utilisation plus important. Elle était privilégiée par la majorité des médecins généralistes chez la personne âgée. Les spécialités à base de poudre d'opium ont été très peu évaluées dans la littérature et les données scientifiques sont à ce jour insuffisantes pour pouvoir se prononcer en faveur ou non de cet antalgique. Pourtant, avec l'association codéine/paracétamol, l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine fait partie des antalgiques de palier II privilégiés par les médecins généralistes chez la personne âgée. Les motivations émises le plus souvent par les médecins généralistes en faveur de ces spécialités étaient une meilleure tolérance chez le sujet âgé, par habitude de prescription et par simplicité d'utilisation.

Au final, en dépit d'un rapport efficacité/tolérance jugé défavorable par 1 médecin sur 4, les trois autres quarts des médecins généralistes jugeaient les antalgiques de palier II nécessaires dans le traitement de la douleur du sujet âgé en ambulatoire et déclaraient en prescrire facilement. Lorsque le paracétamol ne suffisait plus à soulager la douleur et devant la réticence des médecins généralistes à exposer les patients âgés aux effets indésirables potentiellement sévères d'un traitement morphinique fort, le choix se portait sur les antalgiques de palier II. Une prescription prudente et progressive au dosage minimal efficace était plébiscitée par la majorité des médecins généralistes tout en tenant compte de la tolérance individuelle à ces antalgiques lors de prescriptions antérieures.

Des progrès restent encore à accomplir dans la collaboration avec les spécialistes pouvant intervenir dans la prise en charge antalgique. Moins d'un médecin généraliste sur cinq adressait ses patients vers un confrère en cas de douleur(s) rebelle(s), en raison d'un délai souvent trop important pour obtenir une consultation spécialisée.

Les antalgiques de palier II représentent à ce jour un outil important dans l'arsenal thérapeutique disponible pour le médecin généraliste afin de soulager la douleur d'une personne, en particulier âgée, et ce malgré une balance bénéfice/risque discutable.

**UNIVERSITE DE BOURGOGNE**

**THESE SOUTENUE PAR M. Adrien BROCARD**

**CONCLUSIONS**

Les antalgiques de palier II dits « opioïdes faibles » occupent actuellement une place essentielle dans la stratégie thérapeutique des médecins généralistes pour le soulagement de la douleur chez les sujets âgés. Pourtant, d'après les résultats des études scientifiques, leur place dans l'escalade thérapeutique par rapport aux antalgiques de palier I (périphériques) et III (opioïdes forts) est encore discutable. Premièrement, en raison de la variabilité interindividuelle de leurs effets. Celle-ci résulte du polymorphisme génétique auquel est soumis le cytochrome P450 2D6, responsable de la métabolisation des antalgiques de paliers II en leur principe actif à activité opioïde. Deuxièmement, par leur efficacité analgésique non supérieure à celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), selon plusieurs auteurs, et plus variable que sous morphine à faible dose sans pour autant exposer à moins d'effets indésirables.

D'après les résultats de ce travail, pour la majorité des médecins généralistes interrogés, quand le paracétamol ne suffisait pas à soulager la douleur d'une personne âgée, le passage aux antalgiques de palier II était largement privilégié par rapport à l'utilisation des AINS ou à un passage direct aux antalgiques de palier III. La prescription d'un antalgique de palier II était associée au maintien du paracétamol, ainsi qu'à une thérapie co-antalgique de type physique (kinésithérapie par exemple) dans la majorité des cas.

Les antalgiques de palier II étaient ici largement utilisés par les médecins généralistes dans les différents types de douleur avec cependant une tendance plus fréquente pour les douleurs aiguës et sur une courte durée, inférieure à un mois. La principale réticence évoquée par les médecins généralistes quant à la prescription des opioïdes faibles réside en leur mauvaise tolérance fréquente chez la personne âgée. La crainte des effets indésirables communs aux opioïdes (constipation, nausées et vomissements, sédation, vertiges et troubles de l'équilibre) voire des événements plus sévères (syndrome confusionnel, majoration du risque de chute et de fracture) représentaient autant de freins à l'utilisation d'opioïdes faibles et encore plus à celle d'opioïdes forts dans cette population, en ambulatoire. En effet, seulement deux médecins généralistes sur cinq déclaraient passer aux antalgiques de paliers III lorsqu'un antalgique de palier II ne suffisait pas à soulager la douleur d'un patient âgé. Cette crainte d'effets indésirables amenait les médecins généralistes à nettement privilégier les opioïdes faibles, voire d'autres thérapies antalgiques non opioïdes, notamment chez les sujets d'un âge très avancé ou présentant des troubles cognitifs importants pour lesquels un médecin généraliste sur trois déclarait ne prescrire aucun antalgique de palier II.

D'après les résultats d'études scientifiques, parmi les antalgiques de palier II disponibles en France, aucun n'a démontré une efficacité analgésique supérieure, ni une meilleure tolérance. La codéine semble cependant présenter un rapport bénéfice/risque légèrement plus favorable, avec un profil d'effets indésirables moins étendu ainsi qu'un recul d'utilisation plus important. Elle était privilégiée par la majorité des médecins généralistes chez la personne âgée. Les spécialités à base de poudre d'opium ont été très peu évaluées dans la littérature et les données scientifiques sont à ce jour insuffisantes pour pouvoir se prononcer en faveur ou non de cet antalgique. Pourtant, avec l'association codéine/paracétamol, l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine fait partie des antalgiques de palier II privilégiés par les médecins généralistes chez la personne âgée. Les motivations émises le plus souvent par les médecins généralistes en faveur de ces spécialités étaient une meilleure tolérance chez le sujet âgé, par habitude de prescription et par simplicité d'utilisation.

Au final, en dépit d'un rapport efficacité/tolérance jugé défavorable par 1 médecin sur 4, les trois autres quarts de médecins généralistes jugeaient les antalgiques de palier II nécessaires dans le traitement de la douleur du sujet âgé en ambulatoire et déclaraient en prescrire facilement. Lorsque le paracétamol ne suffisait plus à soulager la douleur et devant la réticence des médecins généralistes à exposer les patients âgés aux effets indésirables potentiellement sévères d'un traitement morphinique fort, le choix se portait sur les antalgiques de palier II. Une prescription prudente et progressive au dosage minimal efficace était plébiscitée par la majorité des médecins généralistes tout en tenant compte de la tolérance à ces antalgiques lors des prescriptions antérieures.

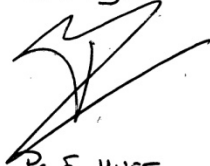
Des progrès restent encore à accomplir dans la collaboration avec les spécialistes pouvant intervenir dans la prise en charge antalgique. Moins d'un médecin généraliste sur cinq adressait ses patients vers un confrère en cas de douleur(s) rebelle(s), en raison d'un délai souvent trop important pour obtenir une consultation spécialisée.

Les antalgiques de palier II représentent à ce jour un outil important dans l'arsenal thérapeutique disponible pour le médecin généraliste afin de soulager la douleur d'une personne, en particulier âgée, et ce malgré une balance bénéfice/risque discutable.

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 27 mai 2016

le Doyen



Pr. F. HUET

le Président du jury,

P. P. YANCKOONDIA



# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Questionnaire

- 1. Combien de consultations ayant pour motif la douleur réalisez-vous en moyenne chez vos patients âgés ( $\geq 75$  ans)?**
    - Une consultation par semaine
    - Plus d'une consultation par semaine
    - Au moins une consultation par jour
    - Plus d'une consultation par jour
  
  - 2. Comment évaluez-vous la douleur chez vos patients âgés sans troubles cognitifs ou ayant des troubles cognitifs légers (MCI, MMSE  $>20$ )?**
    - Echelles d'auto évaluation
      - Si oui laquelle ?
        - Echelle visuelle analogique (ligne horizontale)
        - Echelle verbale numérique (note de 0 à 10)
        - Echelle verbale simple
        - Autres ? (QSDA, DN4, etc.)
    - Echelles d'hétéro évaluation
    - Evaluation selon la qualité de vie du patient
    - Evaluation subjective
    - Autre :**Et chez vos patients âgés ayant des troubles cognitifs modérés à sévères (MMSE  $< 20$ ) ou non communicant?**
    - Echelles d'auto évaluation
    - Echelles d'hétéro évaluation
    - Evaluation selon la qualité de vie du patient
    - Evaluation subjective
    - Autre :
- 
- 3. Quelles thérapeutiques antalgiques privilégiez-vous de façon globale dans le traitement de la douleur nociceptive chez la personne âgée ?**
  - Paracétamol
  - Aspirine
  - Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)
  - AINS COX-2 sélectifs (coxibs)
  - Anti-inflammatoires stéroïdiens
  - Antalgiques opioïdes faibles (palier 2 OMS)
  - Antalgiques opioïdes forts (palier 3 OMS)
  - Topiques
- 
- 4. Tenez-vous compte des recommandations OMS concernant la prescription des antalgiques par paliers successifs selon l'intensité de la douleur ?**
  - Oui
  - Non
  - Ne se prononce pas
- 
- 5. En cas de douleur arthrosique chez la personne âgée non soulagée par un antalgique de palier 1 (paracétamol, aspirine et AINS), que prescrivez-vous ?**
  - Maintien du paracétamol
  - Un autre AINS
  - Une corticothérapie
  - Un antalgique de palier 2 (opioïde faible)
  - Un antalgique de palier 3 (opioïde fort, morphinique)
  - Autre thérapeutique médicamenteuse (topiques, antidépresseur etc.)
  - Co antalgique physique (kinésithérapie, physiothérapie etc.)
  - Co antalgique psychologique (psychothérapie, hypnose etc.)

- 6. Dans quelles conditions êtes-vous amené en pratique à prescrire un antalgique de palier 2 chez la personne âgée ?**
- Douleur modérée à intense
  - Douleur non soulagée par un antalgique de palier 1
  - Douleur non soulagée par une autre thérapeutique médicamenteuse (corticothérapie, antidépresseur etc.) ou physique (kiné, physiothérapie etc.)
  - Pour éviter de prescrire un antalgique opioïde fort de palier 3
  - Demande du patient
  - Aucune, vous n'en prescrivez pas
  - Autre :
- 7. Dans quels types de douleur privilégiez-vous un antalgique de palier 2 ?**
- Douleur aigue
  - Douleur chronique
  - Douleur d'origine arthrosique
  - Douleur traumatique ou post opératoire
  - Douleur neuropathique
  - Douleur néoplasique
  - Douleur vasculaire
  - Douleur rhumatologique inflammatoire
  - Douleur complexe d'origine mixte
  - Aucune
- 8. En cas de prescription d'un antalgique de palier 2, maintenez-vous un antalgique de palier 1 ?**
- Oui
  - Non
- Si oui lequel ?**
- Paracétamol
  - AINS
  - Aspirine
- 9. La prescription d'antalgique de palier 2 chez vos patients âgés est :**
- Très fréquente
  - Fréquente
  - Modérée
  - Inexistante
- 10. Quelle est votre durée moyenne de traitement par antalgiques opioïdes faibles chez la personne âgée ?**
- Moins d'une semaine
  - Moins de 2 semaines
  - Moins d'un mois
  - Moins de 3 mois
  - Moins de 6 mois
  - Plus de 6 mois
  - Plus d'un an
- 11. A quel dosage prescrivez-vous votre antalgique de palier 2 chez la personne âgée ?**
- Dosage minimal uniquement
  - Dosage minimal efficace avec augmentation de la posologie progressive
  - Dosage maximal si besoin
- 12. Quelles sont vos réticences quant à la prescription d'antalgiques de palier 2 chez la personne âgée ?**
- Mauvaise tolérance chez la personne âgée
  - Efficacité trop aléatoire / variabilité interindividuelle importante
  - Crainte des effets indésirables sévères
  - Crainte du surdosage
  - Crainte de la iatrogénie
  - Syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement
  - Niveau de preuve insuffisant
  - Balance bénéfice/risque défavorable
  - Manque d'habitude de prescription de ces traitements chez la personne âgée

- Crainte de l'addiction ou de la négociation avec le patient pour stopper le traitement
- Aucune réticence
- Autres :

**13. Quel antalgique de palier 2 privilégiez-vous chez la personne âgée (une seule réponse) ?**

- Paracétamol – Codéine
- Ibuprofène – Codéine
- Dihydrocodéine
- Paracétamol – Tramadol en association fixe (Ixxprim® etc.)
- Tramadol libération immédiate (LI)
- Tramadol libération prolongée (LP)
- Association fixe paracétamol – poudre d'opium – caféine (Lamaline®)
- Association fixe paracétamol – poudre d'opium (Izalgi®)
- Vous n'en prescrivez pas chez la personne âgée

**14. Pour quelles raisons privilégiez-vous cet antalgique ?**

- Meilleure tolérance chez la personne âgée
- Plus grande efficacité
- Moins de variabilité des effets
- Moins d'addiction
- Par habitude de prescription
- Simplicité d'utilisation
- Meilleur niveau de preuve à votre connaissance
- Pour éviter un autre antalgique de palier 2
- Autre :

**15. Quels sont les effets indésirables que vous observez le plus fréquemment avec l'antalgique de palier 2 que vous prescrivez ?**

- Nausées, vomissements
- Constipation
- Confusion, trouble du comportement
- Addiction
- Sédation, ralentissement psychomoteur
- Vertiges, troubles de l'équilibre
- Céphalées
- Allergie (rash, prurit, réaction anaphylactique)

**16. Avez-vous constaté un ou plusieurs des effets indésirables suivants pouvant être rapportés à l'antalgique de palier 2 que vous prescrivez le plus fréquemment ? Si oui, cochez les effets indésirables constatés :**

- Rétention d'urine
- Hyponatrémie
- Hypoglycémie
- Majoration de la douleur
- Trouble cardio-vasculaires (hypotension orthostatique, trouble du rythme, etc.)
- Dépressions respiratoires
- Crise convulsive
- Syndrome sérotoninergique
- Non aucun

**17. En cas de survenue d'événements indésirables associés à l'antalgique de palier 2 que vous avez instauré et ce malgré modification du dosage :**

- Vous instaurez d'autres traitements symptomatiques (antiémétique, anti-vertigineux, laxatif, etc.) et maintenez le même traitement
- Vous effectuez une rotation d'opioïdes faibles et essayez un autre antalgique de palier 2
- Vous stoppez les antalgiques de palier 2 pour une autre thérapeutique
- Vous adressez le patient pour un avis spécialisé

**18. En cas d'inefficacité de l'antalgique de palier 2 que vous avez instauré :**

- Vous effectuez une rotation d'opioïdes faibles et essayez un autre antalgique de palier 2
- Vous passez à un antalgique de palier 3
- Vous essayez une autre thérapeutique médicamenteuse et/ou physique

- Vous adressez le patient pour un avis spécialisé
- 19. Prescrivez-vous des antalgiques de palier 2 chez le sujet très âgé (>90 ans)**
- Oui souvent
  - Oui mais très peu
  - Non
- Et chez le sujet dément et/ou non communicant ?**
- Oui souvent
  - Oui mais très peu
  - Non
- 20. Privilégiez-vous le même antalgique de palier 2 chez cette population?**
- Oui
  - Non
- Si non, lequel privilégiez-vous ?**
- Paracétamol – Codéine
  - Ibuprofène – Codéine
  - Dihydrocodéine
  - Paracétamol – Tramadol en association fixe (Ixxprim®, etc.)
  - Tramadol libération immédiate (LI)
  - Tramadol libération prolongée (LP)
  - Association fixe paracétamol – poudre d’opium – caféine (Lamaline®)
  - Association fixe paracétamol – poudre d’opium (Izalgi®)
  - Aucun
- 21. Constatez-vous des effets indésirables plus fréquemment chez les sujets les plus âgés ?**
- Oui
  - Non
- 22. Globalement, quelles sont vos impressions quant aux antalgiques de palier 2 chez la personne âgée ?**
- Satisfait
  - Pas satisfait
- Bon rapport efficacité/tolérance
  - Mauvais rapport efficacité/tolérance
- Ils sont nécessaires dans le traitement de la douleur en ambulatoire
  - Ils sont inutiles dans le traitement de la douleur en ambulatoire
- Vous prescrivez plus facilement un antalgique de palier 2 plutôt que de palier 3
  - Vous prescrivez plus facilement un antalgique de palier 3 plutôt que de palier 2
  - Vous ne prescrivez ni un antalgique de palier 2, ni un antalgique de palier 3 chez la personne âgée
- 23. En pratique, dans une situation de douleur rebelle, modérée à intense et pouvant nécessiter un antalgique de palier 2 chez une personne âgée :**
- Vous prescrivez facilement un antalgique de palier 2
  - Vous prescrivez directement un antalgique de palier 3
  - Vous évitez de prescrire un antalgique de palier 2 et essayez une autre thérapeutique
  - Vous adressez votre patient pour un avis spécialisé (rhumatologue, cancérologue, neurologue, etc.)
  - Vous adressez votre patient auprès d’un centre antidouleur

**Je vous invite à me faire part ici de toutes vos remarques si vous le désirez :**



## ANNEXE 2 : Echelle DOLOPLUS

Echelle DOLOPLUS - 2		EVALUATION COMPORTEMENTALE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGEE					
NOM :	Prénom :	Service :	DATES				
Observation Comportementale							
<b>RETENTISSEMENT SOMATIQUE</b>							
<b>1• Plaintes somatiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pas de plainte .....</li> <li>• plaintes uniquement à la sollicitation .....</li> <li>• plaintes spontanées occasionnelles .....</li> <li>• plaintes spontanées continues .....</li> </ul>	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	
		2	2	2	2	2	
		3	3	3	3	3	
<b>2• Positions antalgiques au repos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pas de position antalgique .....</li> <li>• le sujet évite certaines positions de façon occasionnelle .....</li> <li>• position antalgique permanente et efficace .....</li> <li>• position antalgique permanente inefficace .....</li> </ul>	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	
		2	2	2	2	2	
		3	3	3	3	3	
<b>3• Protection de zones douloureuses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pas de protection .....</li> <li>• protection à la sollicitation n'empêchant pas la poursuite de l'examen ou des soins .....</li> <li>• protection à la sollicitation empêchant tout examen ou soins .....</li> <li>• protection au repos, en l'absence de toute sollicitation .....</li> </ul>	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	
		2	2	2	2	2	
		3	3	3	3	3	
<b>4• Mimique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mimique habituelle .....</li> <li>• mimique semblant exprimer la douleur à la sollicitation .....</li> <li>• mimique semblant exprimer la douleur en l'absence de toute sollicitation .....</li> <li>• mimique inexpressive en permanence et de manière inhabituelle (atone, figée, regard vide) .....</li> </ul>	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	
		2	2	2	2	2	
		3	3	3	3	3	
<b>5• Sommeil</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sommeil habituel .....</li> <li>• difficultés d'endormissement .....</li> <li>• réveils fréquents (agitation motrice) .....</li> <li>• insomnie avec retentissement sur les phases d'éveil .....</li> </ul>	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	
		2	2	2	2	2	
		3	3	3	3	3	
<b>RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR</b>							
<b>6• Toilette et/ou habillage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• possibilités habituelles inchangées .....</li> <li>• possibilités habituelles peu diminuées (précautionneux mais complet) .....</li> <li>• possibilités habituelles très diminuées, toilette et/ou habillage étant difficiles et partiels .....</li> <li>• toilette et/ou habillage impossibles, le malade exprimant son opposition à toute tentative .....</li> </ul>	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	
		2	2	2	2	2	
		3	3	3	3	3	
<b>7• Mouvements</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• possibilités habituelles inchangées .....</li> <li>• possibilités habituelles actives limitées (le malade évite certains mouvements, diminue son périmètre de marche) .....</li> <li>• possibilités habituelles actives et passives limitées (même aidé, le malade diminue ses mouvements) .....</li> <li>• mouvement impossible, toute mobilisation entraînant une opposition .....</li> </ul>	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	
		2	2	2	2	2	
		3	3	3	3	3	
<b>RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL</b>							
<b>8• Communication</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inchangée .....</li> <li>• intensifiée (la personne attire l'attention de manière inhabituelle) .....</li> <li>• diminuée (la personne s'isole) .....</li> <li>• absente ou refus de toute communication .....</li> </ul>	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	
		2	2	2	2	2	
		3	3	3	3	3	
<b>9• Vie sociale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• participation habituelle aux différentes activités (repas, animations, ateliers thérapeutiques,...) .....</li> <li>• participation aux différents activités uniquement à la sollicitation .....</li> <li>• refus partiel de participation aux différentes activités .....</li> <li>• refus de toute vie sociale .....</li> </ul>	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	
		2	2	2	2	2	
		3	3	3	3	3	
<b>10• Troubles du comportement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• comportement habituel .....</li> <li>• troubles du comportement à la sollicitation et itératif .....</li> <li>• troubles du comportement à la sollicitation et permanent .....</li> <li>• troubles du comportement permanent (en dehors de toute sollicitation) .....</li> </ul>	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	
		2	2	2	2	2	
		3	3	3	3	3	
COPYRIGHT						SCORE	

## ANNEXE 3 : Echelle ECPA

### ECPA - Echelle comportementale de la douleur pour personnes âgées non communicantes

Source: [www.geocities.com/bpradines/ECPA.html](http://www.geocities.com/bpradines/ECPA.html)

Nom, prénom	Dates		
<b>Observation avant les soins</b>			
<b>1. Expression du visage: regard et mimique</b>			
• visage détendu	0	0	0
• visage soucieux	1	1	1
• le sujet grimace de temps en temps	2	2	2
• regard effrayé et/ou visage crispé	3	3	3
• expression complètement figée	4	4	4
<b>2. Position spontanée au repos (recherche d'une attitude ou position antalgique)</b>			
• aucune position antalgique	0	0	0
• le sujet évite une position	1	1	1
• le sujet choisit une position antalgique	2	2	2
• le sujet recherche sans succès une position antalgique	3	3	3
• le sujet reste immobile comme cloué par la douleur	4	4	4
<b>3. Mouvements (ou mobilité) du patient (hors et/ou dans le lit)</b>			
• le sujet bouge ou ne bouge pas comme d'habitude*	0	0	0
• le sujet bouge comme d'habitude* mais évite certains mouvements	1	1	1
• lenteur, rareté des mouvements contrairement à son habitude*	2	2	2
• immobilité contrairement à son habitude*	3	3	3
• absence de mouvement** ou forte agitation contrairement à son habitude*	4	4	4
<b>4. Sur la relation à autrui (il s'agit de toute relation, quel qu'en soit le type: regard, geste, expression...)</b>			
• même type de contact que d'habitude	0	0	0
• contact plus difficile à établir que d'habitude	1	1	1
• éviter la relation contrairement à l'habitude	2	2	2
• absence de tout contact contrairement à l'habitude	3	3	3
• indifférence totale contrairement à l'habitude	4	4	4
<b>Observation pendant les soins</b>			
<b>5. Anticipation anxieuse aux soins</b>			
• le sujet ne montre pas d'anxiété	0	0	0
• angoisse du regard, impression de peur	1	1	1
• sujet agité	2	2	2
• sujet agressif	3	3	3
• cris, soupirs, gémissements	4	4	4
<b>6. Réactions pendant la mobilisation</b>			
• le sujet se laisse mobiliser ou se mobilise sans y accorder une attention particulière	0	0	0
• le sujet a un regard attentif et semble craindre la mobilisation et les soins	1	1	1
• le sujet retient de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins	2	2	2
• le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins	3	3	3
• le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins	4	4	4
<b>7. Réactions pendant les soins des zones douloureuses</b>			
• aucune réaction pendant les soins	0	0	0
• réaction pendant les soins, sans plus	1	1	1
• réaction au toucher des zones douloureuses	2	2	2
• réaction à l'effleurement des zones douloureuses	3	3	3
• l'approche des zones est impossible	4	4	4
<b>8. Plaintes exprimées pendant les soins</b>			
• le sujet ne se plaint pas	0	0	0
• le sujet se plaint si l'on s'adresse à lui	1	1	1
• le sujet se plaint dès la présence du soignant	2	2	2
• le sujet gémit ou pleure silencieusement de façon spontanée	3	3	3
• le sujet crie ou se plaint violemment de façon spontanée	4	4	4
<b>Total</b>	/32	/32	/32

\*Se référer au(x) jour(s) précédent(s) – \*\*ou prostration – ne pas utiliser l'ECPA chez les patients en état végétatif

# ANNEXE 4 : Echelle ALGOPLUS



## Evaluation de la douleur

Echelle d'évaluation comportementale de la douleur aigüe chez la personne âgée présentant des troubles de la communication verbale

## Identification du patient

Date de l'évaluation de la douleur	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....
Heure	.....h.....	.....h.....	.....h.....	.....h.....	.....h.....	.....h.....	.....h.....	.....h.....
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
<b>1 • Visage</b> Frontement des sourcils, grimaces, crispation, mâchoires serrées, visage figé.								
<b>2 • Regard</b> Regard inattentif, fixe, lointain ou suppliant, pleurs, yeux fermés.								
<b>3 • Plaintes</b> « Aie », « Ouille », « J'ai mal », gémissements, cris.								
<b>4 • Corps</b> Retrait ou protection d'une zone, refus de mobilisation, attitudes figées.								
<b>5 • Comportements</b> Agitation ou agressivité, agrippement.								
<b>Total OUI</b>	/5		/5		/5		/5	
<b>Professionnel de santé ayant réalisé l'évaluation</b>	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe	

## BIBLIOGRAPHIE

1. Société Française de Gériatrie et Gérontologie. Douleur et personnes âgées : repérer, évaluer, organiser une prise en charge de qualité. *Rev Geriatr* 2005; 30(6 Suppl C-4):S1-41.
2. Société Française de Médecine Générale : L'importance de la douleur en consultation de médecine générale. [Internet]. [cité 26 avr 2016]. Disponible sur: [http://www.sfmng.org/publications/les\\_theses/limportance\\_de\\_la\\_douleur\\_en\\_consultation\\_de\\_medecine\\_generale.html](http://www.sfmng.org/publications/les_theses/limportance_de_la_douleur_en_consultation_de_medecine_generale.html)
3. Haute Autorité de Santé - Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient [Internet]. [cité 14 janv 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_732257/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_732257/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient)
4. Haute Autorité de Santé - Évaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale [Internet]. [cité 14 janv 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272123/fr/evaluation-et-prise-en-charge-therapeutique-de-la-douleur-chez-les-personnes-agees-ayant-des-troubles-de-la-communication-verbale](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272123/fr/evaluation-et-prise-en-charge-therapeutique-de-la-douleur-chez-les-personnes-agees-ayant-des-troubles-de-la-communication-verbale)
5. World Health Organization. *Cancer Pain Relief : with a guide to opioid availability*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1996.
6. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2--guidance. *Pain Physician* 2012; 15(3 Suppl):S67-116.
7. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). *Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses - Mise au point - 2011* [Internet]. [cité 5 févr 2016]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?q=ansm+antalgique+palier+3+france&ie=utf-8&oe=utf-8&gws\\_rd=cr&ei=27W0VtWqMMKGaPaEvcAK](https://www.google.fr/search?q=ansm+antalgique+palier+3+france&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=27W0VtWqMMKGaPaEvcAK)
8. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008; 11(2 Suppl):S133-53.
9. Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001547.
10. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23:121-30.
11. Marsousi N, Ancrenaz V, Daali Y, Rudaz S, Samer C, Desmeules J. Influence des polymorphismes génétiques sur la variabilité de la réponse aux opioïdes. *Douleur Analgésie* 2013; 26:203-8.



12. Leppert W. CYP2D6 in the metabolism of opioids for mild to moderate pain. *Pharmacology* 2011; 87:274-85.
13. Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFEDT). Définition de la douleur. [Internet]. [cité 1 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.sfetd-douleur.org/definition>
14. Antoine JM, Czernichow P, Housset B, Varet B. Douleurs, Soins Palliatifs, Deuils. 3ème ed. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2008.
15. Vibes J. Guide de la douleur: le syndrome douloureux chronique. Paris : Estem; 2001. 526 p.
16. Institut UPSA de la Douleur. Douleur et cancer - Douleur. [Internet]. [cité 2 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.institut-upsa-douleur.org/patients/douleur-chronique/douleur-cancer/les-differents-types-de-douleurs>
17. Binoche T, Martineau C. Guide pratique du traitement des douleurs. Paris : Elsevier Masson; 2005. 339 p.
18. Collège des enseignants en Neurologie - Douleurs [Internet]. [cité 2 févr 2016]. Disponible sur : <http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Items%20inscrits%20dans%20les%20modules%20transversaux/Douleurs/index.phtml>
19. Purves D. Neuroscience. Sinauer Associates, Incorporated; 2012. 858 p.
20. L. Monasier & A. Muller. “Les analgésiques centraux”, Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Clinique, mise à jour : décembre 2012 [Internet]. [cité 4 févr 2016]. Disponible sur: [http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/module\\_dcem3.htm](http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/module_dcem3.htm)
21. De Koninck Y. Transmission nerveuse de la douleur : mécanismes endogènes de contrôle au niveau spinal. *Médecine/Sciences* 1997; 13:542.
22. Beaulieu P. Pharmacologie de la douleur. Montréal : PUM; 2005. 608 p.
23. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Fevr 1999 [Internet]. [cité 14 janv 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_540915/fr/evaluation-et-suivi-de-la-douleur-chronique-chez-l-adulte-en-medecine-ambulatoire](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_540915/fr/evaluation-et-suivi-de-la-douleur-chronique-chez-l-adulte-en-medecine-ambulatoire)
24. Institut UPSA de la Douleur. Pratique du traitement de la douleur - Douleur [Internet]. [cité 5 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.institut-upsa-douleur.org/iudtheque/ouvrages/plus-classiques/pratique-du-traitement-de-la-douleur>
25. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004; 108:248-57.
26. Institut UPSA de la Douleur. Echelles adultes - Douleur [Internet]. [cité 26 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.institut-upsa-douleur.org/iudtheque/outils-evaluation-de-la-douleur/echelles-adultes>

27. Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD). Evaluation de la douleur [Internet]. [cité 5 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.sfetd-douleur.org/evaluation>
28. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses - Mise au point 2011[Internet]. [cité 5 févr 2016]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?q=afssaps+mise+au+point+bon+usage+opioïdes+forts&ie=utf-8&oe=utf-8&gws\\_rd=cr&ei=jry0VuqTHsm5afb5uEA](https://www.google.fr/search?q=afssaps+mise+au+point+bon+usage+opioïdes+forts&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=jry0VuqTHsm5afb5uEA)
29. Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence “Avis - Acupan” octobre 2012 [Internet]. [cité 6 févr 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_642372/fr/acupan](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_642372/fr/acupan)
30. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Item 66 : Thérapeutiques antalgiques. 2010-2011 [Internet]. [cité 14 janv 2016]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato8/site/html/1.html#1>
31. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A, National Opioid Use Guideline Group. Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Noncancer Pain: Clinical Summary for Family Physicians. Part 1: General Population. *Can Fam Physician Médecin Fam Can* 2011; 57:1257-66, e407-418.
32. Garnier Delamare. Dictionnaire illustré des termes de médecine. 29e édition. Paris : Maloine ; 2006.
33. Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR). Quel avenir pour les antalgiques de palier II? 53e congrès national d'anesthésie et de réanimation, 2011 [Internet]. [cité 6 févr 2016]. Disponible sur: [https://www.google.fr/search?q=quel+avenir+antalgiques+pallier+2&ie=utf-8&oe=utf-8&gws\\_rd=cr&ei=jde1Vo\\_nKYP-aPXBuOgN](https://www.google.fr/search?q=quel+avenir+antalgiques+pallier+2&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=jde1Vo_nKYP-aPXBuOgN)
34. Fletcher D. Pharmacologie des opioïdes. EMC - Anesth-Réanimation 2011; 8:1-22.
35. Dictionnaire Vidal. 92° Éd. Paris : Ed. Vidal; 2016. 2343 et 256 p.
36. Vidal.fr. Codéine [Internet]. [cité 8 févr 2016]. Disponible sur: <http://vidal-app.univadis.fr/substances/1039/codeine/>
37. Dayer PP, Desmeules J, Collart L. Pharmacologie du tramadol. *Drugs* 2012; 53:18-24.
38. Alemanni J et coll. Serotonin syndrome during tramadol therapy : an analysis of the French pharmacovigilance database. *Fundamental Clin Pharmacol* 2008; 22:80
39. Fournier J-P, Yin H, Nessim SJ, Montastruc J-L, Azoulay L. Tramadol for noncancer pain and the risk of hyponatremia. *Am J Med* 2015; 128:418-425.e5.
40. Fournier J-P, Azoulay L, Yin H, Montastruc J-L, Suissa S. Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain. *JAMA Intern Med* 2015; 175:186-93.

41. Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence "Avis LAMALINE" 23 mai 2012 [Internet]. [cité 11 janv 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1254515/fr/lamaline](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1254515/fr/lamaline)
42. Crofford LJ. Adverse effects of chronic opioid therapy for chronic musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:191-7.
43. Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM, Cherubino P, Vellucci R, Fornasari D. Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig* 2012; 32(1 Suppl):S53-63.
44. O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10:331-42.
45. Le Bars M, Glowinski J, Bannwarth B. Tolérance et dépendance aux antalgiques opioïdes: aspects expérimentaux et cliniques. *Thérapie* 2000; 55:405-31.
46. Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport* 2003; 14:1-7.
47. Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R, Kumpusalo A, Kauhanen J, Viinamäki H, et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain* 2001; 89:175-80.
48. Davis DMP, Srivastava M. Demographics, Assessment and Management of Pain in the Elderly. *Drugs Aging* 2012; 20:23-57.
49. Eschalier A, Mick G, Perrot S, Poulain P, Serrie A, Langley P, et al. Prévalence et caractéristiques de la douleur et des patients douloureux en France : résultats de l'étude épidémiologique National Health and Wellness Survey réalisée auprès de 15 000 personnes adultes. *Douleurs Eval - Diagn - Trait* 2013; 14:4-15.
50. Gibson S. Douleur et Personne Agée - Epidémiologie et neurophysiologie de la douleur chez la personne âgée. Paris : Institut UPSA de la Douleur; 2011.
51. Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain* 2004; 20:227-39.
52. Chakour M.C., Gibson S.J., Bradbeer M., Helme, R.D. The effect of age on A-delta and C-fibre thermal pain perception. *Pain* 1996; 64:143-52.
53. Cole LJ, Farrell MJ, Duff EP, Barber JB, Egan GF, Gibson SJ. Pain sensitivity and fMRI pain-related brain activity in Alzheimer's disease. *Brain J Neurol* 2006; 129:2957-65.
54. Vie-publique.fr. Douleur : plan 2006-2010, droits des malades. [Internet]. [cité 29 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/actualite/alaune/douleur-plan-pour-ameliorer-prise-charge.html>
55. Bouchon JP. 1 + 2 + 3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie ? *Rev Prat* 1984 ; 34 : 888-92.

56. Collège National des Enseignants de Gériatrie. Vieillesse. 3ème Ed. Paris: Elsevier Masson; 2010. 276 p.
57. Blyth FM, Cumming R, Mitchell P, Wang JJ. Pain and falls in older people. *Eur J Pain Lond Engl* 2007; 11:564-71.
58. Gibson, S.J., Helme, R.D. Cognitive factors and the experience of pain and suffering in older persons. *Pain* 2000; 85:375-83.
59. Paul C, Ayis S, Ebrahim S. Psychological distress, loneliness and disability in old age. *Psychol Health Med* 2006; 11:221-32.
60. Lenze EJ, Mulsant BH, Shear MK, Schulberg HC, Dew MA, Begley AE, et al. Comorbid anxiety disorders in depressed elderly patients. *Am J Psychiatry* 2000; 157:722-8.
61. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003; 163:2433-45.
62. American Geriatrics Society Panel on Persistent Pain in Older Persons. Clinical practice guidelines : the management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(6 Suppl):S205-24.
63. Lichtner V, Dowding D, Esterhuizen P, Closs SJ, Long AF, Corbett A, et al. Pain assessment for people with dementia: a systematic review of systematic reviews of pain assessment tools. *BMC Geriatr* 2014; 14:138.
64. Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC, Fine PG, Dworkin RH, Helme R, et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *Clin J Pain* 2007; 23(1 Suppl):S1-43.
65. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Mise au point 20/09/2004 [Internet]. [cité 6 avr 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Recommandations-Medicaments>
66. Zahari Z, Ismail R. Influence of Cytochrome P450, Family 2, Subfamily D, Polypeptide 6 (CYP2D6) polymorphisms on pain sensitivity and clinical response to weak opioid analgesics. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 29:29-43.
67. Samer CF, Desmeules JA, Rossier MF, Hochstrasser D, Dayer P. Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 : le Bon, l'Ultrapide, l'Intermédiaire et le Lent. *Rev Med Suisse* 2004. [Internet]. [cité 23 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.revmed.ch/rms/2004/RMS-2476/23775>
68. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004; 351:2827-31.
69. Stamer UM, Stüber F, Muders T, Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. *Anesth Analg* 2008; 107:926-9.



70. Madadi P, Amstutz U, Rieder M, Ito S, Fung V, Hwang S, et al. Clinical practice guideline: CYP2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013; 20:e369-396.
71. Crettol S, Eap CB. Cytochrom-P450-Genotypisierung: ein Instrument zur Personalisierung der medikamentösen Behandlung in der Psychiatrie. *Pipette: Swiss Laboratory Medicine* 2013; 6:10-11
72. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *Can Med Assoc J* 2006; 174:1589-94.
73. Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:1046-51.
74. Furlan A, Chaparro LE, Irvin E, Mailis-Gagnon A. A comparison between enriched and nonenriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain. *Pain Res Manag* 2011; 16:337-51.
75. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:76-81.
76. Sieber FE, Mears S, Lee H, Gottschalk A. Postoperative Opioid Consumption and Its Relationship to Cognitive Function in Elderly Hip Fracture Patients. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:2256-62.
77. Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf* 2007; 30:171-84.
78. Miller M, Stürmer T, Azrael D, Levin R, Solomon DH. Opioid analgesics and the risk of fractures in older adults with arthritis. *J Am Geriatr Soc*. mars 2011;59(3):430-8.
79. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Garneau K, Levin R, Lee J, et al. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. *Arch Intern Med* 2010; 170:1979-86.
80. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008; 11(2 Suppl):S105-20.
81. Ballantyne JC, LaForge KS. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain* 2007; 129:235-55.
82. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015; 162:276-86.
83. Boscarino JA, Rukstalis M, Hoffman SN, Han JJ, Erlich PM, Gerhard GS, et al. Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addict Abingdon Engl* 2010; 105:1776-82.

84. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152:85-92.
85. Bohnert ASB, Valenstein M, Bair MJ, Ganoczy D, McCarthy JF, Ilgen MA, et al. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA* 2011; 305:1315-21.
86. Dahan A, Overdyk F, Smith T, Aarts L, Niesters M. Pharmacovigilance: a review of opioid-induced respiratory depression in chronic pain patients. *Pain Physician* 2013; 16:85-94.
87. Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, Malkin B, Ross C, Neely MN, et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics* 2012; 129:1343-47.
88. Orliaguet G, Hamza J, Couloigner V, Denoyelle F, Loriot M-A, Broly F, et al. A case of respiratory depression in a child with ultrarapid CYP2D6 metabolism after tramadol. *Pediatrics* 2015; 135:753-55.
89. Barnes JN, Williams AJ, Tomson MJ, Toseland PA, Goodwin FJ. Dihydrocodeine in renal failure: further evidence for an important role of the kidney in the handling of opioid drugs. *Br Med J Clin Res Ed* 1985; 290:740-2.
90. Park GR, Shelly MP, Quinn K, Roberts P. Dihydrocodeine--a reversible cause of renal failure? *Eur J Anaesthesiol* 1989; 6:303-14.
91. Skopp G, Klinder K, Pötsch L, Zimmer G, Lutz R, Aderjan R, et al. Postmortem distribution of dihydrocodeine and metabolites in a fatal case of dihydrocodeine intoxication. *Forensic Sci Int* 1998; 95:99-107.
92. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD006605.
93. Papaleontiou M, Henderson Jr CR, Turner BJ, Moore AA, Olkhovskaya Y, Amanfo L, et al. Outcomes Associated with Opioid Use in the Treatment of Chronic Noncancer Pain in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:1353-69.
94. Müller FO, Odendaal CL, Müller FR, Raubenheimer J, Middle MV, Kummer M. Comparison of the efficacy and tolerability of a paracetamol/codeine fixed-dose combination with tramadol in patients with refractory chronic back pain. *Arzneimittelforschung* 1998; 48:675-9.
95. Jeffrey HM, Charlton P, Mellor DJ, Moss E, Vucevic M. Analgesia after intracranial surgery: a double-blind, prospective comparison of codeine and tramadol. *Br J Anaesth* 1999; 83:245-9.
96. Mullican WS, Lacy JR, TRAMAP-ANAG-006 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001; 23:1429-45.

97. Pickering G, Estrade M, Dubray C. Comparative trial of tramadol/paracetamol and codeine/paracetamol combination tablets on the vigilance of healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19:707-11.
98. Langley PC, Patkar AD, Boswell KA, Benson CJ, Schein JR. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:239-51.
99. Mongin G. Tramadol extended-release formulations in the management of pain due to osteoarthritis. *Expert Rev Neurother* 2007; 7:1775-84.
100. Perrot S, Krause D, Crozes P, Naïm C. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. *Clin Ther* 2006; 28:1592-606.
101. Choi C-B, Song JS, Kang YM, Suh CH, Lee J, Choe J-Y, et al. A 2-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, add-on study of the effects of titration on tolerability of tramadol/acetaminophen combination tablet in Korean adults with knee osteoarthritis pain. *Clin Ther* 2007; 29:1381-9.
102. Malonne H, Coffiner M, Fontaine D, Sonet B, Sereno A, Peretz A, et al. Long-term tolerability of tramadol LP, a new once-daily formulation, in patients with osteoarthritis or low back pain. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30:113-20.
103. Kitson R, Carr B. Tramadol and severe serotonin syndrome. *Anaesthesia* 2005; 60:934-5.
104. Abadie D, Durrieu G, Roussin A, Montastruc J-L, Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. [« Serious » adverse drug reactions with tramadol: a 2010-2011 pharmacovigilance survey in France]. *Thérapie* 2013; 68:77-84.
105. Bourne C, Gouraud A, Daveluy A, Grandvilllemin A, Auriche P, Descotes J, et al. Tramadol and hypoglycaemia: comparison with other step 2 analgesic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75:1063-7.
106. Tavassoli N, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Montastruc J-L, French Association of Regional Pharmacovigilance Centres. Reporting rate of adverse drug reactions to the French pharmacovigilance system with three step 2 analgesic drugs: dextropropoxyphene, tramadol and codeine (in combination with paracetamol). *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68:422-6.
107. Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, Kalla A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain* 2001; 91:23-31.
108. Moore RA, Edwards J, Derry S, McQuay HJ. Single dose oral dihydrocodeine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002760.

109. Leppert W, Majkowicz M. The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain. *Int J Clin Pract* 2010; 64:1681-7.
110. Leppert W. Dihydrocodeine as an opioid analgesic for the treatment of moderate to severe chronic pain. *Curr Drug Metab* 2010; 11:494-506.
111. Afshari R, Maxwell SRJ, Bateman DN. Hemodynamic effects of methadone and dihydrocodeine in overdose. *Clin Toxicol Phila Pa* 2007; 45:763-72.
112. Seymour A, Black M, Jay J, Oliver JS. The role of dihydrocodeine in causing death among drug users in the west of Scotland. *Scott Med J* 2001; 46:143-6.
113. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). LAMALINE. Comité Technique de Pharmacovigilance. Séance du 18/03/2013 [Internet]. [cité 26 mars 2016]. Disponible sur: [http://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/69577488](http://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/69577488)
114. De Leon-Casasola OA. Opioids for chronic pain: new evidence, new strategies, safe prescribing. *Am J Med* 2013; 126(3 Suppl 1):S3-11.
115. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc* 2007; 15:957-65.
116. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112:372-80.
117. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *Can Med Assoc J* 2006; 174:1589-94.
118. Franceschi F, Iacomini P, Marsiliani D, Cordischi C, Antonini EFS, Alesi A, et al. Safety and efficacy of the combination acetaminophen-codeine in the treatment of pain of different origin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17:2129-35.
119. Straube C, Derry S, Jackson KC, Wiffen PJ, Bell RF, Strassels S, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD006601.
120. Derry S, Karlin SM, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus codeine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(2):CD010107.
121. Burch F, Fishman R, Messina N, Corser B, Radulescu F, Sarbu A, et al. A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34:328-38.
122. Vorsanger G, Xiang J, Biondi D, Upmalis D, Delfgaauw J, Allard R, et al. Post hoc analyses of data from a 90-day clinical trial evaluating the tolerability and efficacy of tapentadol immediate release and oxycodone immediate release for the relief of moderate to severe pain in elderly and nonelderly patients. *Pain Res Manag J Can Pain Soc* 2011; 16:245-51.

123. Hair PI, Curran MP, Keam SJ. Tramadol extended-release tablets. *Drugs* 2006; 66:2017-30.
124. Lasko B, Levitt RJ, Rainsford KD, Bouchard S, Rozova A, Robertson S. Extended-release tramadol/paracetamol in moderate-to-severe pain: a randomized, placebo-controlled study in patients with acute low back pain. *Curr Med Res Opin* 2012; 28:847-57.
125. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M, Protocol CAPSS-112 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003; 25:1123-41.
126. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2007; 34:543-55.
127. Lee EY, Lee EB, Park BJ, Lee CK, Yoo B, Lim MK, et al. Tramadol 37.5-mg/acetaminophen 325-mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain: a 1-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2006; 28:2052-60.
128. Nalini Sehgal; James Colson; Howard S Smith. Chronic Pain Treatment With Opioid Analgesics : Benefits versus Harms of Long-term Therapy. *Expert Rev Neurother* 2013; 13:1201-20.
129. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, Becker WC, Morales KH, Kosten TR, et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007; 146:116-27.
130. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD004959.
131. Schaefer R, Welsch P, Klose P, Sommer C, Petzke F, Häuser W. [Opioids in chronic osteoarthritis pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration]. *Schmerz Berl Ger* 2015; 29:47-59.
132. Moore RA, McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* 1997; 69:287-94.
133. Jung Y-S, Kim DK, Kim M-K, Kim H-J, Cha I-H, Lee E-W. Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a single-center, single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in a dental surgery pain model. *Clin Ther* 2004; 26:1037-45.
134. Bourne MH, Rosenthal NR, Xiang J, Jordan D, Kamin M. Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain. *Am J Orthop Belle Mead NJ* 2005; 34:592-7.

135. Fricke JR, Hewitt DJ, Jordan DM, Fisher A, Rosenthal NR. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. *Pain* 2004; 109:250-7.
136. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig* 2010; 30:711-38.
137. Pergolizzi J, van de Laar, Langford, Mellinghoff, Morón Merchante, Nalamachu S, et al. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. *J Pain Res* 2012; 5:327-46.
138. Schug SA. Combination analgesia in 2005 - a rational approach: focus on paracetamol-tramadol. *Clin Rheumatol* 2006; 25 (1 Suppl):S16-21.
139. Beaulieu AD, Peloso P, Bensen W, Clark AJ, Watson CPN, Gardner-Nix J, et al. A randomized, double-blind, 8-week crossover study of once-daily controlled-release tramadol versus immediate-release tramadol taken as needed for chronic noncancer pain. *Clin Ther* 2007; 29:49-60.
140. Hsu S-K, Yeh C-C, Lin C-J, Hsieh Y-J. An open label trial of the effects and safety profile of extended-release tramadol in the management of chronic pain. *Acta Anaesthesiol Taiwanica Off J Taiwan Soc Anesthesiol* 2012; 50:101-5.
141. Macleod AG, Ashford B, Voltz M, Williams B, Cramond T, Gorta L, et al. Paracetamol versus paracetamol-codeine in the treatment of post-operative dental pain: a randomized, double-blind, prospective trial. *Aust Dent J* 2002; 47:147-51.
142. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog* 2001; 48:79-81.
143. Spagnoli AM, Rizzo MI, Palmieri A, Sorvillo V, Quadrini L, Scuderi N. A single blind controlled comparison of tramadol/paracetamol combination and paracetamol in hand and foot surgery. A prospective study. *Vivo Athens Greece* 2011; 25:291-5.
144. Whittle SL, Richards BL, Husni E, Buchbinder R. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD003113.
145. Seed SM, Dunican KC, Lynch AM. Osteoarthritis: a review of treatment options. *Geriatrics* 2009; 64:20-9.
146. Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, Hansen HC, Deer TR, Abdi S, et al. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2006; 9:1-39.
147. Nauta M, Landsmeer MLA, Koren G. Codeine-acetaminophen versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of post-abdominal surgery pain: a systematic review of randomized trials. *Am J Surg* 2009; 198:256-61.
148. Franceschi F, Iacomini P, Marsiliani D, Cordischi C, Antonini EFS, Alesi A, et al. Safety and efficacy of the combination acetaminophen-codeine in the treatment of pain of different origin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17:2129-35.

149. Po AL, Zhang WY. Analgesic efficacy of ibuprofen alone and in combination with codeine or caffeine in post-surgical pain: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53:303-11.
150. McQuay HJ, Carroll D, Guest PG, Robson S, Wiffen PJ, Juniper RP. A multiple dose comparison of ibuprofen and dihydrocodeine after third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993; 31:95-100.
151. Frame JW, Evans CR, Flaum GR, Langford R, Rout PG. A comparison of ibuprofen and dihydrocodeine in relieving pain following wisdom teeth removal. *Br Dent J* 1989; 166:121-4.
152. Galasko CS, Courtney P, Jayne M, Coxhead PF, Russell S. Comparison of the efficacy of naproxen sodium and dihydrocodeine tartrate in the treatment of post-operative pain. *Curr Med Res Opin* 1988; 10:656-62.
153. Moore RA, Gay-Escoda C, Figueiredo R, Tóth-Bagi Z, Dietrich T, Milleri S, et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J Headache Pain* 2015; 16:541.
154. Banerjee M, Bhaumik DJ, Ghosh AK. A comparative study of oral tramadol and ibuprofen in postoperative pain in operations of lower abdomen. *J Indian Med Assoc* 2011; 109:619-22.
155. Isiordia-Espinoza MA, de Jesús Pozos-Guillén A, Aragon-Martinez OH. Analgesic efficacy and safety of single-dose tramadol and non-steroidal anti-inflammatory drugs in operations on the third molars: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52:775-83.
156. Manchikanti L, Ailinani H, Koyyalagunta D, Datta S, Singh V, Eriator I, et al. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2011; 14:91-121.
157. Welsch P, Sommer C, Schiltenswolf M, Häuser W. [Opioids in chronic noncancer pain-are opioids superior to nonopioid analgesics? A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized head-to-head comparisons of opioids versus nonopioid analgesics of at least four week's duration]. *Schmerz Berl Ger* 2015; 29:85-95.
158. Beaulieu AD, Peloso PM, Haraoui B, Bensen W, Thomson G, Wade J, et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain Res Manag J Can Pain Soc* 2008; 13:103-10.
159. Emkey R, Rosenthal N, Wu S-C, Jordan D, Kamin M, CAPSS-114 Study Group. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31:150-6.

160. Park K-S, Choi J-J, Kim W-U, Min J-K, Park S-H, Cho C-S. The efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet®) as add-on and maintenance therapy in knee osteoarthritis pain inadequately controlled by nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID). *Clin Rheumatol* 2012; 31:317-23.
161. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013; 346: 8525.
162. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Rappel des règles de bon usage des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens. Juillet 2013 [Internet]. [cité 4 avr 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/content/search?SearchText=AINS+\(Anti-inflammatoires+non+st%25C3%25A9ro%25C3%25AFdiens\)&ok=Valider](http://ansm.sante.fr/content/search?SearchText=AINS+(Anti-inflammatoires+non+st%25C3%25A9ro%25C3%25AFdiens)&ok=Valider)
163. Scott PA, Kingsley GH, Smith CM, Choy EH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1296-304.
164. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:c7086.
165. Harvard Health Publications. FDA strengthens warning that NSAIDs increase heart attack and stroke risk. July 2015. [Internet]. [cité 4 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.health.harvard.edu/blog/fda-strengthens-warning-that-nsaids-increase-heart-attack-and-stroke-risk-201507138138>
166. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Salvo F, Nicotra F, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22:559-70.
167. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2013; 382:769-79.
168. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Lee J, Levin R, Schneeweiss S. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med* 2010; 170:1968-76.
169. Seed SM, Dunican KC, Lynch AM. Treatment options for osteoarthritis: considerations for older adults. *Hosp Pract* 2011; 39:62-73.
170. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I-evidence assessment. *Pain Physician* 2012; 15(3 Suppl):S1-65.



171. Goldsack C, Scuplak SM, Smith M. A double-blind comparison of codeine and morphine for postoperative analgesia following intracranial surgery. *Anaesthesia* 1996; 51:1029-32.
172. Sudheer PS, Logan SW, Terblanche C, Ateleanu B, Hall JE. Comparison of the analgesic efficacy and respiratory effects of morphine, tramadol and codeine after craniotomy. *Anaesthesia* 2007; 62:555-60.
173. Coulthard P, Patel N, Bailey E, Armstrong D. Barriers to the use of morphine for the management of severe postoperative pain - a before and after study. *Int J Surg Lond Engl* 2014; 12:150-5.
174. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, Artioli F, Sichetti D, Fanizza C, et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016; 34:436-42.
175. Warner EA. Opioids for the treatment of chronic noncancer pain. *Am J Med* 2012; 125:1155-61.
176. Zenuch A. Douleur et traitement par antalgiques de palier III chez la personne âgée: enquête auprès des médecins généralistes [Thèse de médecine]. Université de Bourgogne; 2011.
177. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Ventes de médicaments en France : le rapport d'analyse de l'année 2013 [Internet]. [cité 18 avr 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique>

## **TITRE DE LA THESE :**

# EVALUATION DE LA PRESCRIPTION DES ANTALGIQUES DE PALIER II CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE EN MÉDECINE GÉNÉRALE : Enquête de pratique auprès des médecins généralistes de Bourgogne.

**AUTEUR :** ADRIEN BROCARD

## **RESUME :**

Contexte : La douleur représente un des motifs de consultation les plus fréquents de la personne âgée en médecine générale. Par ailleurs, sa prévalence augmente avec le vieillissement de la population. Selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé, quand un antalgique périphérique de palier I ne suffit pas, les antalgiques de palier II sont indiqués pour soulager une douleur modérée à sévère. Cependant, leur efficacité est variable et leur balance bénéfique/risque reste à mieux préciser notamment chez la personne âgée. L'objectif de ce travail était d'évaluer la place attribuée par les médecins généralistes aux antalgiques de palier II dans le traitement de la douleur pas excès de nociception chez la personne âgée.

Matériel et Méthodes : Il s'agissait d'une étude descriptive, transversale et déclarative, menée auprès des médecins généralistes de Bourgogne par un questionnaire.

Résultats : Au total, 115 médecins généralistes ont participé à cette étude. Plus de la moitié déclarait privilégier les antalgiques de palier II dans le traitement global de la douleur chez la personne âgée et 86% les prescrivaient pour une douleur d'origine arthrosique non soulagée par le paracétamol. Leur utilisation dans la douleur aiguë était plus fréquente que dans la douleur chronique. Près de ¼ des médecins généralistes déclaraient prescrire un antalgique de palier II pour une durée inférieure à 1 mois. Les spécialités privilégiées étaient les associations paracétamol/codéine et paracétamol/poudre d'opium/caféine. La principale réticence évoquée était la mauvaise tolérance à ces traitements chez la personne âgée (constipation, nausées/vomissements, vertige/trouble de l'équilibre). Bien qu'un médecin sur quatre estimait la balance bénéfique/risque des opioïdes faibles défavorable chez le sujet âgé, près de 75% des médecins généralistes déclaraient qu'ils sont nécessaires en ambulatoire et les privilégiaient par rapport aux antalgiques de palier III.

Discussion et Conclusion : Dans les études scientifiques, l'efficacité analgésique des antalgiques de palier II serait comparable à celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens. A l'inverse, elle serait plus variable que celle de la morphine à faible dose. De plus, la morphine à faible dose exposerait aux mêmes effets indésirables que ceux des opioïdes faibles. Pourtant, les antalgiques de palier II représentent un outil majeur de l'arsenal thérapeutique du médecin généraliste dans le traitement de la douleur du sujet âgé et ce malgré une balance bénéfique/risque discutable.

**MOTS-CLES :** Douleur, Personne âgée, Opioïdes faibles, Tolérance, Médecine Générale