



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2019-20

N°

LES ANTALGIQUES CHEZ LE PATIENT AGE EN MEDECINE GENERALE

THESE

Présentée

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

et soutenue publiquement le 3 novembre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Adrien CACHIA

Né le 3 août 1987

A Dijon

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2019-20

N°

LES ANTALGIQUES CHEZ LE PATIENT AGE EN MEDECINE GENERALE

THESE

Présentée

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

et soutenue publiquement le 3 novembre 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Adrien CACHIA

Né le 3 août 1987

A Dijon

au 1^{er} Septembre 2020

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

		Discipline
M.	Jean-Louis	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	Médecine interne
M.	Marc	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	Neurologie
Mme	Christine	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	Pneumologie
M.	Alain	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	Immunologie
M.	Olivier	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	Ophthalmologie
M.	Laurent	Physiologie
Mme	Mary	Hématologie type biologique
M.	Patrick	Génétique
Mme	Catherine	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	Réanimation
M.	Jean-Christophe	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	Anatomie
M.	Alexandre	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	Urologie
M.	Yves	Cardiologie
M.	Charles	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	Ophthalmologie
M.	Frédéric	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	Médecine interne
M.	Serge	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	Chirurgie générale
Mme	Laurence	Génétique médicale
Mme	Patricia	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	Pneumologie
M.	François	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	Pédiatrie
M.	Pierre	Gériatrie
M.	Sylvain	Histologie
M.	Gabriel	Cardiologie
M.	Côme	Hépatogastroentérologie
M.	Romaric	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER
Mme	Louise	BASMACIYAN
Mme	Shaliha	BECHOUA
M.	Mathieu	BLOT
M.	Benjamin	BOUILLET
Mme	Marie-Claude	BRINDISI
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN
Mme	Vanessa	COTTET
M.	Damien	DENIMAL
Mme	Ségolène	GAMBERT
Mme	Françoise	GOIRAND
M.	Charles	GUENANCIA
Mme	Agnès	JACQUIN
M.	Alain	LALANDE
M.	Louis	LEGRAND
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING
M.	Pierre	MARTZ
M.	Alain	PUTOT
M.	Paul-Mickaël	WALKER

Discipline Universitaire

Bactériologie
Parasitologie-mycologie
Biologie et médecine du développement
Maladies infectieuses
Endocrinologie
Nutrition
Hématologie
Nutrition
Biochimie et biologie moléculaire
Biochimie et biologie moléculaire
Pharmacologie fondamentale
Physiologie
Physiologie
Biophysique et médecine nucléaire
Biostatistiques, informatique médicale
Biochimie et biologie moléculaire
Chirurgie orthopédique et traumatologie
Gériatrie
Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Épidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

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

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



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 : Monsieur le Professeur Pierre JOUANNY

Membres : Madame le Professeur Christine MARIE
Madame le Docteur Claire ZABAWA
Monsieur le Docteur François MORLON
Monsieur le Docteur Thierry LUCET

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis 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 dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 je sois déshonoré et méprisé si je manque à mes promesses ; que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si j'y suis fidèle."

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pierre JOUANNY,

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et ainsi de juger mon travail. Vous avez su vous rendre disponible malgré votre emploi du temps chargé et nos entretiens ont toujours été très instructifs. Recevez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Christine MARIE,

De jeune enfant à l'adulte que je suis aujourd'hui, j'ai l'impression que tu as toujours fait partie de ma vie. Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, de m'avoir accompagné tout au long de celle-ci et de m'avoir apporté cette nouvelle réflexion sur ma pratique.

A Madame le Docteur Claire ZABAWA,

Claire, je te remercie de tout cœur d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Cela compte beaucoup pour moi car tu m'as vu évoluer depuis le début de mon internat jusqu'à aujourd'hui. Tu as toujours été présente lorsque j'ai eu besoin de toi et tu as toujours été de bons conseils, que ce soit lors des nombreux GEP passés ensemble ou encore lors de la rédaction de mon mémoire. Je n'aurais pas pu passer ce moment sans toi et je te remercie encore pour tout.

A Monsieur le Docteur François MORLON,

Vous avez accepté au pied levé de siéger dans mon jury de thèse et je vous en suis extrêmement reconnaissant. Recevez ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Thierry LUCET,

Thierry, tu me connais depuis tout petit et t'avoir aujourd'hui dans mon jury de thèse est très important pour moi. Tu m'as permis de faire mes premières armes dans votre cabinet et tu continues à m'accorder ta confiance année après année pour te remplacer. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, j'espère que l'on continuera à travailler ensemble.

A mes parents,

Papa, Maman. Ces quelques mots ne suffiront jamais à décrire tout l'amour que je vous porte ou tout ce que vous avez fait pour moi, depuis toujours. Vous êtes mon roc, la constance de ma vie et j'espère un jour pouvoir prétendre à autant de bonté et d'altruisme que vous. Maman, je n'aurais jamais réussi sans toi. Merci d'avoir toujours cru en moi. Merci pour tout.

A ma famille,

Pierre, Charlotte, que serait notre famille sans vous deux, je me le demande. Charlotte, mon trésor, tu es le rayon de soleil de ma vie. Pierre, mon âme frère, malgré la distance je te porte dans mon cœur chaque jour.

Merci à Marie pour votre petit Ewen, mon tendre neveu qui est une lueur de chaque instant. Je vous aime pour toujours. Ma Maminou, tu es une force de la nature. Merci d'être là pour moi, je t'aime. Vasco, mon super beau-frère, je t'adore (je veux quand même ma bouteille de Champomy).

A mes meilleurs amis,

Alex (MJ), Matt (RIP Smudge), vous le savez, je vous aime tous les deux comme mes frères. Nous nous connaissons depuis presque 15 ans maintenant et ne croyez pas que je vais vous lâcher comme ça. Vous avez toujours été là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments et je vous remercie. Le JDR survivra ! Audrey, merci d'avoir donné à Alex votre petite Ellie, un petit bonheur à elle toute seule. Camille, merci de prendre soin de mon Matty, j'ai hâte de rencontrer votre petit garçon. A mes chers amis Elise et Guitou, votre amitié est très importante pour moi. A Sarah, on se connaît depuis peu mais ton humour et ta présence me font un bien fou. A tous, merci de faire partie de ma vie.

A ma Popo, ma Popi, mon Stéphane,

On y est, enfin. De co-internes, vous faites maintenant partie de mes amis les plus chers. Grâce à vous, j'ai passé certains des meilleurs moments de mon internat et continuer à vous voir me remplit de bonheur. Popo, ma BBF, sache que mon tamy te salue. Popi, tes éclats de rire mettraient du baume au cœur à n'importe qui. Stéphane, mon Rambro, sache que tu es l'une des personnes les plus chères qui soient dans ma petite vie. Je vous aime fort.

A mes co-internes,

Vous êtes nombreux à avoir une place de choix dans mon cœur. Je pense notamment à la *dream team* Lulu, Manon, Caro et Marine, je vous adore et plus encore. A la *team* Semur, ce fut le semestre le plus incroyable de toute ma vie. A la *team* Mâcon, que de rires lors de cet incroyable été. Cela paraît déjà si loin mais vous m'avez comblé. Merci à tous.

A mes confrères, les Docteurs François PISTRE et Adrien COULON,

C'est un plaisir que de travailler avec vous depuis maintenant 3 ans. Vous m'avez toujours aidé et accompagné et pour cela je vous remercie chaleureusement.

J'aimerais remercier chaque personne qui m'a accompagné tout au long de ce parcours et tous ceux qui m'ont encouragé et cru en moi. Le voyage fut long et parfois laborieux mais j'y suis enfin arrivé, grâce à vous tous.

Et l'aventure ne fait que commencer...

A mon Papinou

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION.....	14
II.	LA DOULEUR	15
A.	PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR	15
1.	<i>Définitions et aspect pluridimensionnel de la douleur.....</i>	<i>15</i>
2.	<i>Voies nerveuses de la douleur.....</i>	<i>16</i>
B.	CRITERES DE CLASSIFICATION DE LA DOULEUR	18
1.	<i>Selon la durée.....</i>	<i>18</i>
2.	<i>Selon le type.....</i>	<i>19</i>
C.	METHODES D'ÉVALUATION DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGÉE EN MÉDECINE GÉNÉRALE	23
1.	<i>Auto-évaluation.....</i>	<i>23</i>
2.	<i>Hétéro-évaluation.....</i>	<i>24</i>
III.	LE VIEILLISSEMENT	26
1.	<i>Effets sur le choix et la posologie des antalgiques.....</i>	<i>26</i>
2.	<i>Effets sur la perception de la douleur</i>	<i>27</i>
IV.	LES ANTALGIQUES.....	28
A.	CLASSIFICATION DES ANTALGIQUES SELON LE MÉCANISME D'ACTION	28
1.	<i>Inhibiteurs des cyclo-oxygénases.....</i>	<i>28</i>
2.	<i>Agonistes des récepteurs mu.....</i>	<i>31</i>
3.	<i>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline</i>	<i>35</i>
4.	<i>Inhibiteurs de canaux dépendants du potentiel</i>	<i>36</i>
B.	CLASSIFICATION SELON LEUR EFFICACITÉ DANS LES DOULEURS CANCÉREUSES	38
C.	CLASSIFICATION SELON LE TYPE DE DOULEURS CIBLE	38
D.	RÉSUMÉ SUR LES DIFFÉRENTS ANTALGIQUES.....	40
V.	AIDE À LA PRESCRIPTION DES ANTALGIQUES CHEZ LA PERSONNE AGÉE	41
A.	CHEZ LA PERSONNE AGÉE SANS COMORBIDITÉS	41
B.	CHEZ LA PERSONNE AGÉE AVEC COMORBIDITÉS	42
1.	<i>En fonction des pathologies intercurrentes.....</i>	<i>42</i>
2.	<i>En fonction des traitements en cours.....</i>	<i>44</i>
3.	<i>Cartes conceptuelles pour l'aide à la prescription des antalgiques</i>	<i>45</i>
VI.	MÉTHODES NON MÉDICAMENTEUSES	48

VII. ÉTUDE DE CAS AU SERVICE DE GERIATRIE DU CHU DE DIJON	49
A. METHODOLOGIE.....	49
B. SYNTHESE DE L'ETUDE DE CAS	51
C. DISCUSSION	52
CONCLUSIONS.....	54
BIBLIOGRAPHIE	55
ANNEXES.....	58

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

<i>Figure 1 : Topographie des douleurs projetées en fonction des viscères (23)</i>	19
<i>Figure 2 : Échelle visuelle analogique recto-verso</i>	23
<i>Figure 3 : Échelle numérique</i>	24
<i>Figure 4 : Échelle verbale simple</i>	24
<i>Figure 5 : Différentes fonctions des COX-1 et COX-2</i>	29
<i>Figure 6 : Carte conceptuelle de la prise en charge des douleurs par excès de nociception</i>	46
<i>Figure 7 : Carte conceptuelle de la prise en charge des douleurs neuropathiques</i>	47
<i>Tableau 1 : Caractéristiques des différents types de douleurs</i>	22
<i>Tableau 2 : Groupes d'antalgiques en fonction de la douleur ciblée et du mécanisme d'action</i>	39
<i>Tableau 3 : Métabolisme et principaux effets secondaires des différents antalgiques</i>	40
<i>Tableau 4 : Synthèse de l'étude de cas</i>	50

LISTE DES ANNEXES

<i>Annexe 1 : Représentation schématique du système anti-nociceptif descendant (55)</i>	58
<i>Annexe 2 : Représentation schématique du « gate control » selon Melzack et Wall (1965) (56)</i>	58
<i>Annexe 3 : Questionnaire DN4 (60)</i>	59
<i>Annexe 4 : Échelle Doloplus (51)</i>	60
<i>Annexe 5 : Échelle Algoplus (51)</i>	61
<i>Annexe 6 : Stades des maladies rénales chroniques selon les KDIGO (1)</i>	62
<i>Annexe 7 : Posologies adaptées en fonction du DFG des différents antalgiques couramment utilisés (1)</i>	62
<i>Annexe 8 : Modifications pharmacocinétiques et/ou implications cliniques en cas d'insuffisance hépatique et adaptation thérapeutique des antalgiques à usage courant (38)</i>	63
<i>Annexe 9 : Principales complications cardio-vasculaires en fonction des différentes classes thérapeutiques d'antalgiques et de co-analgésiques (8)</i>	64
<i>Annexe 10 : Conduite à tenir dans le traitement antalgique d'un patient à risque cardiovasculaire élevé (8)</i>	64
<i>Annexe 11 : Modalités de prescription de la morphine et règle d'équianalgésie</i>	65
<i>Annexe 12 : Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et Pglycoprotéine (PgP) (64)</i>	66
<i>Annexe 13 : Posologies et formes disponibles des principaux antalgiques utilisables chez la personne âgée</i>	68
<i>Annexe 14 : Étude de cas</i>	69

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2
ASIC : *Acid-Sensing Ion Channels*
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : Anti Vitamine K
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
COX : Cyclo oxygénase
CYP : Cytochrome
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DHC : Dihydrocodéine
DMH : Dérivé 10-OH-carbazépine
EN : Échelle Numérique
EVA : Échelle Visuelle Analogique
EVS : Échelle Verbale Simple
GABA : Acide Gamma Amino Butyrique
GAF : Glaucome à Angle Fermé
HAS : Haute Autorité de Santé
HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate
HTA : HyperTension Artérielle
IASP : Association internationale pour l'étude de la douleur (*International Association for the Study of Pain*)
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IRA : insuffisance Rénale Aiguë
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
KDIGO : *Kidney Disease Improving Global Outcomes*
LI : Libération Immédiate
LP : Libération Prolongée
NADPQI : N-acétyl benzoquinone imine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PG : Prostaglandine
PTG : Prothèse Totale de Genou
PTH : Prothèse Totale de Hanche
SNC : Système Nerveux Central
SNE : Système Nerveux Entérique
SNP : Système Nerveux Périphérique
Syndrome 5HT : syndrome sérotoninergique
TENS : Électrostimulation transcutanée (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*)
UGT : Uridine diphospho-glucuronosyltransférase
VOC : *Voltage Operated Channels*

I. Introduction

La douleur est un motif fréquent de consultation du médecin généraliste par la personne âgée. La prescription d'antalgiques en termes de choix du principe actif et de la posologie doit prendre en considération, outre le type de douleur et les pathologies/traitements médicamenteux en cours, la fragilité du patient âgé. A notre connaissance, il existe peu de travaux dédiés à cette problématique même si l'optimisation de la prescription d'antalgiques peut bénéficier de la nouvelle classification des types de douleurs et de la nouvelle classification des antalgiques.

Aussi dans le but d'optimiser la prescription d'antalgiques chez la personne âgée en médecine de ville, notre travail de thèse a consisté dans un premier temps à faire le point sur :

- la douleur : physiologie des voies nerveuses, classification, évaluation,
- les effets du vieillissement susceptibles d'avoir des conséquences sur le choix et la posologie de l'antalgique,
- les différents médicaments antalgiques (mécanisme d'action, effets secondaires, particularités pharmacocinétiques, classifications),
- les stratégies antalgiques non médicamenteuses,

et à élaborer des cartes conceptuelles visant à aider le généraliste à choisir l'antalgique le plus approprié, une fois le diagnostic du type de douleur posé.

Dans un second temps, nous avons étudié les ordonnances incluant des antalgiques de palier 2 ou 3 de patients hospitalisés pour chute à domicile sur le dernier trimestre 2019 dans le service de médecine gériatrique de l'hôpital Champmaillot de Dijon, afin d'évaluer la pertinence du traitement antalgique avant l'hospitalisation et dans quelle mesure celui-ci a été modifié/adapté entre l'entrée et la sortie d'hospitalisation.

II. La douleur

A. Physiopathologie de la douleur

1. Définitions et aspect pluridimensionnel de la douleur

Il est important de différencier certains termes :

La souffrance

Il est facile de confondre souffrance et douleur. La souffrance fait plus état d'un mal-être profond plutôt que d'une sensation douloureuse. Lorsqu'on ressent de la douleur, on l'exprimera par « j'ai mal » alors que lorsqu'on exprime une souffrance, on dira plutôt « je suis mal » (18).

La nociception

C'est la perception des stimuli qui induisent une douleur. Ces stimuli dits nociceptifs activent les voies nerveuses impliquées dans la douleur via l'activation des nocicepteurs, récepteurs portés par les dendrites des neurones sensitifs.

La douleur

La douleur est décrite officiellement par l'Association Internationale pour l'étude de la douleur (ou IASP pour *International Association for the Study of Pain*) comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes ».

Elle inclut 4 composantes (16) :

- La composante sensorielle : elle correspond aux mécanismes de détection et d'analyse du stimulus nociceptif.
- La composante affective et psychique : il s'agit de l'aspect émotionnel, qui correspond à la perception de la douleur pouvant être modulée par la dépression ou l'anxiété.
- La composante cognitive : celle-ci se réfère à la mémoire, au vécu, aux phénomènes d'attention ou d'interprétation. La douleur nous apprend et nous motive à éviter les situations dangereuses.
- La composante comportementale qui correspond aux manifestations observables, c'est-à-dire les manifestations verbales (plaintes, gémissements), motrices (postures, attitudes antalgiques) et végétatives (sueurs).

La douleur est en conséquence toujours subjective et seul le patient sait combien il souffre.

2. Voies nerveuses de la douleur

Les voies nerveuses de la douleur incluent les voies nerveuses ascendantes qui sont en relation avec les nocicepteurs et les voies nerveuses dites anti-nociceptives qui s'opposent à la transmission de l'influx nerveux par les précédentes (16,19).

a) Voies nerveuses en relation avec les nocicepteurs

Le **1^{er} neurone** est un neurone sensitif dont les dendrites sont en relation avec les nocicepteurs et dont l'axone, de petit calibre, chemine soit dans un nerf rachidien pour les douleurs affectant les membres et le tronc, ou dans un nerf crânien (le nerf trijumeau) pour les douleurs affectant la tête. Son corps cellulaire est dans un ganglion rachidien ou dans le ganglion trigéminal. Il libère du glutamate comme neuromédiateur ainsi que de nombreux neuromodulateurs (substance P, monoxyde d'azote, *Brain-Derived Neurotrophic Factor* ou BDNF, etc.). Le glutamate libéré en réponse au potentiel d'action active **un second neurone** dont le soma est respectivement localisé au niveau de la substance grise médullaire et supramédullaire. Ce second neurone qui est glutamatergique projette sur le thalamus. L'information est reprise par un **dernier neurone glutamatergique** qui projette sur le cortex cérébral (cortex somatosensitif et cortex insulaire). C'est à ce niveau que l'individu prend conscience du caractère douloureux de l'information et de la localisation de la douleur. L'information en provenance des nocicepteurs est également envoyée à de multiples régions cérébrales dont celles du système limbique, la substance grise périaqueducule, l'hypothalamus et celles impliquées dans le circuit de récompense (aire tegmentale ventrale et noyau accumbens). La multiplicité des régions en relation avec les nocicepteurs explique les 4 composantes de la douleur.

b) Systèmes anti-nociceptifs

Il existe 2 systèmes anti-nociceptifs « endogènes » :

- Un système descendant d'origine centrale qui sera activé en même temps que les voies de la douleur.
- Un système d'origine cutanée également appelé « *gate control* » ou « phénomène du portillon ».

Système descendant

Le système inhibiteur descendant inclut des neurones localisés dans le tronc cérébral (mésencéphale) et qui sont capables d'inhiber la transmission de l'influx nerveux entre le neurone sensitif et le second neurone des voies de la douleur. Ces neurones sont gabaergiques, opioïdiques et noradrénergiques. Les neurotransmetteurs correspondants sont capables *via* l'activation des récepteurs gaba A, mu et alpha 2, de réduire la libération de glutamate par le neurone sensitif (cf. annexe 1). Ainsi, les opioïdes exogènes

(agonistes des récepteurs mu), certains antidépresseurs (qui augmentent la neurotransmission noradrénergique) ainsi que certains antiépileptiques (qui augmentent la neurotransmission gabaergique) permettent de potentialiser ce système inhibiteur d'origine centrale, effet contribuant à leur effet antalgique.

Système d'origine cutanée

Il met en jeu des neurones sensitifs cutanés dont les dendrites sont en relation avec des mécanorécepteurs. Leur activation par des stimuli mécaniques non douloureux conduit à l'activation d'interneurones inhibiteurs (gabaergiques) qui contrôlent l'excitabilité du second neurone des voies de la douleur. La particularité de ces neurones sensitifs est que leurs axones sont de gros calibre, ce qui explique la conduction rapide du potentiel d'action, bien plus rapide que celle présentée par les neurones en relation avec les nocicepteurs. Aussi, l'activation simultanée du neurone sensitif en relation avec les mécanorécepteurs et celui en relation avec les nocicepteurs va réduire l'influx douloureux en fermant la porte à l'entrée de la douleur et en conséquence réduire l'intensité de celle-ci (cf. annexe 2). Ainsi, ce « *gate control* » est le support de l'utilisation de la neurostimulation transcutanée à visée antalgique (ou TENS pour *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*).

B. Critères de classification de la douleur

1. Selon la durée

a) Douleur aiguë

Elle se caractérise par un début soudain et est limitée dans le temps. Elle relève d'une lésion tissulaire ou des voies nerveuses de la douleur et cesse dès la réparation de la lésion. Il s'agit d'un signal d'alarme qui protège l'organisme (20). En raison de son caractère soudain, elle est souvent associée à des manifestations anxieuses. C'est un symptôme utile car il incite le patient à consulter son médecin.

b) Douleur chronique

Une douleur est dite chronique lorsque sa durée est supérieure à 3 mois (21,22).

D'après la nouvelle nomenclature OMS de la douleur chronique de juin 2019, il en existe 2 catégories (42) :

- Les **douleurs chroniques primaires** : il s'agit de « douleurs situées dans une ou plusieurs régions anatomiques qui persistent ou sont récurrentes depuis au moins 3 mois et sont associées à une détresse émotionnelle significative ou à une incapacité fonctionnelle (interférence avec les activités du quotidien et la participation dans les rôles sociaux) et ne pouvant s'expliquer par une autre condition chronique ».
- Les **douleurs chroniques secondaires** : elles sont « liées à d'autres maladies en tant que cause sous-jacente et pour lesquelles la douleur peut être considérée à l'origine comme un symptôme. Dans de nombreux cas, la douleur chronique peut persister malgré la réussite du traitement de la cause initiale. Dans de tels cas, le diagnostic de douleur demeure, même après que le diagnostic de la maladie sous-jacente ne soit plus pertinent ». Elles sont divisées en 6 catégories :
 - Douleur chronique en rapport au cancer
 - Douleur chronique post-traumatique ou post-chirurgicale
 - Douleur chronique neuropathique
 - Douleur chronique migraineuse ou oro-faciale
 - Douleur chronique viscérale
 - Douleur chronique musculo-squelettique

2. Selon le type

La nouvelle nomenclature IASP 2019 (42) présente 4 types de douleurs en fonction du mécanisme générateur :

a) Douleur nociceptive (par excès de nociception)

Elle est provoquée par la **stimulation des nocicepteurs**. Tous les organes innervés par des neurones sensitifs en relation avec des nocicepteurs sont donc susceptibles d'être à l'origine d'une douleur. En fait, à l'exception du système nerveux central (SNC), tous les organes (peau, muscles squelettiques, tissu conjonctif associé aux articulations et viscères) peuvent être à l'origine de douleur nociceptive. Selon la nature du stimulus qui active les nocicepteurs, on distingue les mécano-nocicepteurs activés par les stimuli mécaniques, les thermo-nocicepteurs activés par une température faible ou trop élevée et les récepteurs polymodaux activés par les stimuli mécaniques, thermiques et chimiques (substances algogènes). Les nocicepteurs sont en fait des canaux ioniques dont l'activation induit une dépolarisation qui, d'intensité suffisante, conduira à l'ouverture de canaux sodiques dépendants du potentiel et donc à l'émission d'un potentiel d'action. Les nocicepteurs les plus connus sont les canaux ASIC (*Acid-Sensing Ion Channels*), activés par l'acidose et les récepteurs canaux TRPV (*Transient Potential Receptor Vanilloid*) activés par la capsaïcine (13).

La douleur par excès de nociception d'origine viscérale (ne provenant ni de la peau ni des muscles squelettiques) peut conduire à une localisation erronée de la douleur par le patient (23). On parle alors de **douleur projetée**. Dans ce cas, la douleur est localisée dans un territoire cutané souvent situé à distance du viscère (Fig 1). Ce phénomène s'explique en partie par la convergence d'une partie des afférences nociceptives viscérales et cutanées sur un seul faisceau ascendant médullaire se rendant au cortex somesthésique. Le cortex ne fait pas la différence entre un signal d'origine viscérale et un signal d'origine cutanée, et interprète la douleur comme provenant de la peau. La douleur projetée peut être à l'origine de diagnostic erroné.

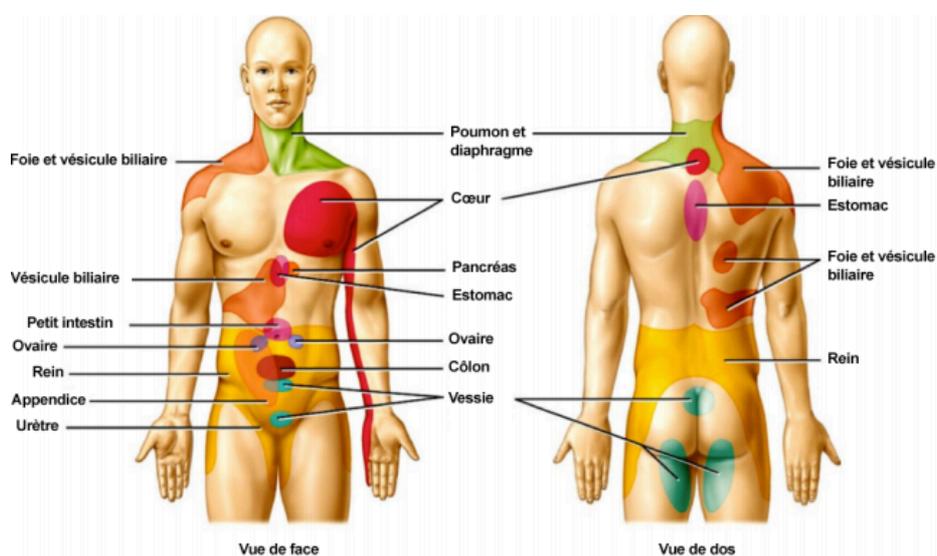


Figure 1 : Topographie des douleurs projetées en fonction des viscères (23)

Le plus souvent, c'est la lésion d'un tissu innervé, indépendamment de son origine, qui est à l'origine de la douleur nociceptive. La lésion conduit à une inflammation aiguë qui va conduire à une « soupe inflammatoire ». Cette soupe contient, outre des substances capables d'activer les nocicepteurs (bradykinine, H+), des substances capables d'augmenter l'excitabilité des neurones sensitifs, notamment la prostaglandine E2 (PGE2). Cependant, l'étirement d'un tissu qu'il soit dû à un œdème ou non (globe vésical, spasme d'une musculature, etc.) peut générer une douleur *via* l'activation des mécano-nocicepteurs. Enfin, les douleurs d'origine thermique sont les douleurs liées aux engelures, aux brûlures, etc.

Les caractéristiques à connaître pour poser le diagnostic d'une douleur par excès de nociception sont les suivantes. Elles débutent dès « l'agression ». Elles peuvent prendre la forme de douleurs pulsatiles ou lancinantes en fonction de leur origine (traumatique, inflammatoire, infectieuse, etc.). Leur horaire est soit mécanique, c'est-à-dire caractérisé par une augmentation de la douleur lors de l'activité physique (essentiellement diurne), soit inflammatoire avec une douleur entraînant des réveils nocturnes voire un dérouillage matinal. Elles ont une topographie locorégionale pour les douleurs d'origine cutanée ou musculo-squelettique et une topographie non systématisée (avec donc la possibilité de douleurs projetées) pour les douleurs d'origine viscérale. L'examen neurologique est par ailleurs normal et la douleur est reproductible (à la palpation ou à la mobilisation par exemple).

Exemples de douleur par excès de nociception fréquente chez la personne âgée : arthrose, chirurgie...

b) Douleur neuropathique

Depuis 1994, l'IASP décrit la douleur neuropathique comme une « douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux ». Depuis 2008, il a été proposé de la décrire comme étant une douleur « directement provoquée par une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel ». Les douleurs neuropathiques n'impliquent pas l'activation des nocicepteurs et peuvent être périphériques ou centrales.

Les douleurs neuropathiques périphériques sont caractérisées par une lésion du système nerveux périphérique et peuvent concerner un plexus (ex : arrachement du plexus brachial), une racine médullaire (ex : sciatique) ou une atteinte tronculaire (ex : atteinte du nerf médian, du nerf péronier ou atteinte plus diffuse des nerfs périphériques comme lors des polyneuropathies) (14). Les situations étiologiques les plus fréquentes sont les douleurs post-zostériennes, post-traumatiques, post-chirurgicales, les compressions radiculaires chroniques par arthrose ou hernie discale (sciatiques ou cervico-brachialgies) et les neuropathies périphériques en particulier liées au diabète ou à l'action neurotoxique des polychimiothérapies anticancéreuses.

Exemples de douleur neuropathique périphérique fréquente chez la personne âgée : zona, neuropathie du diabétique, neurotoxicité de certains anticancéreux...

Les douleurs neuropathiques centrales s'observent quant à elles lors de lésions des voies nerveuses de la douleur incluses dans le SNC (cordons postérieurs de la moelle épinière, faisceau spinothalamique, radiations thalamo-corticales, cortex pariétal et insulaire et système anti-nociceptif descendant). La particularité de ces douleurs centrales vient du fait qu'elles siègent dans un territoire caractéristique, le plus souvent sur un hémicorps ou qu'elles adoptent la distribution classique des syndromes médullaires. La douleur siège au même endroit que si elle était due à l'activation de nocicepteurs.

Exemples de douleur neuropathique centrale fréquente chez la personne âgée : accident vasculaire cérébral, neuropathie du parkinsonien...

Les caractéristiques à connaître pour poser le diagnostic d'une douleur neuropathique sont les suivantes :

- Présence de troubles de la sensibilité : allodynie¹, hyperalgésie², hyposensibilité.
- Existence d'un fond douloureux permanent à type de brûlures, de dysesthésie, d'arrachement ou encore de sensation d'écrasement dans un étau, souvent associé à des accès douloureux paroxystiques avec des douleurs fulgurantes à type de choc électrique, de coups de poignard, d'élancement...
- Douleurs isolées ou en association avec une douleur nociceptive.
- De topographie systématisée selon la localisation de la lésion, comme vu précédemment.

Lorsque le médecin suspecte une douleur neuropathique, il peut utiliser comme outil diagnostique le questionnaire DN4 (douleurs neuropathiques en 4 questions) en annexe 3 (60).

c) Douleur nociplastique

Il s'agit d'une douleur qui survient en l'absence de preuve d'activation des nocicepteurs ou d'une maladie ou lésion affectant le système somatosensoriel. Ce type de douleur est dû à une altération de la perception de la douleur.

Exemple de douleur nociplastique : fibromyalgie, syndrome du côlon irritable...

d) Douleur d'origine inconnue

Il s'agit de douleurs qui ne sont ni nociceptives, ni neuropathiques, ni nociplastiques.

¹ L'allodynie est une sensation douloureuse provoquée par un stimulus normalement indolore. Un simple effleurement de la zone concernée, le port d'un vêtement ou le contact avec un drap devient alors pratiquement insupportable.

² L'hyperalgésie est une sensibilité excessive ou accrue à un stimulus douloureux.

e) Résumé des caractéristiques des différents types de douleurs

Le tableau suivant montre les distinctions entre les différents types de douleurs (55) :

Tableau 1 : Caractéristiques des différents types de douleurs

	Douleurs nociceptives	Douleurs neuropathiques	Douleurs nociplastiques
Physiopathologie	Activation des nocicepteurs	Lésion des voies nerveuses de la douleur (périphérique ou centrale)	Probable sensibilisation centrale ou perte des contrôles descendants
Début	Dès l'agression	Souvent retardé	Non identifié
Caractéristiques	Variables Pulsatiles Lancinantes	Brûlure Décharges électriques Démangeaisons, picotements, sensations non douloureuses	Diffus Non systématisé Caractères neuropathiques possibles
Signes associés	Anxiété, autres symptômes* selon durée de la douleur	Anxiété, autres symptômes* selon durée de la douleur	Troubles du sommeil, somnolence Fatigue, problème de concentration Anxiété, dépression
Topographie	Locorégionale Site de l'agression	Systématisation neurologique (en aval de la lésion)	Diffuse (fibromyalgie) Centrée sur un organe (colopathie, cystalgie, précordialgies...)
Fréquence	Facteur déclenchant Horaire mécanique ou inflammatoire	Variable Spontanée ou déclenchée	Constante, avec poussées
Examen neurologique	Normal	Troubles sensitifs Hypo-/hyperalgésie Dysesthésies, allodynie	Normal
Évolution	Aiguë ou chronique	Chronique	Chronique

* Troubles du sommeil, somnolence, fatigue, problème de concentration, anxiété, dépression.

C. Méthodes d'évaluation de la douleur chez la personne âgée en médecine générale

L'évaluation se fait avec l'aide d'échelles et de questionnaires validés. Les échelles d'évaluation de la douleur vont permettre d'identifier, quantifier, qualifier ou décrire la douleur. On distingue deux méthodes d'évaluation de la douleur : l'auto-évaluation et l'hétéro-évaluation.

1. Auto-évaluation

Elle se fait par le patient lui-même lorsque celui-ci est capable de communiquer des caractéristiques de la douleur ou de son intensité (26). Elle se base sur l'utilisation d'échelles unidimensionnelles qui en plus de la localisation de la douleur permettent au patient d'en évaluer l'aspect quantitatif et qualitatif.

a) Échelle Visuelle Analogique (EVA)

Il s'agit d'une échelle utilisable pour tous les adultes et toutes les douleurs (27). Le médecin demande à son patient d'évaluer sa douleur entre « absence de douleur » et « douleur insupportable » au moyen d'un curseur qu'il déplace sur le recto d'une réglette (cf. ci-dessous). Il veillera à ne pas montrer la face graduée au patient. Selon les dernières recommandations de l'HAS (2019), l'EVA se mesure en cm, de 0 à 10 cm, dans les modalités suivantes :

0	absence de douleur
1 – 3,9	douleur faible
4 – 5,9	douleur modérée
6 – 7,9	douleur intense
8 – 10	douleur insupportable

Un traitement antalgique sera instauré à partir d'une EVA ≥ 4 .

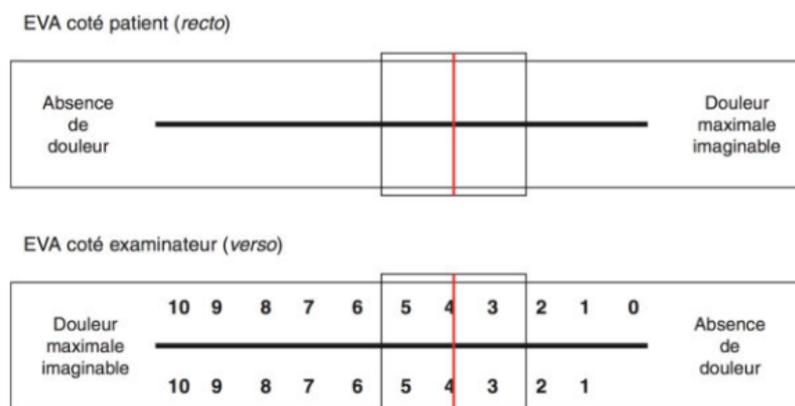


Figure 2 : Échelle visuelle analogique recto-verso

b) Échelle Numérique (EN)

Elle est utilisable pour tous les patients et toutes les douleurs (28). Elle permet de mesurer l'intensité de la douleur en lui donnant une « note » entre 0 et 10, selon les mêmes modalités que l'EVA.



Figure 3 : Échelle numérique

c) Échelle Verbale Simple (EVS)

Elle est également utilisable pour tout type de douleur, chez les patients pour qui l'utilisation des autres échelles (EVA et EN) n'est pas possible (28). Le médecin demande au patient d'évaluer sa douleur selon les consignes ci-dessous :

Douleur Au moment présent	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur habituelle Depuis les 8 derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur la plus intense Depuis les huit derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense

Figure 4 : Échelle verbale simple

2. Hétéro-évaluation

Le soignant doit systématiquement avoir recours à un outil d'hétéro-évaluation lorsque la personne âgée est atteinte de troubles cognitifs avec altération de la communication verbale.

a) Échelle DOLOPLUS

Cette échelle, basée également sur l'observation comportementale du sujet âgé non communicant, intègre 3 dimensions (cf. annexe 4) : somatique, psychomotrice et psychosociale.

Elle fonctionne sur la base de 10 items notés de 0 à 3 avec un score global compris entre 0 et 30. La douleur est clairement affirmée pour un score supérieur ou égal à 5 sur 30.

b) Échelle ALGOPLUS

Il s'agit d'une échelle d'évaluation comportementale de la douleur aiguë chez la personne âgée non communicante (cf. annexe 5). Elle est recommandée pour le dépistage et l'évaluation :

- des pathologies aiguës (fracture, zona, lumbago, ischémie...),
- des accès douloureux transitoires (poussées de douleurs cancéreuses, névralgies faciales...),
- des douleurs provoquées par les soins ou des actes médicaux.

Elle comporte 5 items. Le simple fait d'observer un comportement doit impliquer sa cotation quelles que soient les interprétations éventuelles. En pratique, et afin de remplir au mieux la grille, il faut observer dans l'ordre : les expressions du visage, du regard, les plaintes émises, les attitudes corporelles et enfin le comportement général. Chaque item coté « oui » compte pour un point, la somme des items permettant d'obtenir un score final sur 5. Un score supérieur ou égal à 2 permet d'affirmer la présence d'une douleur avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 80%. Cette évaluation peut être faite en moins d'1 minute dans 80% des cas.

Afin de contrôler l'efficacité du traitement antalgique mis en place dans les suites de cette évaluation, il est nécessaire de pratiquer régulièrement de nouvelles cotations. Une prise en charge est considérée comme satisfaisante lorsque le score redevient strictement inférieur à 2.

III. Le vieillissement

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme d'où une moindre adaptation de la personne âgée aux « agressions » de l'environnement (comme la canicule), aux pathologies aiguës notamment les infections, au stress, aux efforts physiques. De plus, la personne âgée est plus sensible aux effets des médicaments, expliquant la nécessité de réduire leur posologie voire pour certains de les éviter. Chez un même individu, il existe un vieillissement différentiel des organes et des fonctions. De même, entre les individus, à un même âge chronologique correspondent des âges fonctionnels différents. A l'heure actuelle, les termes de « personnes âgées » (ou « aînés ») désignent les plus de 75 ans, le « troisième âge » les personnes entre 75 et 85 ans et le « grand âge » (ou « quatrième âge ») les plus de 85 ans. Cependant, une personne de 65 ans souffrant de maladie chronique et polymédicamentée doit être considérée comme un patient à risque.

Tous les systèmes de l'organisme sont affectés par l'âge (24). Néanmoins, nous allons uniquement présenter les altérations des fonctions susceptibles d'avoir des conséquences sur le choix et la posologie des antalgiques ainsi que l'effet de l'âge sur la perception de la douleur.

1. Effets sur le choix et la posologie des antalgiques

La personne âgée est particulièrement à risque de syndrome confusionnel aigu dont les facteurs prédisposants sont (53) : démence avérée ou troubles cognitifs chroniques sous-jacents, immobilisation (aggravée par la contention physique), déficit sensoriel, comorbidités multiples, dénutrition, polymédication, antécédents de confusion, troubles de l'humeur (surtout états dépressifs).

Certains médicaments sont des facteurs déclenchants de ce syndrome notamment les médicaments antagonistes des récepteurs muscariniques dont la prescription est en conséquence contre-indiquée chez la personne âgée. D'autres médicaments sont susceptibles de précipiter ce syndrome, comme les agonistes des récepteurs mu, les antidépresseurs et les anxiolytiques.

L'âge affecte également le système cardiovasculaire. Les mécanismes de régulation de la pression artérielle sont moins efficaces d'où un risque d'hypotension orthostatique et de chute plus élevé. Aussi la prescription d'antalgiques susceptibles de diminuer la pression artérielle devra être associée à un contrôle tensionnel plus fréquent d'autant plus que le risque de chute est accru par la sarcopénie (réduction de la masse maigre), la réduction de l'amplitude des mouvements (arthrose) et les troubles de la proprioception et de l'équilibre.

Le système digestif est également affecté par l'âge. Il en résulte une modification potentielle de la pharmacocinétique des médicaments antalgiques et plus spécifiquement une réduction de la vitesse de

l'absorption (diminution de la vidange gastrique, augmentation du pH gastrique, baisse de la mobilité intestinale) et une diminution du métabolisme hépatique par diminution du débit sanguin hépatique. En effet, l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments dont les cytochromes (CYP) P450 et les enzymes de conjugaison ne sont pas ou peu affectées par l'âge. Par ailleurs, il y a un ralentissement du transit intestinal ce qui favorise la constipation. Aussi, les antalgiques qui affectent le péristaltisme intestinal augmentent le risque de constipation de la personne âgée.

La composition corporelle de l'organisme se modifie avec l'âge. On observe une sarcopénie au profit de la masse grasse (en particulier viscérale) ainsi qu'une diminution du volume d'eau totale. Aussi, le volume de distribution des médicaments hydrosolubles diminue d'où une augmentation de leur concentration plasmatique et un risque de surdosage. A l'opposé, le volume de distribution des médicaments liposolubles augmente d'où une augmentation de leur durée d'action par relargage progressif à partir du tissu adipeux.

L'âge affecte également la peau (couche cornée moins hydratée, diminution des glandes sudoripares) et le tissu sous-cutané, ce qui explique que la biodisponibilité des médicaments administrés par voie transdermique est sujette à variabilité.

Enfin, l'âge s'accompagne inexorablement d'une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG). Ainsi, la posologie des médicaments éliminés sous forme intacte (ou de métabolites actifs) dans l'urine devra être adaptée au DFG.

En conclusion, l'atteinte des grandes fonctions de l'organisme contribue avec la polymédication à l'augmentation du taux d'évènements iatrogènes chez la personne âgée. Ce taux est deux fois plus fréquent après 65 ans (43). Les principales classes médicamenteuses en cause sont les médicaments à visée cardiovasculaire, les anti-inflammatoires et les psychotropes dont certains antalgiques.

2. Effets sur la perception de la douleur

La littérature (21, 54) suggère une altération liée à l'âge des fonctions d'alerte précoce de la douleur. La localisation de la douleur devient moins précise. Le système anti-nociceptif endogène deviendrait moins efficace (d'où une plainte douloureuse plus fréquente) ; la dépression quant à elle accompagnerait plus souvent la douleur chronique. Enfin, le syndrome confusionnel peut être le seul signe révélateur de la douleur. Tout ceci rend la gestion de la douleur de la personne âgée plus complexe que chez l'adulte plus jeune.

IV. Les antalgiques

Les médicaments antalgiques ou analgésiques sont des médicaments utilisés pour interrompre la transmission du message douloureux ou modifier son interprétation par le cerveau. Ce ne sont que des médicaments à visée symptomatique. Sont donc exclus de cette catégorie de médicaments, les médicaments capables d'interférer avec l'agent étiologique comme les anti-inflammatoires, les antispasmodiques, les anticancéreux, les inhibiteurs de la pompe à protons, etc.

Les antalgiques peuvent être classés selon 3 critères : A) d'après leur mécanisme d'action ; B) d'après leur efficacité présumée vis à vis de l'intensité de la douleur d'origine cancéreuse selon l'OMS (46) ; enfin, C) d'après leur efficacité présumée vis à vis du type de douleurs selon l'IASP (58).

Ce chapitre se propose d'étudier successivement ces 3 classifications. Les données pharmacocinétiques d'intérêt, les principaux effets secondaires, les contre-indications et précautions d'emploi seront présentés dans la 1^{ière} classification.

A. Classification des antalgiques selon le mécanisme d'action

1. Inhibiteurs des cyclo-oxygénases

Les cyclo oxygénases (ou COX), encore appelées prostaglandines (PG) H2 synthétases, sont les enzymes qui transforment l'acide arachidonique en PGH₂, précurseur de la synthèse du thromboxane (qui active l'agrégation plaquettaire), de la prostacycline (produite par les cellules de l'endothélium) et des PGE₂, PGD₂ et PGF₂ alpha (ubiquitaires).

Il existe 2 isoformes de COX :

- La COX-1 ou COX constitutive à l'origine de la production basale des prostanoïdes essentiels au maintien de l'homéostasie.
- La COX-2 ou COX inducible dont la synthèse est induite par les processus inflammatoires et notamment par les cytokines proinflammatoires TNF α et IL-1 β sécrétés par les globules blancs. L'induction des COX-2 est à l'origine d'une production accrue des PG par les cellules du tissu dont la lésion a déclenché l'infiltration des neutrophiles, des monocytes et des lymphocytes. Les PG produites contribuent aux 4 signes classiques de l'inflammation, à savoir la douleur (par excès de nociception), la rougeur, l'œdème et la chaleur (augmentation de la température locale). On peut noter ici que c'est la PGE₂ qui est largement impliquée dans la sensibilisation du neurone sensitif aux substances algogènes.

Pour information, la COX-3 (identifiée dans le cerveau de chien) n'est dans le cerveau humain qu'un variant de la COX-1 (épissage alternatif du gène).

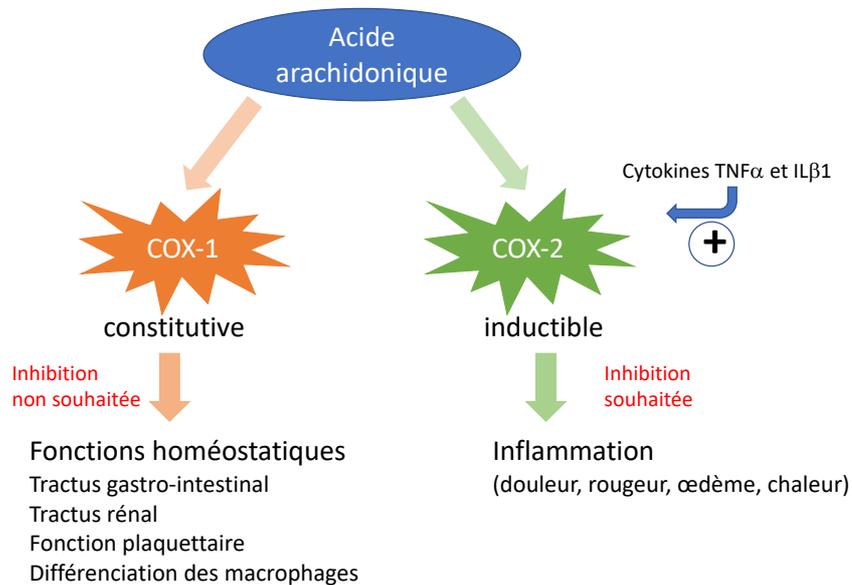


Figure 5 : Différentes fonctions des COX-1 et COX-2

Les inhibiteurs de COX utilisés comme antalgiques inhibent à la fois les COX-1 et COX-2. Il s'agit du paracétamol, de l'aspirine, de l'ibuprofène et du naproxène. Ces médicaments ne sont pas listés pour la plupart et en conséquence sont disponibles sans ordonnance.

a) Paracétamol

Le paracétamol est le plus utilisé des antalgiques (et antipyrétique) car de loin le mieux toléré. Cependant, alors qu'il est commercialisé depuis plus de 100 ans, son mécanisme d'action n'est toujours pas élucidé. Différents mécanismes ont été proposés (45) :

- Inhibition des COX centrales ;
- Activation des neurones sérotoninergiques à projection médullaire et inhibition du message nociceptif *via* l'activation des récepteurs 5HT₃. Il n'est pas exclu que l'effet antalgique du paracétamol soit moindre sous sétrons (antiémétiques antagonistes 5HT₃) ;
- Stimulation de la synthèse centrale des endocannabinoïdes par un métabolite du paracétamol.

Sur le plan pharmacocinétique, le point important à retenir concerne le métabolisme du paracétamol. Le paracétamol est dégradé par le foie selon 2 voies. Une voie majeure (95%) qui implique les enzymes de conjugaison et une voie mineure (5%) qui implique les enzymes de phase I (CYP2E1). La première voie conduit à la formation de conjugués (sulfoconjugués et glucuroconjugués) atoxiques et éliminés dans les urines. La seconde voie conduit à la formation de NADPQI (N-acétyl-p-quinonimine), un composé toxique pour les

hépatocytes (cytolyse). Cependant, le NADPQI est rapidement conjugué en présence de glutathion par une glutathion transférase en un composé atoxique. Aussi, le paracétamol expose à une toxicité hépatique dans 3 conditions :

- En cas de surdosage : la voie majeure est débordée et le paracétamol est pris en charge par CYP d'où la formation de NADPQI. Quand tout le glutathion est consommé, l'effet toxique se manifeste.
- En l'absence de surdosage mais en présence d'un déficit en glutathion (jeûne ou dénutrition).
- En l'absence de surdosage mais en cas d'alcoolisme chronique (induction de CYP2E1).

Ainsi la seule contre-indication à la prescription du paracétamol est l'insuffisance hépatocellulaire sévère.

b) Aspirine et autres anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

(1) Aspirine

L'aspirine (ou acide acétylsalicylique) est le chef de file des AINS. C'est un inhibiteur irréversible des COX-1 et COX-2. Son métabolisme est hépatique, l'aspirine étant métabolisée par le foie en acide salicylique (inhibiteur réversible des COX). L'aspirine a 4 effets pharmacologiques : effet antiagrégant plaquettaire (faible dose), effet antalgique et antipyrétique (dose modérée) et effet antiinflammatoire (dose élevée). Elle est surtout utilisée comme antiagrégant plaquettaire.

Principaux effets secondaires : ils découlent directement de son action inhibitrice sur la synthèse des PG impliquées dans l'homéostasie. Ils sont dose-dépendants et restent rares si la posologie antalgique est respectée. Il s'agit de :

- Intolérance gastrique par diminution de la synthèse des PG qui stimulent la production de mucus et de bicarbonates.
- Risque d'aggravation d'une réduction de la filtration glomérulaire *via* une réduction de la synthèse des PG qui entraîne la vasodilatation de l'artériole afférente aux glomérules.
- Potentialisation de l'effet pro-hémorragique des autres antiagrégants plaquettaires, des anticoagulants et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. A ce sujet, il a été montré que l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine est moindre quand le traitement est débuté chez un patient sous AINS à doses antalgiques.

Contre-indications : ulcère de l'estomac ou du duodénum, insuffisance hépatique grave, insuffisance cardiaque non contrôlée.

Précautions d'emploi :

- Son association avec des héparines ou des antivitamines K (AVK) peut augmenter le risque hémorragique.
- Il est également déconseillé de l'associer à d'autres AINS en raison d'une augmentation du risque d'hémorragie digestive et du risque ulcérogène.
- Son association avec des diurétiques, inhibiteurs d'enzymes de conversion (IEC) ou antagonistes de récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) doit être réfléchi en raison d'un risque d'insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, état plus fréquent chez la personne âgée.

(2) Autres AINS

Les autres AINS utilisés comme antalgiques (ibuprofène et naproxène) sont des inhibiteurs réversibles des COX. Également métabolisés par le foie, ils présentent les mêmes effets secondaires (12) et les mêmes précautions d'emploi que l'aspirine (36, 69).

2. Agonistes des récepteurs μ

Les récepteurs μ ou μ sont des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) localisés au niveau du SNC, du système nerveux entérique (SNE) et des dendrites portant les nocicepteurs. Leur activation a un effet inhibiteur. Leurs ligands endogènes sont les opioïdes endogènes (endorphines, enképhalines et dynorphines) qui sont sécrétés par les neurones opioïdiques (SNC et SNE) d'une part et par les cellules de l'immunité d'autre part.

L'effet antalgique de l'activation des récepteurs μ met en jeu :

- une inhibition de la transmission du message douloureux au niveau de la moelle épinière *via* une potentialisation des effets du système anti-nociceptif endogène dépendant des opioïdes,
- une modification de l'interprétation du message douloureux qui est perçu comme non désagréable,
- une diminution de la sensibilité du neurone portant les nocicepteurs aux substances algogènes.

La puissance de l'effet antalgique dépend de l'affinité pour les récepteurs μ , du caractère entier ou partiel de l'agoniste et de la liposolubilité de la molécule (passage à travers la barrière hémato-encéphalique).

a) Classification

Nous avons exclu ici les agonistes des récepteurs μ réservés aux douleurs cancéreuses et prescrits par les oncologues (comme l'hydromorphone).

Selon l'efficacité intrinsèque (c'est à dire l'aptitude à déclencher les mécanismes de transduction) des agonistes des récepteurs μ *in vitro*, on peut distinguer :

- Les agonistes entiers : la morphine et ses congénères que sont la codéine, la dihydrocodéine (DHC) le fentanyl et l'oxycodone, ainsi que le tramadol et le tapentadol. Plus la dose augmente, plus l'effet augmente jusqu'à un effet maximal.
- Un agoniste partiel : la buprénorphine. L'effet antalgique maximal est toujours inférieur à celui des agonistes entiers.

Selon l'intensité de l'effet antalgique (qui dépend de l'efficacité intrinsèque et de l'affinité pour le récepteur) que l'on peut atteindre chez le patient algique, il faut distinguer :

- Les opioïdes dits forts : morphine, oxycodone, fentanyl, buprénorphine, tapentadol,
- Les opioïdes dits faibles : codéine, DHC, tramadol.

A noter que la buprénorphine peut précipiter un syndrome de sevrage si elle est administrée chez un patient sous agoniste des récepteurs μ fort. En effet, la buprénorphine a une très forte affinité pour les récepteurs μ .

Selon les enzymes impliquées de façon prépondérante dans le métabolisme hépatique, on peut distinguer :

- Les médicaments métabolisés par le CYP2D6 : codéine, oxycodone et tramadol. Les métabolites sont plus actifs que les molécules mères (plus affines pour les récepteurs μ). Les métabolites de la codéine, de l'oxycodone et du tramadol sont respectivement la morphine, l'oxymorphone et la forme O-déméthylée du tramadol. Or, il existe un polymorphisme génétique pour ce cytochrome avec des métaboliseurs lents et intermédiaires (15 à 25%) et des métaboliseurs rapides (5 à 10%) d'où une variabilité de la réponse antalgique. L'effet antalgique de ces 3 opioïdes sera moindre en cas d'association avec des médicaments eux-mêmes métabolisés par CYP2D6 comme certains antidépresseurs (paroxétine, fluoxétine, duloxétine, imipraminiques).
- Les médicaments métabolisés par le CYP3A4 : c'est le cas du fentanyl et de la DHC dont les métabolites sont respectivement inactifs et moins actifs que la molécule mère. Or de nombreux médicaments sont des inhibiteurs ou des inducteurs de CYP3A4 d'où le risque d'interactions médicamenteuses :
 - Risque de surdosage en association avec un inhibiteur de CYP3A4 comme certains antifongiques (ketoconazole), antibiotiques (macrolides sauf spiramycine) ou molécules à visée cardiovasculaire (amiodarone, diltiazem).
 - Diminution de l'efficacité antalgique en association avec un inducteur de CYP3A4 comme par exemple la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine, le millepertuis.

- Les médicaments métabolisés par les enzymes de conjugaison (type UGT) : c'est le cas de la morphine dont le métabolite morphine-6-glucuronide est 50 fois plus actif que la morphine elle-même. C'est aussi le cas du tapentadol³ dont les métabolites sont inactifs.

La codéine et le tramadol doivent être considérés comme des promédicaments (prodrogues). Ce n'est pas le cas de la DHC, par ailleurs souvent assimilée à tort à la forme LP de la codéine.

Selon la production ou non de métabolites impliqués dans l'effet antalgique : comme les métabolites actifs sont éliminés par voie urinaire, toute réduction du DFG conduira à une adaptation posologique de l'antalgique (réduction de la dose par prise ou réduction du nombre de prises). C'est le cas de la codéine, de la morphine, du tramadol et de l'oxycodone. En revanche, les métabolites du fentanyl, du tapentadol et de la DHC (62, 63) sont inactifs ou peu actifs par rapport à la molécule mère.

En dehors de leurs actions prédominantes sur les récepteurs μ , trois médicaments présentent des spécificités individuelles :

- Morphine : elle induit la sécrétion d'histamine d'où le risque de bronchoconstriction, d'hypotension et de démangeaisons.
- Tramadol : un de ses métabolites hépatiques est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline responsable en grande partie de l'effet antalgique. Ce métabolite qui met en jeu les CYP3A4 contribue donc aux nausées (57) par activation des récepteurs sérotoninergiques et à la sédation par activation des récepteurs alpha 2.
- Tapentadol : c'est également un inhibiteur de recapture de la noradrénaline (très peu de la sérotonine).

b) Effets secondaires, précautions d'emploi et contre-indications

Principaux effets secondaires : l'activation des récepteurs μ expose à des effets secondaires fréquents et dépendants de la dose :

- Sédation, vertiges, nausées et vomissements, des effets qui s'atténuent le plus souvent avec la prolongation du traitement c'est-à-dire soumis au phénomène de tolérance. Les nausées et vomissements sont rapportés chez respectivement 40% et 15% des patients en ambulatoire et s'expliquent par l'activation des récepteurs μ de l'*area postrema* ainsi que l'activation du système vestibulaire. Leur prise en charge consistera à rester couché ou si impossible, sera associée à la prescription d'un antiémétique antagoniste des récepteurs D2 (domperidone, métoclopramide).

³ A noter que le tapentadol n'est remboursé que dans les cas de douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse.

- Constipation, dépression respiratoire : des effets qui perdurent pendant tout le traitement. La constipation s'explique par l'activation des récepteurs μ du SNE d'où une diminution du péristaltisme et une déshydratation des selles ainsi qu'une augmentation du tonus du sphincter anal.
On peut noter ici, qu'après une cholécystectomie, environ 1,5% des patients peuvent présenter un dysfonctionnement du sphincter d'Oddi. Chez ces patients, la prise de certains opioïdes (codéine, DHC, morphine) majore le risque de dysfonctionnement du sphincter d'Oddi (spasme) et conduit à des douleurs abdominales intenses.
- Dépendance redoutée par le prescripteur, qu'elle soit physique (apparition d'un syndrome de sevrage après arrêt brutal du traitement) ou psychique (besoin irrésistible de prendre le médicament). Il faut garder à l'esprit que tous les opioïdes partagent le même risque addictif.

Précautions d'emploi des opioïdes forts :

- Pour la prise en charge de la constipation, associer systématiquement la prescription d'un laxatif osmotique, en incitant le patient à boire suffisamment et à préférer des aliments riches en fibres (retiennent l'eau). En cas d'échec des laxatifs, un antagoniste périphérique des récepteurs μ , l'aloxéol (Moventig®, *per os*) peut être utilisé.
- Ne pas associer à des traitements psychotropes ou des dépresseurs du SNC ou avec un effet atropinique pour éviter la survenue d'effets indésirables.
- Réduire la posologie initiale de moitié chez la personne âgée.
- Adapter la forme galénique au patient pour faciliter la compliance, en privilégiant la voie orale.
- Ne pas arrêter le traitement brutalement pour éviter un syndrome de sevrage.
- Respecter les règles de prescription et d'équianalgésie (cf. annexe 11).

Contre-indications à la prescription des opioïdes : insuffisances respiratoire et hépatique sévères, états convulsifs, intoxication alcoolique aiguë et *delirium tremens*.

Dans son rapport de février 2019 (50), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) dresse un bilan de la consommation d'opioïdes en France et de leur usage problématique. Les opioïdes dits « faibles » ressortent comme fortement prescrits dans notre pays, 18 fois plus que les opioïdes forts, sans pour autant prévenir du risque de mésusage. Le tramadol (tout comme la codéine), bien qu'ayant une réputation d'être plus sûr que les opioïdes forts, est le premier opioïde rapporté dans les notifications d'usage problématique, de décès liés aux antalgiques et dans les falsifications d'ordonnances. Afin de limiter les mésusages et les risques de dépendance des médicaments à base de tramadol, une nouvelle règle de prescription est rentrée en vigueur le 15 Avril 2020 : la durée maximale de prescription des médicaments antalgiques contenant du tramadol (par voie orale) est passée de 12 mois à 3 mois.

Si les opioïdes faibles ont leur place dans la prise en charge de la douleur, les recommandations et études comparatives les plus récentes indiquent qu'en cas de douleur modérée, l'utilisation de morphine à faible posologie est préférable à celle du tramadol ou de la codéine. Malgré leur réputation d'être « plus sûrs », les opioïdes faibles ne sont pas mieux tolérés que la morphine prescrite à faible posologie. À efficacité antalgique équivalente, il n'est pas démontré que leur risque addictif soit moins important.

3. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Leur effet antalgique serait à relier à la potentialisation du système antinociceptif endogène descendant. Ces inhibiteurs regroupent les antidépresseurs imipraminiques, les antidépresseurs non imipraminiques et le néfopam. Il est à noter que l'effet antalgique se manifeste plus précocement que l'effet sur l'humeur. Il existe une variabilité interindividuelle quant à l'effet antalgique et à la tolérance des antidépresseurs. Cette variabilité serait à relier au polymorphisme des cytochromes (59).

Les **imipraminiques** (amitriptyline, clomipramine, imipramine) ont montré leur efficacité dans les douleurs neuropathiques du diabète et les douleurs post-zostériennes, les douleurs continues et paroxystiques, et présentent un bénéfice sur les troubles du sommeil (amitriptyline).

- **Effets secondaires** : les imipraminiques sont à éviter chez la personne âgée du fait de leur propriété antagoniste des récepteurs muscariniques à l'origine de sécheresse buccale, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, tachycardie, rétention urinaire et surtout confusion. De plus, ce sont des antagonistes des récepteurs alpha 1 (risque d'hypotension orthostatique) et H1 (sédation).
- **Contre-indications** : association avec les antidépresseurs inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO), glaucome à angle fermé (GAF), infarctus du myocarde récent et insuffisance cardiaque décompensée, hypertrophie bénigne de prostate (HBP).

Les **non imipraminiques** : ce sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. (IRSNa). Parmi les 2 représentants que sont la duloxétine et la venlafaxine (5, 6), seule la duloxétine est indiquée dans les douleurs.

- **Effets secondaires** : La duloxétine a un effet marqué sur la neurotransmission noradrénergique d'où un risque d'élévation tensionnelle et de perte de poids et une diminution du tonus parasympathique mimant un syndrome atropinique : troubles de l'accommodation, sécheresse buccale, tachycardie, constipation.

- **Contre-indications** : insuffisance hépatique ou rénale terminale ; association avec de l'adrénaline ou de la noradrénaline (risque d'hypertension paroxystique), de la clonidine (inhibition de l'effet antihypertenseur) ou un IMAO (risque de syndrome sérotoninergique ou 5HT).

Le **néfopam** est un antalgique non morphinique utilisé dans les douleurs d'intensité modérée et de mécanisme d'action pas vraiment élucidé : il pourrait exercer son effet antalgique *via* en partie une inhibition de la recapture des catécholamines et de la sérotonine (effet observé *in vitro*). Il est métabolisé par le foie en métabolites inactifs. Son avantage par rapport aux morphiniques est qu'il ne présente ni dépression respiratoire, ni constipation. Il faut toutefois l'utiliser avec précaution en cas de DFG diminué.

Jusqu'en 1976, il était initialement commercialisé sous forme orale (en comprimé) et injectable. Depuis 1981, seule la voie injectable est disponible en France. Celle-ci est utilisée hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par voie orale sur un sucre. Le sucre joue deux rôles non négligeables en pratique : il est censé masquer l'amertume du produit et permet aussi l'écoulement total de la solution hors de l'ampoule par capillarité (46).

- **Effets secondaires** : nausées, vomissements, sudation, somnolence et effets atropiniques ; dépendance possible.
- **Contre-indications** : adénome prostatique, GAF, antécédents de convulsions.

4. Inhibiteurs de canaux dépendants du potentiel

Les canaux ioniques dépendants du potentiel (*Voltage Operated Channels* ou VOC) impliqués dans l'émission, la propagation du potentiel d'action (VOC sodique) et l'exocytose du neuromédiateur (VOC calcique) sont les cibles de médicaments ayant l'AMM dans les douleurs neuropathiques.

a) Inhibiteurs des VOC calciques

Il s'agit de la gabapentine et de la prégabaline.

Sur le plan pharmacocinétique, ils sont tous deux éliminés par voie rénale sous forme intacte, ce qui nécessite une adaptation posologique en cas de réduction de la filtration glomérulaire (52).

- **Effets indésirables communs** : ils sont doses-dépendants, à savoir somnolence, sécheresse buccale et nasale, prise de poids, troubles digestifs et vertiges (ce qui limite son utilisation chez les patients âgés).
- **Contre-indications** : aucune.

b) Inhibiteurs des VOC sodiques

Dans le cadre de l'analgésie en médecine générale, ils sont utilisés soit par voie générale (carbamazépine) soit par voie locale (lidocaïne) afin de diminuer la transmission de l'influx nociceptif.

(1) Carbamazépine

Son indication quasi unique est la névralgie du trijumeau. Elle est métabolisée par les CYP450 hépatiques essentiellement en un métabolite actif, la 10,11-époxy-carbamazépine (14). Cependant, la carbamazépine est un puissant inducteur des CYP et donne lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses.

- **Effets indésirables** : les plus fréquents sont spécifiques au SNC (sensations vertigineuses, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie, troubles de l'accommodation, confusion, agitation), gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, constipation, anorexie, sécheresse de la bouche) ainsi que des réactions allergiques cutanées. Son utilisation chez la personne âgée est donc peu recommandée ou alors avec beaucoup de précautions.
- **Contre-indications** : bloc auriculo-ventriculaire, antécédent d'aplasie médullaire et de porphyrie aiguë intermittente, insuffisance hépatique ou cardiaque, GAF.

(2) Anesthésiques locaux

En médecine générale, le traitement topique le plus communément utilisé est la lidocaïne, amino-amide utilisé principalement sous forme de patch en association avec la prilocaïne (patch EMLA®). Indiquée dans la prévention de la sensation douloureuse, elle agit par blocage réversible de la conduction nerveuse.

- **Effets indésirables** : elle est très bien tolérée ; par voie locale, on peut observer une discrète réaction (pâleur ou rougeur, œdème local) sur la zone d'application.
- **Contre-indications** : antécédents d'allergie, méthémoglobinémie congénitale, porphyrie.

A noter que la capsaïcine (patch Qutenza®) n'est pas un inhibiteur de VOC sodique mais un agoniste hautement sélectif du récepteur vanilloïde 1 à potentiel de récepteur transitoire (TRPV1). Les nocicepteurs cutanés exprimant le TRPV1 sont, dans un premier temps, activés puis ils deviennent moins sensibles à divers stimuli, ce qui est à l'origine du soulagement de la douleur. La capsaïcine est utilisée dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.

- **Effets indésirables** : irritation et douleur initiale au site d'application.
- **Contre-indications** : hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients, peau lésée ou plaie.

B. Classification selon leur efficacité dans les douleurs cancéreuses

Cette classification de l'OMS datant de 1986 et revisitée en 1996, est basée sur la mise en parallèle de l'intensité de la douleur d'origine cancéreuse et de l'efficacité présumée des médicaments (46, 47, 48). Toutefois, elle est depuis largement utilisée pour les douleurs d'origine non cancéreuse.

Les antalgiques de palier 1 sont indiqués dans les douleurs de faible intensité. Ils regroupent le paracétamol et les AINS à doses antalgiques.

Les antalgiques de palier 2 sont indiqués dans les douleurs modérées. Ils correspondent aux opioïdes faibles, à la poudre d'opium (titrée à 10% en morphine base) et au néfopam.

Les antalgiques de palier 3 sont indiqués dans les douleurs intenses. Ils correspondent aux opioïdes forts.

Cette classification qui ne se base que sur l'efficacité antalgique ne répond pas aux mécanismes physiopathologiques des douleurs. De plus, souvent le médecin de ville prescrit un palier 1 puis devant l'échec du palier 1, un palier 2 pour finalement passer à un palier 3. La douleur aiguë a donc le « temps » de devenir chronique. Alors qu'il est recommandé de prescrire un opioïde fort si l'intensité de la douleur est supérieure à 6.

C. Classification selon le type de douleurs ciblé

Les paliers de l'OMS ne répondant plus aux attentes des cliniciens, on privilégie plutôt aujourd'hui la classification de Beaulieu et Lussier (58) qui, bien que proposée en 2010, est souvent appelée « nouvelle classification des antalgiques ».

Cette classification intègre tous les médicaments, même ceux initialement développés pour d'autres indications et qui n'avaient pas leur place dans la classification de l'OMS. Elle classe les médicaments en fonction de leur mécanisme d'action, optimisant leur prescription après analyse du mécanisme de chaque douleur (prise en charge plus adaptée et mieux ciblée). Elle est évolutive puisqu'elle permet de rajouter de nouveaux médicaments (kétamine, anesthésiques locaux, etc.). Elle est donc cliniquement plus pertinente que la classification OMS.

Cette classification distingue 5 groupes d'antalgiques :

Tableau 2 : Groupes d'antalgiques en fonction de la douleur ciblée et du mécanisme d'action

Groupe d'antalgiques	Type de douleur	Mécanisme d'action	Molécules
Anti-nociceptifs	Douleurs nociceptives	Inhibiteurs de COX	Paracétamol, AINS
		Agonistes des récepteurs μ	Morphine, oxycodone, fentanyl, buprénorphine, codéine, DHC
Anti-hyperalgésiques	Douleurs neuropathiques centrales et autres hyperalgésies	Inhibiteurs des VOC calciques (antiépileptiques)	Gabapentine*, prégabaline*
		Inhibiteur de la recapture de la 5HT et de la NA	Néfopam
Modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs	Douleurs neuropathiques	Imipraminiques (antidépresseurs tricycliques)	Imipramine, clomipramine, amitriptyline
		IRSNa	Duloxétine**
Modulateurs de la transmission et de la sensibilité périphériques	Douleurs neuropathiques périphériques	Inhibiteurs des VOC sodiques (antiépileptiques)	Carbamazépine
		Anesthésiques locaux	Lidocaïne
		Agoniste sélectif du TRPV1	Capsaïcine
Mixtes	Douleurs nociceptives et neuropathiques	Agoniste des récepteurs μ et inhibiteur de la recapture de la 5HT et de la NA	Tramadol, tapentadol

D'après Beaulieu et Lussier (58)

* Selon les recommandations actuelles (65), le traitement à instaurer en première intention dans les douleurs neuropathiques centrales et autres situations avec hyperalgésie (par exemple l'hyperalgésie induite par les opioïdes), est soit la gabapentine soit la prégabaline.

** La duloxétine est utilisée en 1^{ère} intention dans les polyneuropathies douloureuses du diabétique.

D. Résumé sur les différents antalgiques

Nous avons synthétisé dans le tableau 3 suivant les métabolismes et principaux effets secondaires des différents antalgiques, en vue de la mise en place de règles de prescription chez la personne âgée (chapitre V).

Tableau 3 : Métabolisme et principaux effets secondaires des différents antalgiques

Molécules	Métabolisme hépatique	Effets indésirables fréquents
Paracétamol	Oui : conjugaison Métabolite inactif	-
Aspirine	Oui : hydrolyse Métabolite actif	Intolérance gastrique Risque hémorragique
AINS	Oui	Intolérance gastrique Risque hémorragique Néphrotoxicité
Morphine	Oui : conjugaison Métabolite actif	Constipation Nausées, vomissements Vertiges Dépression respiratoire Sédation Syndrome confusionnel Hypotension Syndrome 5HT (tramadol et tapentadol)
Codéine Oxycodone Tramadol	Oui : CYP2D6 Métabolites actifs	
DHC	Oui : CYP3A4, CYP2D6, conjugaison Métabolites moins actifs	
Tapentadol Buprénorphine	Oui : conjugaison Métabolites inactifs	
Fentanyl	Oui : CYP3A4 Métabolites inactifs	
Gabapentine Prégabaline	Non	Somnolence Sécheresse buccale Troubles digestifs Vertiges
Néfopam	Oui : mécanisme inconnu Métabolites inactifs	Vertiges Nausées, vomissements Somnolence Sueurs Effets atropiniques
Imipraminiques	Oui : plusieurs CYP Métabolites actifs	Syndrome atropinique Hypotension, sédation
Duloxétine	Oui : oxydation (CYP1A2 et CYP2D6) + conjugaison Métabolites inactifs	Hypertension Troubles neurosensoriels Syndrome 5HT
Carbamazépine	Oui : CYP3A4 Métabolite actif	Troubles neurosensoriels et gastro-intestinaux

Le tableau 4 en annexe 13 donne les posologies et formes disponibles des antalgiques utilisables chez la personne âgée.

V. Aide à la prescription des antalgiques chez la personne âgée

A. Chez la personne âgée sans comorbidités

Comme nous venons de le voir, tous les antalgiques ne sont pas adaptés à la prise en charge de la douleur chez la personne âgée, compte-tenu de sa fragilité et du risque iatrogène auquel elle est constamment confrontée. Certains antalgiques sont à éviter ou à prescrire avec précaution : ceux qui induisent un syndrome atropinique, une hypotension orthostatique, une sédation ou des troubles neurosensoriels. Tous ces effets indésirables augmentent le risque de chute.

Antalgiques induisant un syndrome atropinique

Le syndrome atropinique correspond aux effets induits par le blocage des récepteurs muscariniques. Les imipraminiques sont les seuls antalgiques ayant une affinité pour les récepteurs muscariniques :

- effets centraux : confusion, délire, hallucinations et troubles mnésiques avec un risque accru de déclin cognitif associé à l'âge (29, 30).
- effets périphériques : sécheresse cutanée, buccale et lacrymale, tachycardie, mydriase, troubles de l'accommodation, constipation, rétention urinaire. Ces effets s'expliquent par la levée du tonus parasympathique auquel sont soumis les organes.

Certains antalgiques dépourvus d'affinité pour les récepteurs muscariniques ont des effets indésirables qui miment le syndrome atropinique. Il s'agit des médicaments qui inhibent la recapture de la noradrénaline comme le néfopam et la duloxétine.

Antalgiques induisant une hypotension

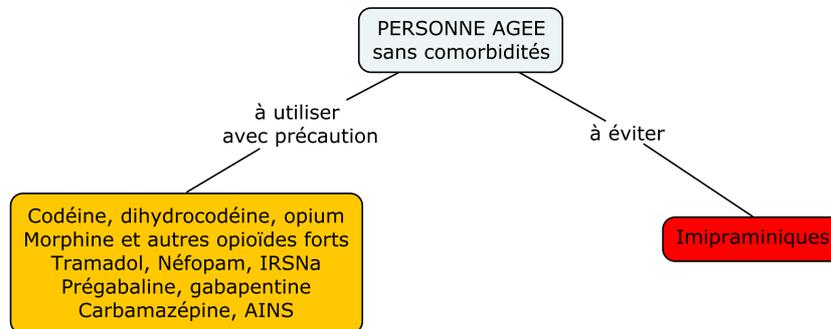
Les chutes représentent un motif fréquent d'admission aux urgences et d'hospitalisation chez les personnes âgées et sont une des grandes causes de perte d'autonomie de par leurs conséquences traumatiques, psychologiques et fonctionnelles. L'hypotension orthostatique est une cause fréquente de chute.

Les antalgiques concernés sont surtout les imipraminiques (antagonistes des récepteurs alpha 1) mais aussi les opioïdes forts, la codéine et la DHC (effet central parasympatomimétique) (11, 31, 32, 33).

Antalgiques induisant une sédation

Comme vu précédemment, certains antalgiques peuvent induire une sédation en fonction de leur mécanisme d'action comme les agonistes des récepteurs μ (opioïdes), les antagonistes des récepteurs H1 (imipraminiques) et les antiépileptiques (34, 35).

Concernant les AINS, il est recommandé de prendre en compte le risque accru d'effets indésirables graves du fait des risques d'interactions médicamenteuses et d'un terrain fragilisé (ANSM, 2013). Ainsi, chez la personne âgée sans comorbidités, les antalgiques suivants sont à utiliser avec précaution ou à éviter :



B. Chez la personne âgée avec comorbidités

Les personnes âgées présentant des pathologies chroniques et autres comorbidités sont plus à risque d'effets indésirables. Dans ce contexte, nous allons d'abord distinguer les prescriptions d'antalgiques en fonction des pathologies intercurrentes puis en fonction des traitements en cours.

1. En fonction des pathologies intercurrentes

a) Insuffisance rénale

Chez le patient âgé insuffisant rénal (cf. annexe 6), la prescription des médicaments à effet antalgique qui sont éliminés sous forme intacte dans l'urine devra tenir compte du DFG (clairance de la créatinine) (1). En fonction de celui-ci, la dose par prise sera diminuée ou l'intervalle de temps entre 2 prises augmenté (cf. annexe 7). Il est généralement recommandé de privilégier les formes à libération immédiate (LI) au début, puis d'instaurer les formes à libération prolongée (LP) par la suite.

- Ce que l'on peut prescrire sans adaptation posologique : le paracétamol, le tapentadol, la buprénorphine, le fentanyl transdermique peuvent être utilisés dans tous les cas (pas d'accumulation en cas d'IRC), la buprénorphine étant le traitement de choix dans les douleurs chroniques ou aiguës chez les patients âgés atteints d'IRC (37, 38).
- Ce que l'on peut prescrire avec adaptation posologique :
 - Le tramadol
 - La codéine, l'oxycodone, la gabapentine et prégabaline
 - La morphine

b) Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique se caractérise par une diminution des fonctions de l'hépatocyte dont la fonction de détoxification des médicaments. Aussi, en cas d'insuffisance hépatique chronique (IHC), la posologie des médicaments métabolisés par le foie devra être diminuée afin d'éviter un surdosage (2, 3, 4, 7). Malheureusement, contrairement à la fonction rénale, il n'existe pas de mesure directe de la fonction hépatique.

Concernant les antalgiques en cas d'IHC :

- Ce qu'il faut utiliser avec précaution (ceux dont il faut réduire la posologie) ou à éviter (cf. annexe 8) :
 - Le paracétamol
 - Les opioïdes, du fait de leur métabolisme hépatique, présentent le risque d'accumulation de métabolites toxiques (38). Il est ainsi conseillé de diminuer les doses et/ou d'augmenter les intervalles de temps entre 2 prises.
 - Efficacité de la codéine et du tramadol altérée.
 - Aucune étude pharmacocinétique ou clinique concernant la prise de buprénorphine chez le patient insuffisant hépatique.
- Ce qui est déconseillé ou contre-indiqué :
 - L'utilisation du fentanyl transdermique, en raison de sa longue demi-vie, n'est pas conseillée.
 - La duloxétine est contre-indiquée.

c) Pathologies cardiovasculaires

Troubles du rythme cardiaque, AVC, maladie coronarienne et insuffisance cardiaque sont plus fréquents chez les personnes âgées. Chez ces patients, les imipraminiques sont à éviter car ils peuvent faire varier la pression artérielle ou la fréquence cardiaque (effets hypotenseur et tachycardisant). Une utilisation prudente est nécessaire (cf. annexes 9, 10).

d) Diabète de type 1 ou 2

- Ce qu'il faut utiliser avec précaution : le tramadol qui peut entraîner une augmentation du risque d'hospitalisation par hypoglycémie ; ce risque est de 2 à 3 fois moindre avec la codéine (49).

Remarque : L'aspirine est déconseillée car elle augmente la sécrétion d'insuline et réduit la gluconéogenèse hépatique par diminution de la production de PGE2, majorant ainsi le risque d'hypoglycémie (idem pour les AINS).

e) Insuffisance respiratoire

- Ce qui est contre-indiqué : Les agonistes des récepteurs μ ont une action dépressive sur la fonction respiratoire et sont donc contre-indiqués chez le patient asthmatique ou insuffisant respiratoire (40).

f) Adénome prostatique

- Ce qui est contre-indiqué : imipraminiques et néfopam (29, 30).

2. En fonction des traitements en cours

a) Anticoagulants oraux et/ou antiagrégants plaquettaires

- Chez un patient sous AVK avec antécédent d'ulcère gastrique, la prise d'aspirine et d'AINS est contre-indiquée en raison du risque hémorragique.
- Chez un patient sous antiagrégant plaquettaire ou sous AVK, les IRSNa sont à utiliser avec précaution en raison d'un risque hémorragique par diminution de la formation du thrombus blanc.

Le paracétamol quant à lui potentialiserait l'effet anticoagulant de la warfarine (9, 41) mais cette interaction ne serait à l'origine que de rares cas d'hémorragies significatives et serait controversée par d'autres études (10). Il pourrait également interagir avec d'autres types d'anticoagulants oraux surtout en cas d'utilisation de doses de paracétamol supérieures à 2 g par jour pendant plus d'une semaine. Une surveillance de l'INR est recommandée.

b) Antihypertenseurs, diurétiques, IEC, ARA2

Chez un patient sous diurétiques, IEC ou ARA2, la prescription de l'aspirine et des AINS peut précipiter une insuffisance rénale aiguë (IRA) chez le patient déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire.

La prescription des antidépresseurs, notamment les imipraminiques, est déconseillée en raison du risque d'hypotension orthostatique.

c) Antidépresseurs

Chez un patient sous antidépresseur, la prescription de tramadol et IRSNa est déconseillée en raison d'un risque de syndrome 5HT. Celui-ci consiste en une triade de signes cliniques avec une hyperactivité neuromusculaire (tremblements, myoclonies, etc.), une altération de l'état mental (confusion, agitation) et une hyperactivité du système nerveux autonome (sueurs, fièvre, mydriase, tachycardie, tachypnée).

d) Inhibiteurs / Inducteurs de cytochromes

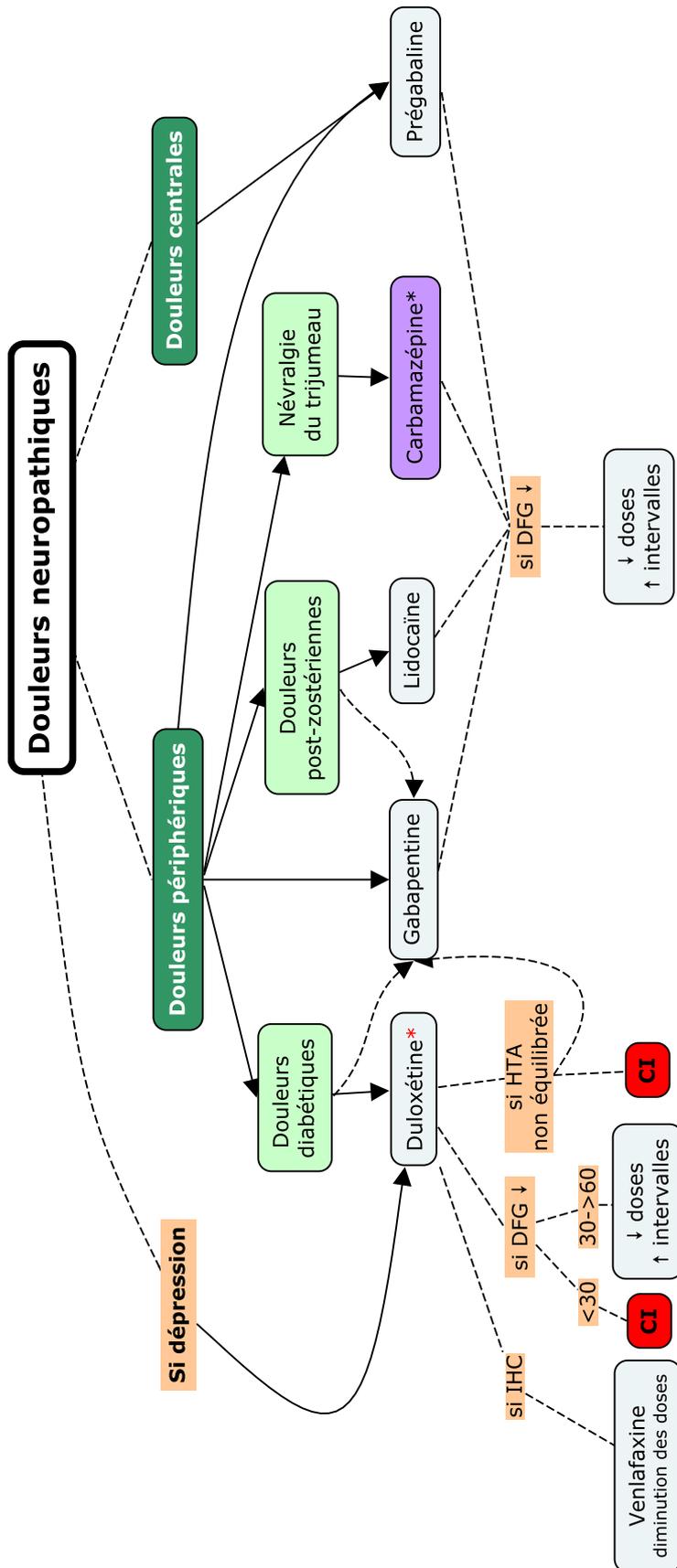
Comme indiqué précédemment, certains antalgiques doivent subir l'action des cytochromes CYP2D6 pour être actifs (codéine, tramadol, oxycodone), d'autres sont métabolisés par les cytochromes CYP3A4 en métabolites actifs qui contribuent à l'effet antalgique (imipraminiques, tramadol) ou sont métabolisés en métabolites inactifs (tapentadol, buprénorphine, fentanyl). Ainsi, l'effet antalgique de ces médicaments peut être modifié par le traitement médicamenteux en cours. En effet, les cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 sont responsables respectivement de 50% et 30% du métabolisme des médicaments (60). De plus, certains médicaments sont des inducteurs des CYP tandis que d'autres en sont des inhibiteurs (61) :

- Les inducteurs de CYP : ces médicaments induisent la synthèse hépatique des cytochromes, à l'exclusion du CYP2D6. L'induction est progressive (2 semaines pour induction maximale) et persiste 2 semaines après la dernière prise de l'inducteur.
- Les inhibiteurs de CYP : l'inhibition concerne tous les CYP. Elle se manifeste dès la première prise et se maintient quelques jours après arrêt de la prise de l'inhibiteur. L'inhibition peut mettre en jeu 2 mécanismes : inactivation irréversible de l'enzyme ou compétition entre 2 médicaments métabolisés par un même CYP.

Il n'est pas possible de connaître par cœur les cytochromes impliqués dans le métabolisme des médicaments d'où l'existence de logiciels d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique. La liste des différents inducteurs et inhibiteurs enzymatiques est en annexe 12.

3. Cartes conceptuelles pour l'aide à la prescription des antalgiques

Nous avons réalisé une carte conceptuelle destinée à aider le généraliste à prescrire des antalgiques en cas de douleurs par excès de nociception (Figure 6) et en cas de douleurs neuropathiques (Figure 7).



Morphine, oxycodone en cas d'échec des traitements précédents

* inducteur CYP3A4 * association déconseillée avec tramadol et IRSNa

En cas d'efficacité partielle du traitement, une association médicamenteuse peut être proposée, par exemple :
 - duloxétine + gabapentine ou prégabaline
 - lidocaïne + duloxétine ou gabapentine ou prégabaline

Légende :
 IHC = insuffisance hépatique chronique

Figure 7 : Carte conceptuelle de la prise en charge des douleurs neuropathiques

VI. Méthodes non médicamenteuses

Il en existe plusieurs pouvant contribuer à aider la personne âgée douloureuse, en particulier dans le cas de douleurs chroniques. On distingue :

- Kinésithérapie antalgique (massage, thermothérapie, cryothérapie, ultrasons, laser, etc.) : ces méthodes sont surtout utilisées dans les douleurs articulaires et rhumatologiques.
- Électrostimulation transcutanée (TENS) : c'est une technique mimant le *gate control* et consistant à appliquer sur la zone douloureuse un courant électrique de faible intensité qui inhibe la transmission de la douleur. Elle peut être utilisée par exemple dans les douleurs neuropathiques rebelles aux traitements antalgiques.
- Acupuncture : elle peut être utilisée dans les douleurs par excès de nociception comme dans les douleurs neuropathiques.
- Ergothérapie : elle est utilisée pour les douleurs chroniques, avec rééducation posturale et gestuelle, soutien psychologique dans l'activité et recherche d'un équilibre fonctionnel.
- Balnéothérapie : elle est intéressante pour tout ce qui concerne les pathologies en rhumatologie, en ortho-traumatologie ainsi qu'en neurologie.
- Radiothérapie antalgique : elle est surtout utilisée dans les douleurs cancéreuses et en particulier en cas de métastases osseuses ou d'envahissement péri-médullaire.
- Infiltrations et autres gestes : Ils comportent les traitements anesthésiologiques, les blocs anesthésiques et l'implantation de matériel de stimulation et de morphinothérapie.
- Chirurgie : par exemple, stabilisation d'une fracture menaçante ou constituée.
- Techniques comportementales : elles consistent à supprimer les facteurs de renforcement du comportement douloureux (hypnose, relaxation, sophrologie, biofeedback, etc.).
- Soutien psychologique pour accompagner les patients et les aider à gérer leur douleur.

VII. Étude de cas au service de gériatrie du CHU de Dijon

L'objectif de ce travail personnel est d'évaluer la pertinence du traitement antalgique de patients âgés hospitalisés pour chute à domicile (un des motifs d'hospitalisation les plus fréquents) et voir comment celui-ci a été adapté ou modifié durant l'hospitalisation. Dans ce but, la pharmacie du CHU de Dijon nous a communiqué les dossiers de patients âgés hospitalisés dans le service de Médecine gériatrique de l'Hôpital de Champmaillot durant le dernier trimestre 2019 (du 02 Octobre au 31 Décembre 2019). Pendant cette période, 206 patients ont été hospitalisés. Sur ces 206 dossiers, nous avons sélectionné ceux dont le traitement d'entrée comprenait un antalgique de palier 2 ou 3 (opioïdes faibles ou forts) soit 11% (n = 23) puis isolé ceux des patients hospitalisés pour cause de chute à domicile, soit 8 patients.

A. Méthodologie

Afin d'atteindre notre objectif, nous avons analysé les ordonnances de ces 8 cas, avant et après hospitalisation, afin d'identifier les médicaments à risque de chute, les interactions médicamenteuses et évaluer dans quelle mesure les différentes recommandations synthétisées dans nos cartes conceptuelles ont été suivies dans ce contexte. Nous nous sommes basés sur les comptes rendus pharmaceutiques de chacun de ces patients établis avant l'hospitalisation ainsi que sur les courriers des urgences (lorsqu'ils étaient disponibles) et le courrier de sortie de chacun d'eux (utilisation du logiciel DxCare du CHU).

Nous avons réalisé un tableau récapitulatif de cette étude, l'intégralité des différents cas se trouvant en annexe 14.

Tableau 4 : Synthèse de l'étude de cas

	Sexe	Age	Indication antalgique	Avant hospitalisation			Après hospitalisation	
				Antalgiques	Médicaments à risque de chute	Effets secondaires / interactions	Antalgiques	Médicaments à risque de chute
Patient 1*	F	85	Arthrose, ostéoporose	Lamaline® Lyrica® Doliprane®	Lamaline®, Lyrica®, Aricept®, Seresta®, bisoprolol, furosémide	↑ risque confusion / hypoTA / bradycardie	Doliprane®	Seresta®, bisoprolol, furosémide
Patient 2	F	93	Arthrose	Codoliprane®	Codoliprane®, bisoprolol, furosémide, Coversyl®	↑ risque hypoTA	Aucun	Bisoprolol, furosémide, Cordarone®, perindopril
Patient 3* (CC)	F	76	Arthrose, arthrodèse	Codoliprane® Doliprane®	Codoliprane®, gabapentine, alprazolam, Stilnox®	↑ risque confusion / somnolence	Doliprane® Oramorph®	Gabapentine, Imovane®, Oramorph®
Patient 4 (CC)	F	77	Non connue	Izalgi®	Izalgi®, perindopril/indapamide	hypoTA	Doliprane® Skenan® LP	Skenan® LP
Patient 5	F	88	Cancer multi-métastatique	Ixprim®	Ixprim®, bisoprolol, Laroxyll®, Cordarone®	↑ risque confusion / somnolence / bradycardie Tramadol / amiodarone : ↓ efficacité tramadol	Doliprane® Oramorph® Skenan® LP	Oramorph®, Skenan® LP, Seresta®, midazolam
Patient 6*	M	93	Arthrose	Ixprim® Doliprane®	Ixprim®, Bisocé®, Esidrex®, Xatral®	↑ risque hypoTA	Doliprane®	Bisocé®, Amlodipine, tamsulosine, losartan
Patient 7	M	81	Arthrose	Ixprim® Klipal codéiné®	Ixprim®, Klipal codéiné®, Bisocé®, Seroplex®, tamsulosine, valsartan	↑ risque hypoTA / somnolence / confusion Tramadol / escitalopram : syndrome 5HT	Aucun	Bisocé®, mirtazapine, tamsulosine, valsartan, Cordarone®
Patient 8	F	75	Non connue	Dafalgan® Tramadol	Tramadol, bisoprolol, furosémide	↑ risque hypoTA	Doliprane® Oxycodone LP	Bisoprolol, furosémide, Oxycodone LP

En rouge, les antalgiques supprimés lors de l'hospitalisation.

CC = cholécystectomisé ; hypoTA = hypotension

*Troubles cognitifs

B. Synthèse de l'étude de cas

Avec une moyenne d'âge de 83,5 ans sur l'ensemble des 8 patients, notre analyse montre une plus grande proportion de femmes hospitalisées (75% de femmes), ce qui est en accord avec la plus grande longévité des femmes. Dans la majorité des cas, la douleur était d'origine arthrosique. A noter que le tissu cartilagineux n'étant pas innervé, la douleur de l'arthrose est donc due à la lésion des tissus conjonctifs voisins (douleur par excès de nociception). Cependant, l'arthrose, quand elle affecte la colonne vertébrale, est responsable de douleurs neuropathiques par compression des racines nerveuses sensibles.

Concernant le traitement antalgique avant hospitalisation, il s'agissait toujours d'un opioïde faible associé au paracétamol. Le plus prescrit des opioïdes faible était le tramadol (présent dans 4 ordonnances), suivi par la codéine (3 ordonnances) puis la poudre d'opium (2 ordonnances). Dans 7 ordonnances sur 8, le paracétamol était combiné à l'opioïde faible et dans la moitié des cas, cette combinaison était en plus associée à du paracétamol. Dans 75% des cas, le traitement antalgique était donné dans le cadre de douleurs chroniques. Nous avons noté la présence de Lyrica® chez 1 patient (patient 1) sans toutefois pouvoir affirmer que son indication soit la douleur neuropathique.

Nous avons remarqué quelques prescriptions « à risque » (5 ordonnances sur 8), à savoir :

- la prescription d'antalgiques (codéine et morphine) chez 2 patients cholécystectomisés (patients 3 et 4) pouvant induire un spasme d'Oddi et donc des douleurs abdominales intenses ;
- la prescription d'un antidépresseur imipraminique chez 1 patiente (patient 5) pouvant entraîner un syndrome atropinique ;
- la prescription conjointe d'un inhibiteur de CYP2D6 (amiodarone) et de tramadol chez 1 patiente (patient 5) entraînant une efficacité moindre de ce dernier ;
- l'association d'un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine avec du tramadol chez 1 patient (patient 7), risquant d'entraîner un syndrome sérotoninergique.

Concernant le traitement antalgique au cours de l'hospitalisation, nous avons observé 3 situations : ① un arrêt du traitement antalgique (patients 2 et 7) ; ② sa diminution avec l'arrêt de l'opioïde faible et passage au paracétamol seul (patients 1 et 6) et ③ son renforcement avec remplacement de l'opioïde faible par un opioïde fort, le plus souvent la morphine (patients 3, 4, 5 et 8) et le maintien de la prescription du paracétamol. Dans ce dernier cas, une forme LP a été prescrite à 3 patients sur 4 (patients 4, 5, 8) sans qu'on ait l'information d'une éventuelle titration au préalable. Une patiente (patient 5) a reçu les 2 formes LI et LP. Une autre (patient 3) n'a reçu que la forme LI.

Le plus remarquable est l'arrêt chez tous les patients de la prescription des opioïdes faibles (avec remplacement ou non par un opioïde fort).

Concernant les causes de la chute à domicile, elles ne sont pas toujours renseignées dans le dossier médical (cause non retrouvée chez 5 patients sur 8). Cependant, on note le retrait systématique des opioïdes faibles sur l'ordonnance de sortie même quand d'autres causes de chute pourraient être impliquées, qu'elles soient iatrogènes (hypotension orthostatique, bradycardie, sédation, confusion, etc.), mécaniques (tapis, faux pas, etc.) ou pathologiques (décompensation cardiaque, troubles cognitifs, etc.).

C. Discussion

Prescription antalgique par le généraliste

Dans notre étude, seuls 11% des patients hospitalisés en gériatrie étaient traités par leur généraliste par des opioïdes et toujours des opioïdes faibles (tramadol, codéine, poudre d'opium). Parmi eux, le tramadol est en tête des prescriptions (50%), ce qui est en accord avec le rapport de l'ANSM paru en 2019 (50). On note par ailleurs que la DHC n'est jamais prescrite alors que c'est une alternative intéressante au tramadol ou à la codéine (cf. propriétés pharmacocinétiques) pour la prise en charge des douleurs par excès de nociception. Pour la moitié des patients, l'hôpital a prescrit un antalgique de palier 3 laissant supposer une sous-estimation de la douleur par le généraliste. En dehors du fait que les patients âgés peuvent banaliser leur douleur (vécue comme inéluctable avec l'âge) et/ou avoir des croyances limitantes vis-à-vis des antalgiques, cette sous-estimation de la douleur par le généraliste peut s'expliquer par une potentielle difficulté à identifier la plainte douloureuse (d'où l'intérêt des échelles d'évaluation) et/ou par une appréhension à prescrire ce type de traitement aux patients âgés de crainte sans doute d'entraîner des effets secondaires potentiellement graves (risque de dépendance, d'intoxication, d'hospitalisation et de décès). Pourtant, il n'est pas établi qu'un opioïde faible expose à un moindre risque de surdosage ou de dépendance qu'un opioïde fort (66).

Enfin, on note la prescription systématique par le généraliste de paracétamol avec l'opioïde faible et le maintien de la prescription de paracétamol avec l'opioïde fort par l'hôpital. On peut se poser la question de la pertinence de la prescription d'emblée de l'association paracétamol et opioïdes (faibles ou forts) si l'on s'appuie sur la prescription des antalgiques selon les paliers de l'OMS. Certaines études ont certes montré que l'effet antalgique de l'association paracétamol et opioïde faible était supérieure à celui de l'opioïde faible seul (68). En revanche, ce n'est pas le cas pour l'association paracétamol et opioïde fort : une telle association pourrait permettre cependant de réduire les doses d'opioïdes forts (71).

Concernant les prescriptions « à risques » du généraliste, elles auraient pu être évitées en se basant sur notre carte conceptuelle réalisée à partir de notre étude bibliographique et des différentes recommandations actuelles. Une formation des médecins généralistes plus poussée en pharmacologie durant leur cursus semble être pertinente pour que leur attention soit attirée sur les mécanismes d'action des différents

médicaments et les associations à éviter. Dans cette optique, une formation spécialisée transversale « Médecine de la douleur » de deux semestres consécutifs a été mise en place cette année en complément du Diplôme d'Études Spéciales d'origine (67,70).

Prescription antalgique à l'hôpital

Chez les 8 patients chuteurs, la prescription des opioïdes faibles a été stoppée. Ceci laisse supposer que les opioïdes faibles pourraient causer la chute (sédation, confusion) ou aggraver le risque de chute associé à une potentielle hypotension orthostatique, une décompensation cardiaque, etc. Cependant, chez certains patients, l'opioïde faible est remplacé par un opioïde fort, essentiellement sous forme LP, indiquant clairement qu'une prise en charge efficace de la douleur reste la priorité.

Nous avons été surpris par la prescription de la morphine en gouttes dans l'ordonnance de sortie du patient 3. En effet, compter de façon précise les gouttes chez une personne âgée atteinte de troubles cognitifs peut être un acte délicat et par conséquent nécessiter l'aide d'un tiers. A noter que la morphine buvable peut être prescrite en unidoses (10, 30 et 100 mg/5 mL) mais que le flacon compte-gouttes à 20 mg/mL peut permettre de délivrer des doses plus faibles (4 gouttes = 5 mg).

Notre travail présente certaines limites : la faiblesse de l'échantillon (8 patients), un seul service concerné, l'absence de données précises sur l'indication des antalgiques et sur l'intensité de la douleur. Nous avons pu toutefois en tirer différents enseignements pour le médecin généraliste : penser à prescrire la DHC pour les douleurs modérées (par excès de nociception) en alternative aux autres opioïdes faibles, prescrire un opioïde fort si nécessaire en ajustant les doses et en adaptant la forme galénique et garder en tête que tous les opioïdes sont susceptibles d'exposer la personne âgée à un risque iatrogène important, dont la chute.

THESE SOUTENUE PAR Monsieur Adrien CACHIA

CONCLUSIONS

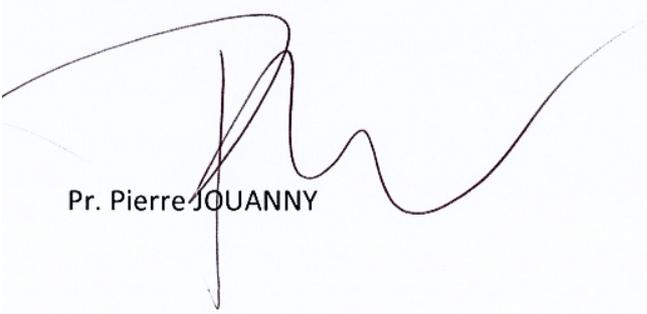
La prescription optimale des antalgiques nécessite de poser le diagnostic du type de douleur (par excès de nociception, neuropathique, nociplastique), de connaître l'intensité de la douleur (en cas de douleur par excès de nociception) et les caractéristiques pharmacodynamiques des antalgiques. Aussi, la classification des antalgiques selon les paliers de l'OMS, encore très largement utilisée en raison de sa simplicité, doit maintenant faire place à la classification de Beaulieu et Lussier qui se base sur le mécanisme d'action des médicaments. Il est également important de connaître les propriétés pharmacocinétiques des antalgiques afin d'éviter non seulement des interactions médicamenteuses à risque mais aussi l'éventualité d'un sous ou surdosage.

Notre étude de cas révèle la sous-prescription par le généraliste des opioïdes forts et une sur-prescription des opioïdes faibles chez la personne âgée alors que le risque de dépendance ou de surdosage n'est pas moindre avec ces derniers. Parmi les opioïdes faibles, le tramadol est le plus souvent prescrit alors que ses inconvénients sont majeurs (nausées, vertiges) ; la dihydrocodéine, quant à elle, semble délaissée à tort.

Bien que tous les antalgiques soient utilisables chez la personne âgée « sur le papier », leur prescription doit faire l'objet d'une révision régulière de leur efficacité antalgique, d'une prise en charge de leurs éventuels effets secondaires et tenir compte des autres traitements en cours.

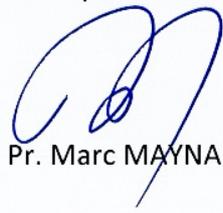
Il ne semble pas nécessaire d'espérer la découverte d'un nouvel antalgique « miracle » mais plutôt de mieux connaître les molécules existantes pour une prise en charge optimale de la douleur chez la personne âgée. Dans cette optique, une formation spécialisée transversale « Médecine de la douleur » a été mise en place récemment en complément du Diplôme d'Études Spéciales d'origine.

Le Président du jury,



Pr. Pierre JOUANNY

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 3 Octobre 2020
Le Doyen



Pr. Marc MAYNADIÉ

Bibliographie

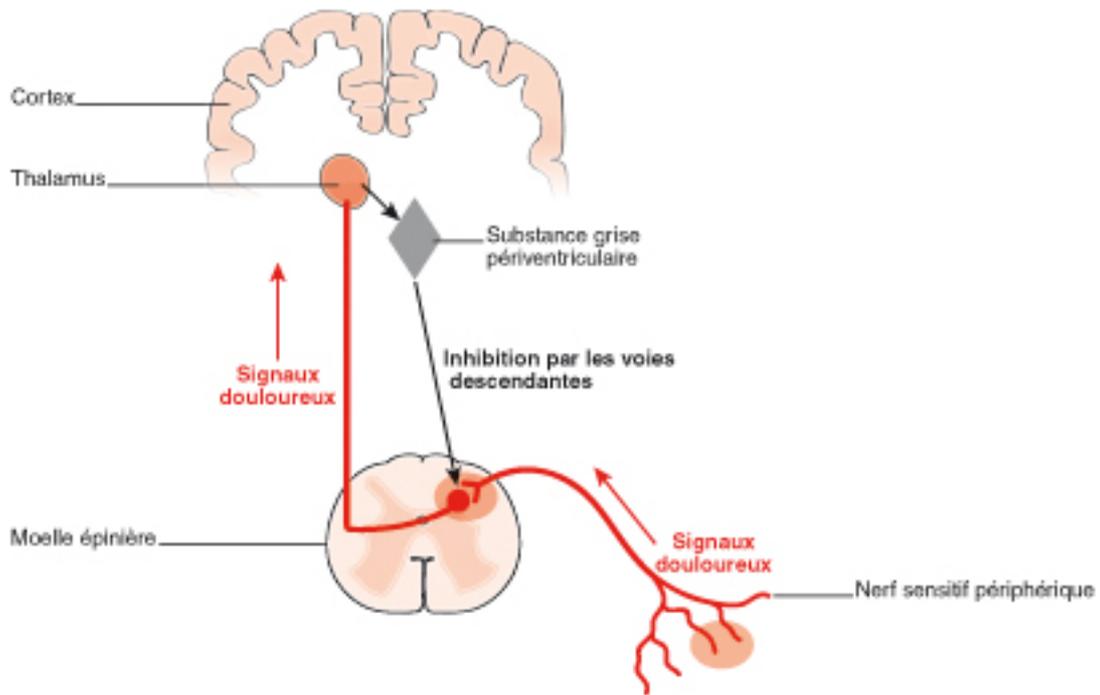
1. Hemett O, Descombes E, Ionescu M, Blondel N, Hayoz D. Patients gériatriques insuffisants rénaux chroniques : quelle antalgie ? Rev Med Suisse 2014 ; volume 10. 804-810.
2. Bosilkovska M. Adaptation posologique lors d'atteinte hépatique. 2013 ;31.
3. Innaurato G, Piguet V, Simonet M-L. Antalgie chez les patients avec une atteinte hépatique. Rev Med Suisse 2015 ; volume 11. 1380-1384.
4. Werner C, Giostra E. Élévation des tests hépatiques. 2013;8. Disponible sur : https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/elevation_des_tests_hepatiques_arce_2013.pdf
5. VIDAL - EFFEXOR LP 37,5 mg gél LP – Pharmacocinétique. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/effexor_lp-5884-pharmacocinetique.htm
6. ANSM, EFFEXOR LP 75 mg - Résumé des Caractéristiques du Produit, 2013. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232099.htm>
7. Gex L, Bernard C, Spahr L. Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey. Rev Med Suisse 2010 ; volume 6. 1803-1808.
8. Dufauret-Lombard C, Vergne-Salle P, Bonnet C, Trèves R, Bertin P. Quel traitement antalgique privilégier chez un patient à risque cardio-vasculaire élevé ? – Which analgesic treatment prescribe in high cardiovascular risk's patient? Mise au point. 2007;4.
9. Hylek EM et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. JAMA, 1998, 279, 9, 657-662
10. Kwan D, Bartle W-R, Walker S-E. The effects of acetaminophen on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. J Clin Pharmacol 1999;39:68-75
11. Pacher P, Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? Curr Pharm Des 2004;10:2463-75.
12. Uebelhart B, Rizzoli R. Ostéoporose et douleur ou l'ostéoporose fait-elle mal ? Revue Médicale Suisse 2005; volume 1. 30458
13. Mamet J, Voilley N. Les canaux sodiques activés par l'acidification extracellulaire et la douleur inflammatoire. Med Sci (Paris). 2002 August; 18(8-9): 889–895
14. Kuntzer T, Decosterd I. Douleurs neuropathiques : contexte, nouveaux outils, nouveaux médicaments. Rev Med Suisse 2005; volume 1. 30714
15. Belgrand L, So A. Critères de diagnostic de la fibromyalgie. Rev Med Suisse 2011 ; volume7. 604-608
16. Brochet B. Bases neurophysiologiques et évaluation d'une douleur aiguë et chronique. La Revue du Praticien. 2005;8.
17. Raschilas F. Le vieillissement sensoriel. Soins Gériatrie. févr 2006;11(57):14-15.
18. Dany L, Dormieux A, Futo F, Favre R. La souffrance : représentations et enjeux. Recherche en soins infirmiers. 2006;N° 84(1):91-104.
19. Payen PJ-F. Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur (65). :15.
20. Pommier W. Perception de la douleur du sujet âgé en médecine générale: étude qualitative à partir de onze entretiens de médecins généralistes bas-normands. 24 sept 2018;112.
21. Humeau A, Croguennec Y, Jaffrelot M. La douleur chez la personne âgée. Congrès SFMU Urgences, Paris 2013;15.
22. Allaz A-F, Cedraschi C, Rentsch D, Canuto A. Douleurs chroniques chez les personnes âgées : dimensions psychologiques. Rev Med Suisse 2011 ; volume 7. 1407-1410.
23. Collett B. Visceral pain: the importance of pain management services. Br J Pain. févr 2013;7(1):6-7.
24. De Jaeger C. Physiologie du vieillissement. EMC - Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation 2018;14(1):1-11
25. Ministère des Solidarités et de la Santé. Personnes âgées : les chiffres clés. Mars 2018.

26. ANAES. Services des recommandations et références professionnelles. Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Février 1999.
27. Bodian CA, Freedman G, Hossain S, Eisenkraft JB, Beilin Y. The visual analog scale for pain : clinical significance in postoperative patients. *Anesthesiology*. Dec ;95(6) : 1356-61
28. Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: Turk DC, Melzack R, editors. *Handbook of pain assessment*. New York: The Guilford Press; 1992. p. 135-51.
29. López-Matons N, Conill Badell D, Obrero Cusidó G, Gil Saladié D, Padrós Selma J, Martín-López A. Anticholinergic drugs and cognitive impairment in the elderly. *Med Clin (Barc)*. 22 2018;151(4):141-4.
30. Tan MP, Tan GJ, Mat S, Luben RN, Wareham NJ, Khaw K-T, et al. Use of Medications with Anticholinergic Properties and the Long-Term Risk of Hospitalization for Falls and Fractures in the EPIC-Norfolk Longitudinal Cohort Study. *Drugs Aging*. 5 déc 2019;
31. Chen A, Ashburn MA. Cardiac Effects of Opioid Therapy. *Pain Med*. oct 2015;16 Suppl 1:S27-31.
32. Claassen JAHR. [Orthostatic hypotension in elderly patients]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2018;162:D1943.
33. Johnson EM, Whyte E, Mulsant BH, Pollock BG, Weber E, Begley AE, et al. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. sept 2006;14(9):796-802.
34. Pereverzev AP, Ostroumova OD, Isaev RI, Tkacheva ON, Kotovskaya YV. [Drug-induced delirium in elderly and senile patients]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2019;119(7):120-7.
35. Aloisi G, Marengoni A, Morandi A, Zucchelli A, Cherubini A, Mossello E, et al. Drug Prescription and Delirium in Older Inpatients: Results From the Nationwide Multicenter Italian Delirium Day 2015-2016. *J Clin Psychiatry*. 12 2019;80(2).
36. Heleniak Z, Cieplińska M, Szychliński T, Rychter D, Jagodzińska K, Kłos A, Kuźmiuk I, Tylicka MJ, Tylicki L, Rutkowski B, Dębska-Ślizień A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2017 Dec;30(6):781-786.
37. Owsiany MT, Hawley CE, Triantafylidis LK, Paik JM. Opioid Management in Older Adults with Chronic Kidney Disease: A Review. *Am J Med*. 2019 Dec;132(12):1386-1393.
38. Tegeder I, Geisslinger G, Lötsch J. [Therapy with opioids in liver or renal failure]. *Schmerz*. 1999 Jun 11;13(3):183-95.
39. Kabbara WK, Dimassi H, Sheikh-Taha M. Patterns of pain medication use in older individuals with cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*. 2018 May;34(5):931-934.
40. Boom M, Niesters M, Sarton E, Aarts L, Smith TW, Dahan A. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced respiratory depression. *Curr Pharm Des*. 2012;18(37):5994-6004.
41. Mahé I, Bertrand N, Drouet L, Bal Dit Sollier C, Simoneau G, Mazoyer E, Caulin C, Bergmann JF. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica*. 2006 Dec;91(12):1621-7.
42. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan;160(1):19-27.
43. Doucet J, Queneau P. Effets indésirables des médicaments chez les sujets âgés. *Bull Acad Natle Med* 2005 ; 189 : 1693-709.
44. Herr M, Sirven N, Grondin H, Pichetti S, Sermet C. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Sep;73(9):1165-1172
45. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014 Jan-Feb;71(1):11-23
46. Organisation mondiale de la Santé. *Traitement de la douleur cancéreuse*. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la Santé; 1987.
47. Organisation mondiale de la Santé . *Traitement de la douleur cancéreuse*. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la Santé; 1997
48. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA*. 1995;274(23):1870-3.

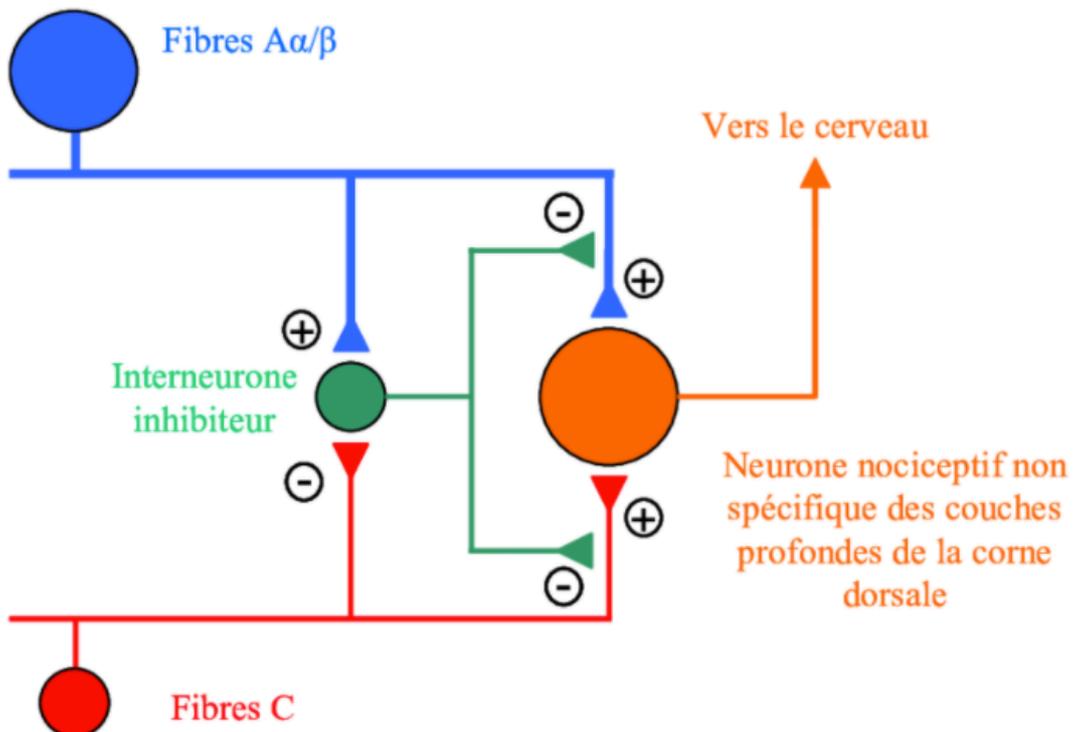
49. Fournier JP, Azoulay L, Yin H and al. Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with non cancer pain. *JAMA Intern Med* 2015;175(2):186-93.
50. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. Février 2019; 52.
51. SFETD – Société Française d’Étude et de Traitement de la Douleur. Outils d’hétéro-évaluation. 2019 ; Disponible sur : <https://www.sfetd-douleur.org/outils-dhetero-evaluation/>
52. Weiss N, De Waard M. Les canaux calciques dépendants du voltage au cœur de la douleur. *ms*. 2006;22(4):396-404.
53. Haute Autorité de Santé. Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l’agitation. Juillet 2009. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_819557/fr/confusion-aigue-chez-la-personne-agee-prise-en-charge-initiale-de-l-agitation
54. Zhou S. Mécanismes centraux de la perception et de la modulation de la douleur dans le vieillissement. Strasbourg; 2015.
55. Collège français des enseignants en Rhumatologie COFER. Bases neurophysiologiques, mécanismes physiopathologiques d’une douleur aiguë et d’une douleur chronique ; Item 131 UE 5. 2017-2020.
56. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science*. 1965;150:971–9.
57. Schaad N. Le tramadol : un analgésique atypique. *Rev Med Suisse* 2001; volume -3. 338.
58. IASP Press, *Pharmacology of Pain*, 2010.
59. Rodieux F, Piguet V, Berney P, Desmeules J, Besson M. Prescription d’antidépresseurs dans le traitement de la douleur: role de la pharmacogénétique. *Rev Med Suisse* 2015; volume 11. 1374-1379.
60. Desmeules J. Interactions médicamenteuses et cytochromes p450. *Pharma Flash* 2002; volume 29, n°4. 13-16.
61. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Interactions médicamenteuses et cytochromes. 2017. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
62. Ammon S, Hofmann U, Griese E-U, Gugeler N, Mikus G. Pharmacokinetics of dihydrocodeine and its active metabolite after single and multiple oral dosing. *Br J Clin Pharmacol*. sept 1999;48(3):317-22.
63. Schmidt H, Vormfelde SV, Walchner-Bonjean M, Klinder K, Freudenthaler S, Gleiter CH, et al. The role of active metabolites in dihydrocodeine effects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. mars 2003;41(3):95-106.
64. Centre d’informations thérapeutiques et de pharmacovigilance. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp). Genève 2014.
65. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d’étude et de traitement de la douleur. mars 2010 ; volume 11, n°1. 3-21
66. Prescrire Rédaction. Les antalgiques opioïdes dits faibles. Codéine, dihydrocodéine, tramadol: pas moins de risques qu’avec la morphine. *Rev Prescrire* 2015; 35(385): 831-838
67. Cotrel R. Difficultés de prise en charge des douleurs neuropathiques en médecine générale. 2017.
68. Van Hecke O, Austin S, Smith BH, Khan R, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014;155:654–62
69. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Rappel des règles de bon usage des AINS. Juillet 2013.
70. Queneau P, Serrie A, Trèves R, Bontoux D. Les douleurs chroniques en France. Recommandations de l’Académie Nationale de Médecine pour une meilleure prise en charge des malades. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2018, 202, n°7, 1355-1370
71. Beloeil H. Les associations médicamenteuses antalgiques. Congrès National d’Anesthésie et de Réanimation. 2010.
72. EurekaSanté. La douleur chez les personnes âgées. Vidal, Janvier 2020. Disponible sur : <https://eukasante.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur.html?pb=personnes-agees>

Annexes

Annexe 1 : Représentation schématique du système anti-nociceptif descendant (55)



Annexe 2 : Représentation schématique du « gate control » selon Melzack et Wall (1965) (56)



Questionnaire DN4

Un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

MODE D'EMPLOI

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

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

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

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

D'après Bouhassira D et al. Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57

ECHELLE DOLOPLUS

EVALUATION COMPORTEMENTALE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGEÉ

NOM :

Prénom :

DATES

Service :

Observation comportementale

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

COPYRIGHT



Evaluation de la douleur

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

Identification du patient

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



Echelle téléchargée sur le site www.sfetd-douleur.org

Annexe 6 : Stades des maladies rénales chroniques selon les KDIGO (1)

Stades	Description	DFG (ml/min/1,73m ²)	Traitement*
1	Lésions rénales avec DFG normal ou élevé	≥ 90	I-5T : si le patient est un transplanté rénal
2	Lésions rénales avec légère diminution du DFG	60-89	
3	Diminution modérée du DFG	30-59	
4	Diminution sévère du DFG	15-29	
5	Insuffisance rénale terminale	< 15 (ou dialyse)	5D si hémodialysé ou dialysé péritonéal
<p>* Comprendre par traitement:</p> <ul style="list-style-type: none"> – si le patient est transplanté, le stade sera suivi par la lettre T – si le patient est dialysé, le stade sera suivi par la lettre D 			

Annexe 7 : Posologies adaptées en fonction du DFG des différents antalgiques couramment utilisés (1)

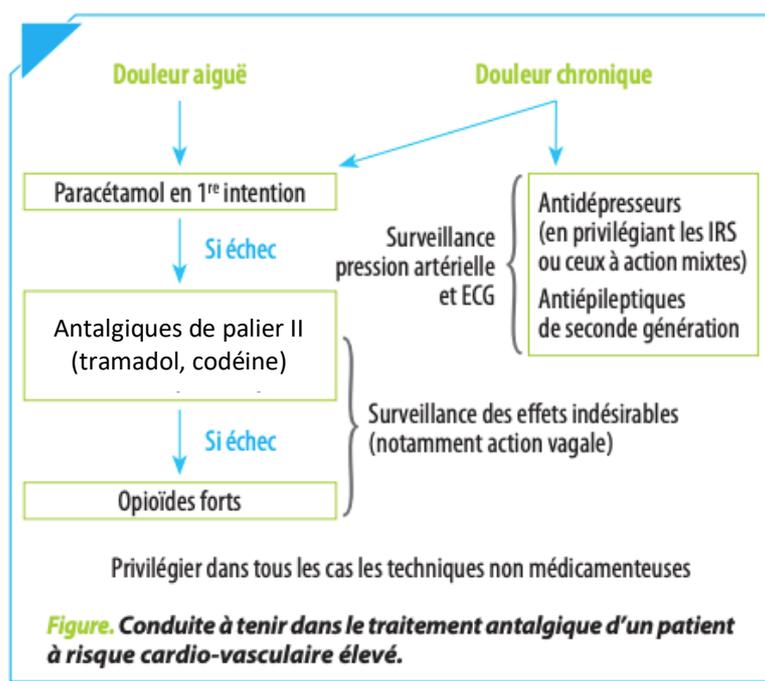
Antalgiques	Dosage usuel	DFG ml/min/1,73m ²		
		< 30	30-60	> 60
Codéine	15-120 mg toutes les 4-6 heures	50%	75%	100%
Tramadol	50-100 mg toutes les 4-6 heures, max. 400 mg/jour	50-100 mg toutes les 12 heures, max. 200 mg/jour		100%
Morphine	5-120 mg toutes les 4-6 heures, max. 1,5 mg/kg/jour	50% en dose unique	75%	100%
Hydromorphone	0,006 mg toutes les 4-6 heures	100%	100%	100%
Oxycodone	2,5-5 mg toutes les 6 heures	50% en dose unique	75%	100%
Méthadone	2,5-10 mg toutes les 6-8 heures	Toutes les 12-24 heures	Toutes les 8-12 heures	100%
Fentanyl	25-50 µg selon le patch	100%	100%	100%
Buprénorphine	0,3 mg toutes les 6-8 heures	100%	100%	100%
Gabapentine	100-1800 mg/jour	max. 300 mg/jour	300 mg 2 x/jour	400 mg 3 x/jour
Venlafaxine	75-375 mg/jour	50% en dose unique	50% en dose unique	75%
Duloxétine	30-60 mg/jour	CI	30 mg/jour	30-60 mg/jour
Prégabaline	75-300 mg/jour	CI	50% de la dose	75%
Amitriptyline	25-125 mg/jour	100%	100%	100%
Lidocaïne 5%	1 patch, 1 application 3 x/jour	1 patch/jour	1 patch 2 x/jour	100%

Annexe 8 : Modifications pharmacocinétiques et/ou implications cliniques en cas d'insuffisance hépatique et adaptation thérapeutique des antalgiques à usage courant (38)

Analgésiques	Métabolisme normal	Modifications en cas d'insuffisance hépatique et/ou implications cliniques	Adaptations thérapeutiques à envisager
Paracétamol	<ul style="list-style-type: none"> • Demi-vie 4 h • Glucuroconjugaison (60%) • Sulfoconjugaison (30%) • Oxydation (5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Demi-vie x2 • Hépatotoxicité directe 	<ul style="list-style-type: none"> • Max 2-3 g par jour
AINS	<ul style="list-style-type: none"> • Glucuroconjugaison • Oxydation 	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité directe • Risque de complications 	<ul style="list-style-type: none"> • Contre-indiqués
Morphine	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilité 20-40% • Demi-vie 2-4 h • Glucuroconjugaison • Oxydation (CYP2D6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilité x2 • Demi-vie x2 	<ul style="list-style-type: none"> • En IV : doubler l'intervalle • En PO : doubler l'intervalle et diminuer les doses
Codéine	<ul style="list-style-type: none"> • Oxydation par CYP3A4 et CYP2D6 (transformation en morphine) 	<ul style="list-style-type: none"> • Transformation en morphine diminuée 	<ul style="list-style-type: none"> • Probablement pas efficace
Tramadol	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilité 68% • Demi-vie 6 h • Oxydation par CYP2B6, 3A4, 2D6 (formation métabolite actif sur récepteurs mu) 	<ul style="list-style-type: none"> • Concentrations x3 • Demi-vie x2 • Risque d'un syndrome sérotoninergique 	<ul style="list-style-type: none"> • Probablement moins efficace • Réduire les doses • Doubler l'intervalle
Oxycodone	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilité 60-87% • Demi-vie 3-4 h • Oxydation (3A4, 2D6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Concentrations x 1,5 à x3 • Demi-vie allongée 	<ul style="list-style-type: none"> • Réduire les doses • Augmenter l'intervalle
Hydromorphone	<ul style="list-style-type: none"> • Demi-vie 2-3 h • Glucuroconjugaison 	<ul style="list-style-type: none"> • Concentrations x4 • Demi-vie inchangée 	<ul style="list-style-type: none"> • En PO : réduire les doses • Augmenter l'intervalle (atteinte hépatique sévère)
Buprénorphine	<ul style="list-style-type: none"> • Glucuroconjugaison • Partiellement oxydation par CYP3A4 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de données 	<ul style="list-style-type: none"> • Réduire les doses? • Surveillance étroite
Fentanyl	<ul style="list-style-type: none"> • Demi-vie (patch) : 17-27 h • Oxydation par CYP3A4 	<ul style="list-style-type: none"> • En IV pas de changement • En patch : augmentation des concentrations 	<ul style="list-style-type: none"> • En IV : pas de modification • En patch : à éviter

Tableau. Principales complications cardio-vasculaires en fonction des différentes classes thérapeutiques d'analgésiques et de co-analgésiques.

Classe pharmaceutique	Complications cardio-vasculaires
Paracétamol	HTA ?
Tramadol	Néant
Codéine	Bradycardie, hypotension (action vagale)
Néfopam	Palpitations, tachycardie (action atropinique) Contre-indiqué dans l'insuffisance coronarienne
Opioides forts	Hypotension, bradycardie (action vagale)
Antidépresseurs tricycliques	Tachycardie, hypotension orthostatique, élargissement de l'espace QT
IRS	Rares cas de troubles du rythme, hypotension orthostatique
Antidépresseurs mixtes	Troubles tensionnels ou de la fréquence cardiaque
Carbamazépine	Bloc auriculo-ventriculaire, variations tensionnelles, risque d'interactions avec AVK
Antiépileptiques de seconde génération (gabapentine, pregabaline, lamotrigine, topiramate)	Cas rares de bloc auriculo-ventriculaire, de variations de la fréquence cardiaque et de variations tensionnelles



Le schéma d'une telle prescription comprend en général l'administration d'une dose continue en forme LP associée à des interdoses LI prises en cas d'accès douloureux.

- Morphine LI

La posologie habituelle à l'initiation de ce type de traitement est de 60 mg par jour, chez l'adulte. Il faut débiter par une phase de titration où on propose au patient 1/6^e de la dose totale toutes les 4 heures (soit 10 mg de morphine LI toutes les 4 heures). Ensuite, si la douleur n'est pas assez contrôlée, une dose supplémentaire peut être proposée en réduisant l'intervalle entre deux prises (soit une dose toutes les deux heures, voire toutes les heures).

Il faut par la suite recalculer la dose totale prise sur 24 heures et la répartir en dose de morphine LP et en dose de morphine LI (dont la posologie sera entre 1/6^{ème} et 1/10^{ème} de la dose quotidienne totale).

Il est important de réévaluer régulièrement les posologies en fonction de la dose quotidienne totale, jusqu'au contrôle de la douleur.

Il n'y a pas de dose maximale de la morphine et sa prise ne sera limitée que par l'apparition des effets secondaires. Afin de les limiter, il est possible de réaliser une rotation des opioïdes, c'est-à-dire de remplacer l'opioïde par un autre à une dose équianalgésique (cf. ci-dessous). Dans les douleurs non cancéreuses, il est tout de même conseillé de ne pas dépasser 100 mg par jour.

- Morphine LP

Dans les situations où les douleurs sont stables, il est possible de débiter d'emblée par une dose quotidienne de 60 mg de morphine LP associée à des interdoses de morphine à LI.

Précautions particulières chez la personne âgée : la posologie initiale sera diminuée de moitié voire du tiers de la dose habituelle. La titration doit être systématique.

Règle d'équianalgésie :

Celle-ci vise à limiter les effets indésirables des traitements opioïdes forts et en améliorer l'efficacité.

- 60 mg de morphine *per os* = 30 mg de morphine SC = 20 mg de morphine IV
- 60 mg de morphine *per os* = 30 mg d'oxycodone *per os* = 15 mg d'oxycodone SC ou IV
- 60 mg de morphine *per os* = 25 µg/h toutes les 72 heures de patch de fentanyl

Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inhibiteur puissant ■ Inhibiteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acide fusidique										erlotinib											natéglidine									
acide valproïque										erythromycine											néfazodone									
amiodarone										ésoméprazole											nelfinavir									
atazanavir										éthinyloestradiol											nifédipine									
boceprevir										étravirine											nilotinib									
bupropion										everolimus											nitrendipine									
cannabidiol										felbamate											norfloxacine									
célécoxib										flécaïnide											oméprazole									
chardon marie (silibinine)										fluconazole											oxcarbazépine									
chloroquine										fluoxétine											paritaprevir									
chlorpromazine										fluvastatine											paroxétine									
ciclosporine										fluoxamine											posaconazole									
cimétidine										géfítinib											prasugrel									
ciprofloxacine										gemfibrozil											prométhazine									
citalopram										gestodène											propafénone									
clarithromycine										grapefruit, orange de Séville										quétiapine										
clobazam										grazoprévir											quinidine									
clomipramine										halopéridol											réglisse									
clopidogrel										imatinib											rilpivirine									
cobisistat										indinavir											rispéridone									
curcuma										irbésartan											ritonavir									
daclatasvir										isoniazide											roxitromycine									
darunavir										itraconazole											saquinavir									
dasabuvir										kétoconazole											sertraline									
dasatinib										lansoprazole											simeprevir									
delavirdine										ledipasvir											sorafénib									
désogestrel										lévomépromazine											sulfaméthoxazole									
diltiazem										lopinavir											terbinafine									
diphénhydramine										losartan											tipranavir (avec ritonavir)									
dipyridamole										luméfántrine											topiramate									
disulfirame										méthadone											triméthoprim									
doxycycline										métoclopramide											velpatasvir									
dronédarone										métronidazole											venlafaxine									
duloxétine										miconazole											vérapamil									
ecstasy										moclobémide											voriconazole									
efavirenz										modafinil																				

Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

■ Inducteur puissant ■ Inducteur modéré

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
bosentan										isoniazide											phénobarbital									
carbamazépine										lansoprazole											phénytoïne									
cyclophosphamide										légumes (chou, brocoli)											primidone									
dexaméthasone										méprobamate											rifabutine									
efavirenz										métamizole											rifampicine									
elvitégravir										millepertuis											ritonavir									
éthanol										modafinil											tabac (goudrons)									
étravirine										névirapine											vinblastine									
felbamate										oméprazole																				
ifosfamide										oxcarbazépine																				

Inhibition

Cytochromes: L'impact dépend de: a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). Exemples: l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La fluoxétine inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la codéine, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine: L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). Exemple: la ciclosporine inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'indinavir, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes: L'impact dépend de: a) importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple: Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'éthinylestradiol, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine: L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). Exemple: la rifampicine induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au rivaroxaban, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

Principe actif		Médicaments	Formes disponibles	Chez la personne âgée
Paracétamol	Seul	Doliprane® Dafalgan® Efferalgan®	Cp, gélule, sachet (500 et 1000 mg)	Max 3 g/j en 3 prises à ↓ en cas d'insuffisance hépatique
	+ codéine	Algisédal® Codoliprane®	Cp, gélule (25-30 mg codéine + 400-500 mg paracétamol)	1 cp, 1 à 3 fois/j
	+ poudre d'opium	Lamaline® Izalgi®	Gélule (15-25 mg opium + 300-500 mg paracétamol)	1 à 2 gélules, 2-3 fois/j Max 6 gélules/j
	+ tramadol	Ixprim® Zaldiar®	Cp (37,5 mg tramadol + 325 mg paracétamol)	1 à 2 cp, 2 fois/j Max 150-200 mg 2 fois/j
Aspirine	Seul	Aspegic®	Sachet (500 et 1000 mg)	Max 2 g/j en 2 à 4 prises
Ibuprofène	Seul	Advil® Spifen®	Cp (200 et 400 mg)	400 mg/prise, toutes les 6 h Max 1200 mg/j
	+ codéine	Antarène codéiné®	Cp (30 mg codéine + 200 mg ibuprofène)	1-2 cp puis 1 cp ttes les 4-6 h Max 6 cp/j
Naproxène	Seul	Apranax®	Cp (275 et 550 mg)	550 mg, 1-2 fois/j
Dihydrocodéine	Seule	Dicodin LP®	Cp (60 mg)	1 cp toutes les 12 h
Tramadol	Seul	Topalgic® Contramal® Orozamudol®	Formes LI Cp, gélule (50 mg)	1 à 2 toutes les 4 à 6 h Max 8 /j
		Topalgic LP® Zamudol®	Formes LP : cp, gélule (50, 100, 150, 200 mg)	50-100 mg toutes les 12 h Max 400 mg/j
Morphine	Seule	Actiskenan® Oramorph®	Gélule LI (5, 10, 20, 30 mg) Gouttes LI (10, 20, 30, 100 mg)	2,5-5 mg 3 à 6 fois/j A adapter
		Skenan® Moscontin®	Gélule LP (10, 30, 60, 100, 200 mg)	1 gélule toutes les 12 h A adapter
Oxycodone	Seule	Oxynorm® Oxynormoro®	Formes LI : cp, gélule (5, 10, 20 mg)	5 mg toutes les 4 - 6 h Peut être ↑
		Oxycontin®	Cp LP (5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80, 120 mg)	10 mg toutes les 12 h Peut être ↑
Tapentadol	Seul	Palexia®	Cp LI (50, 75, 100 mg)	50 mg 2-3 fois/j Max 600 mg/j
			Cp LP (25, 50, 100, 150, 200 mg)	50-100 mg 2 fois/j
Buprénorphine	Seule	Temgesic®	Cp 0,2 mg	0,2 mg 3 fois/j
Fentanyl	Seul	Instanyl®	Spray nasal (50, 100, 200 µg/dose)	1 dose 2-6 fois/j
		Durogesic®	Patch (12, 25, 50, 75 et 100 mcg/h)	1 patch/3 j
Duloxétine	Seule	Cymbalta®	Gélule (30, 60 mg)	60 mg/j
Néfopam	Seul	Acupan®	Ampoule <i>per os</i>	1 sur un sucre 3 fois/j
Gabapentine	Seul	Neurontin®	Gélule (100, 300, 400 mg) Cp (600, 800 mg)	300-900 mg/j en 3 prises Max 3600 mg/j
Prégabaline	Seule	Lyrica®	Gélule (25, 50, 75, 100, 150, 200, 300 mg)	150-600 mg/j en 2- 3 prises à ↑ progressivement
Carbamazépine	Seule	Tégrétol®	Cp LP (200, 400 mg)	100-400 mg/j en 2 prises peut être ↑
Lidocaïne	Seule	Versatis®	Emplâtre (700 mg)	1 à 3 /j à garder 12 h max/j
	+ prilocaine	Emla® Emlapatch®	Patch, gel (25 mg de chaque)	1 patch/10 cm ² Max 50 en 1 fois
Capsaïcine	Seule	Qutenza®	Patch (179 mg)	Max 4 patches/j à laisser 30-60 min en place. A renouveler après 90 j si nécessaire

Patient n°1 : Mme H, 85 ans

Antécédents : cardiopathie ischémique, fibrillation auriculaire, HTA, maladie d'Alzheimer, syndrome dépressif, arthrose, ostéoporose fracturaire, chutes à répétition

Ordonnance à l'entrée	Ordonnance de sortie
	Acide alendronique 70 mg : 1 cp / semaine
Antacalm ®(diclofénac) : 1 emplâtre / jour	
Aricept® 10 mg (donépézil) : 1 cp / jour	
Bisoprolol 1,25 mg : 1 cp matin et soir	Bisoprolol 1,25 mg : 1 cp matin et soir
	Calcidose® 500 mg (calcium) : 2 sachets le matin
Diffu-K® (potassium) : 2 cp le matin	
Eliquis® 5mg (apixaban) : 1 cp matin et soir	Eliquis® 5 mg : 1 cp matin et soir
Escitalopram 10 mg : 1 cp le soir	Escitalopram 10 mg : 1 cp le soir
	Fumafer® 66 mg (fumarate ferreux) : 1 cp matin et soir
Furosémide 40 mg : 1 cp le matin	Furosémide 40 mg : 1 cp le matin
Lamaline ® (poudre d'opium/paracétamol) : 2 cp matin et soir puis Doliprane ® 1000 mg : 1 gélule matin, midi, soir	Doliprane ® 500 mg : 2 cp matin, midi et soir
Lyrica ® 25 mg (prégabaline) : 1 cp matin et soir	
	Movicol® (macrogol) si constipation
Seresta® 10 mg (oxazépam) : 1 cp le soir	Seresta® 10 mg si besoin
ZymaD® 80000 (cholécalférol) : 1 amp/mois	

En gras : antalgiques

Au domicile, devant des chutes à répétition et l'aggravation des troubles neurocognitifs de la patiente, l'infirmière a décidé d'arrêter la Lamaline® avec un retour au paracétamol seul.

Avant l'hospitalisation, les médicaments à risque de chute incluent :

- Médicaments à visée antalgique : Lamaline®, Lyrica®.
- Autres : Aricept® (bradycardie), Seresta® (sommolence, faiblesse musculaire, confusion), bisoprolol (bradycardie, hypotension orthostatique) et furosémide (hypotension orthostatique).

Durant l'hospitalisation est mise en évidence une hypotension orthostatique. L'Aricept®, le Lyrica® et la Lamaline® sont alors arrêtés. On remarque cependant le maintien de plusieurs médicaments à risque de chute, à savoir Seresta®, bisoprolol et furosémide. A noter que l'escitalopram majore le risque hémorragique de l'Eliquis®, risque qu'il faudra surveiller chez ce patient à risque de chute.

On observe que la diminution du risque iatrogène de chute s'est faite au détriment de la prise en charge de la douleur avec un retour au paracétamol seul.

Patient n°2 : Mme B, 93 ans

Antécédents : fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, HTA, thrombose veineuse profonde, PTH bilatérale, PTG gauche, arthrose

Ordonnance à l'entrée	Ordonnance de sortie
Bisoprolol 2,5 mg : 1 cp le matin	Bisoprolol 5 mg : 1 cp le matin
	Cordarone® 200 mg (amiodarone) : 1 cp le matin, 1 jour sur 2
Codoliprane® 500/30 (codéine/paracétamol) : 1 cp matin et soir	
Coversyl® 5 mg (perindopril) : ½ cp le matin	Perindopril 4 mg : 1 cp le matin
Doliprane® 500 mg : 1 cp matin, midi et soir	
Eliquis® 2,5 mg (apixaban) : 1 cp matin et soir	Eliquis® 2,5 mg : 1 cp matin et soir
Furosemide 20 mg : 1 cp le matin	Furosemide 40 mg : 1 cp matin et midi
Movicol® (macrogol) : 2 sachets le matin	Movicol® : 2 sachets le matin
Pantoprazole 20 mg : 1 cp le soir	
Spasmine® (valériane) : 1 cp matin, midi et soir	
Vismed® collyre (hyaluronate de sodium) : 3 gouttes le matin	Vismed® collyre : 3 gouttes le matin
Fortimel® : 1 flacon le matin	Fortimel® : 1 flacon le matin

En gras : antalgiques

Selon le dossier, la patiente ne prenait que du Codoliprane® en raison de l'aggravation de ses douleurs d'arthrose. Sa chute serait d'origine mécanique, sans plus d'information.

Avant l'hospitalisation, on observe un certain nombre de médicaments à risque de chute :

- Médicament à visée antalgique : Codoliprane®
- Autres : bisoprolol, furosémide, Coversyl® (hypotension orthostatique)

Durant l'hospitalisation, on remarque un arrêt total du traitement antalgique ainsi qu'une augmentation du traitement de l'insuffisance cardiaque et l'introduction de Cordarone® devant une décompensation cardiaque globale sur passage en fibrillation auriculaire. Par ailleurs, on note le maintien de médicaments à risque de chute (bisoprolol, furosémide et périndopril).

L'instauration du traitement par Cordarone® expose à un risque majoré de torsade de pointes. En effet, ce risque est accru par l'hypokaliémie (pouvant être provoquée par le furosémide) et la bradycardie (bisoprolol). Elle expose également à un risque d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique car l'amiodarone est un inhibiteur de CYP : il faudra ainsi éviter certains antalgiques comme vu précédemment (codéine, tramadol, oxycodone...).

On note que la diminution du risque de chute est de nouveau faite au détriment de la prise en charge de la douleur avec l'arrêt du traitement antalgique.

Patient n°3 : Mme D, 76 ans

Antécédents : troubles neurocognitifs, syndrome de Cronkhite-Canada (SCC), arthrose, ostéoporose, épilepsie, cholécystectomie, PTH gauche, lombo-cruralgie gauche déficitaire, arthrodèse lombaire, ostéosynthèse, chutes à répétition

Ordonnance à l'entrée	Ordonnance de sortie
Alprazolam 0,25 mg : 1 cp par jour	
Codoliprane® (codéine/paracétamol) si besoin	
Diffu-K® 600 (potassium) : 2 cp le matin	
Doliprane® 500 mg : 1 cp 3 fois par jour	Doliprane® 500 mg si douleurs
Gabapentine 400 mg : 2 cp 3 fois par jour	Gabapentine 400 mg : 1 cp 3 fois / jour
Lopéramide 2 mg si besoin	Lopéramide 2 mg si besoin
Stilnox®10 mg (zolpidem) : 1 cp au coucher	
	Imovane 7,5 mg (zopiclone) : 1 cp au coucher
	Oramorph 20 mg/mL (morphine) si douleur non soulagée par la prise de Doliprane® ou EVA > 7
Uvedose® (vit D) : 1 ampoule tous les 3 mois	Calcidose® vit D3 : 2 sachets le matin
Vitamine B12	Vitamine B12 : 1 tous les 10 jours
Fortimel® : 1 par jour	Fortimel® : 1 par jour

En gras : antalgiques

La gabapentine est prise dans le cadre d'une épilepsie diagnostiquée en 2007 mais est peut-être aussi utilisée dans le cadre de douleurs neuropathiques si on se base sur les différents antécédents de la patiente (arthrose, ostéosynthèse, etc.). A noter que la prise de codéine chez cette patiente peut entraîner un spasme d'Oddi.

Avant hospitalisation, l'ordonnance comporte plusieurs médicaments à risque de chute :

- Médicaments à visée antalgique : Codoliprane®, gabapentine
- Autres : alprazolam (sédation, faiblesse musculaire) et Stilnox® (sommolence)

L'hospitalisation a mis en évidence un test d'hypotension orthostatique négatif. L'origine des chutes de la patiente n'a pas pu être déterminée.

On observe une diminution du risque iatrogène avec l'arrêt du Codoliprane®, des traitements hypnotiques et la diminution de la posologie de la gabapentine (une décompensation épileptique paraissant peu probable selon les neurologues). On remarque toutefois le maintien de plusieurs médicaments à risque de chute : Oramorph®, gabapentine et Imovane®. Ici, le traitement par Lopéramide, malgré la prise d'opioïdes, est expliqué par son SCC pouvant entraîner des diarrhées abondantes.

A noter que la prise d'Oramorph®, au même titre que la codéine, peut entraîner un spasme d'Oddi et donc de fortes douleurs abdominales. Dans ce cas, et si l'on se base sur notre carte conceptuelle en fonction de l'intensité de la douleur, il était possible d'utiliser soit le tramadol (EVA 4-6) soit le néfopam (EVA > 6).

De plus, la patiente gérant seule ses traitements à domicile, on peut également se poser la question de la pertinence de la forme pharmaceutique en gouttes de la morphine, chez une patiente présentant notamment des troubles cognitifs (risque de mésusage et d'intoxication).

Le traitement antalgique se voit donc ici renforcé avec un passage aux opioïdes forts.

Patient n°4 : Mme B, 77 ans

Antécédents : fibrillation auriculaire, hypothyroïdie, HTA, cholécystectomie, cimentoplastie sur hernie discale

Ordonnance à l'entrée	Ordonnance de sortie
Izalgi® (poudre d'opium/paracétamol) : 1 gélule 3 fois / jour	
	Doliprane® 500 mg : 1 cp 3 fois /j
	Skenan® LP 10 mg (morphine) : 2 gélules matin et soir
Actonel® 35 mg (biphosphonate) : 1 cp / semaine	Actonel® 35 mg : 1 cp / semaine
Ideos® 500 mg (calcium, vit D) : 2 par jour	
	Cacit D3 : 2 le matin
ZymaD® 50000 (vit D) : 1 ampoule par mois	ZymaD® 50000 : 1 ampoule par mois
Digoxine® 0,25 mg : 1 cp/j, 6 jours sur 7	
Coumadine® 5 mg : 1 cp /j selon INR	
	Eliquis® 5 mg
Levothyrox® 50 µg : 1 cp le matin	Levothyrox® 50 µg : 1 cp le matin
Perindopril/Indapamide : 1 cp le matin	
	Movicol® (macrogol) : 1 sachet matin et midi
	Fortimel®

En gras : antalgiques

Avant hospitalisation, on peut identifier 2 médicaments à risque de chute : Izalgi® et perindopril/indapamide (hypotension orthostatique).

L'hospitalisation n'a pas mis en évidence d'hypotension orthostatique, mais devant une pression artérielle relativement basse, le traitement perindopril/indapamide est arrêté. L'Eliquis® est préféré à la Coumadine® en raison d'une meilleure balance bénéfique/risque chez cette patiente chuteuse.

Sur le plan antalgique, on remarque l'arrêt de l'Izalgi® et l'introduction de Doliprane® et du Skenan® LP. Devant l'absence de morphine à libération immédiate, on peut se demander s'il y a eu une titration réalisée au cours de l'hospitalisation. De plus, on peut se poser la question de la pertinence de l'association paracétamol et morphine, l'un étant indiqué pour des douleurs avec une EVA < 4 et l'autre pour une EVA > 6.

A noter, comme précédemment, que la morphine peut entraîner un spasme d'Oddi en raison de l'antécédent de cholécystectomie. Afin d'éviter cela, si l'on se base sur notre carte conceptuelle, il est possible d'utiliser soit le tramadol (EVA 4-6), soit le néfopam (EVA > 6). Bien sûr, la question de la tolérance et de la balance bénéfique/risque se pose alors. Ici encore, le traitement antalgique se retrouve renforcé avec un passage aux opioïdes forts.

Patient n°5 : Mme P, 88 ans

Antécédents : ablation de flutter, cancer du sein, AVC ischémique, thyroïdectomie totale, carcinome à cellule de Merckel multi-métastatique

Ordonnance à l'entrée	Ordonnance de sortie
Bisoprolol 2,5 mg : 1 cp le matin	
Eliquis® 2,5 mg (apixaban) : 1 cp matin et soir	
Cordarone® 200 mg (amiodarone) : 1 cp/j ; 5 j/7	
Levothyrox® 100 µg (levothyroxine) : 1 cp 1 jour sur 2	Levothyrox® 100 µg : 1 cp le matin
Levothyrox® 75 µg : 1 cp 1 jour sur 2	
ZymaD® 50000 : 1 ampoule par mois	
Ixprim® (tramadol/paracétamol) : 1 cp 3 fois/ jour	
	Doliprane® 500 mg si besoin
	Oramorph® 20 mg/mL (morphine) : 4 gouttes 3 fois/j
	Skenan® LP 10 mg (morphine) 1 cp matin et soir
Laroxyl® 40 mg/mL (amitriptyline) : 8 gouttes le soir	
	Seresta® 10 mg (oxazepam) : 1 à 2 cp par jour si besoin
	Midazolam 5 mg/mL : 1 ampoule IV si besoin
Forlax® 10 mg (macrogol) : 1 sachet par jour	Movicol® (macrogol) : 1 sachet par jour
	Metoclopramide IV si besoin
Fortimel® : 1 bouteille par jour	

En gras : antalgiques

Avant l'hospitalisation, l'ordonnance comporte plusieurs médicaments à risque de chute avec l'Ixprim®, le bisoprolol (bradycardie), le Laroxyl® (hypotension orthostatique, somnolence) et la Cordarone® (bradycardie). A noter que l'Ixprim® n'est pas l'antalgique le plus indiqué dans ce contexte en raison de la prise concomitante d'amiodarone qui est un inhibiteur de CYP (donc qui limite l'efficacité du tramadol). De même, nous avons vu que les imipraminiques (Laroxyl®) étaient contre-indiqués chez la personne âgée. Si nous nous basons sur notre carte conceptuelle, il était possible d'utiliser l'Izalgi® (EVA 4-6) ou encore la morphine, le tapentadol et le néfopam (EVA > 6).

Durant l'hospitalisation, devant l'importance des douleurs cancéreuses de la patiente, l'Ixprim® est remplacé par Oramorph®, Skenan® LP et Doliprane®. On note un arrêt du bisoprolol et de la Cordarone® pour cause

de bradycardie, de l'Eliquis® devant une thrombopénie majeure et du Laroxyl® en raison d'un risque iatrogène important.

Toutefois, on observe le maintien de médicaments à risque de chutes : Oramorph®, Skenan® LP, midazolam (sommolence, confusion) et Seresta® (sommolence).

Malgré le risque potentiel de chutes ultérieures et en raison du contexte clinique, la balance bénéfico-risque penche vers le soulagement de la patiente et les soins de confort, ce qui explique la prescription de plusieurs opioïdes. Ici encore, on peut toutefois se poser la question de la pertinence du traitement par paracétamol dans ce contexte de douleurs cancéreuses.

Patient n°6 : Mr M, 93 ans

Antécédents : artérite oblitérante des membres inférieurs, stent, cancer de la prostate, anévrisme de l'aorte abdominale, PTH gauche, PTG droite, arthrose lombaire, troubles cognitifs.

Ordonnance à l'entrée	Ordonnance de sortie
Eliquis® 5 mg (apixaban) : 1 cp matin et soir	Eliquis® 5 mg : 1 cp matin et soir
Bisocé® 1,25 mg (bisoprolol) : 1 cp matin et soir	Bisocé® 1,25 mg : 1 cp matin et soir
Esidrex® 25 mg (hydrochlorothiazide) : ½ cp le matin	
Clopidogrel 75 mg : 1 cp le matin	
	Amlodipine 5 mg : 1 cp le matin
	Losartan 50 mg : 1 cp le matin
Doliprane® 1000 mg : 1 cp 3 fois par jour <u>remplacé par</u> Ixprim® (tramadol/paracétamol) 1 cp 4 fois par jour (15 j avant hospit)	Doliprane® 500 mg : 2 cp 3 fois par jour si besoin
Xatral® 2,5 mg (alfuzosine) : 2 cp le soir	
Tanganilpro® 500 mg (acétylleucine) : 2 cp 3 fois / jour	
	Tamsulosine LP 0,4 mg : 1 cp le soir
	Movicol® (macrogol) : 2 sachets matin et midi
	Fortimel® : 1 bouteille 2 fois par jour

En gras : antalgiques

Avant l'hospitalisation, on observe plusieurs médicaments à risque de chutes : Ixprim®, Bisocé® (bradycardie), Esidrex® (hypotension orthostatique) et Xatral® (hypotension). Du fait de l'apparition de vertiges 10 jours avant, le patient a été placé sous Tanganilpro®. Il est légitime de se demander pourquoi l'antalgique n'a pas été modifié à ce moment-là par le médecin généraliste, les symptômes concordant avec la prise du tramadol.

L'hospitalisation a mis en évidence un test d'hypotension orthostatique négatif.

En raison de l'apparition de vertiges sous Ixprim®, on observe un arrêt du traitement et un retour au Doliprane® seul. Le Xatral® est arrêté et remplacé par la tamsulosine, α -bloquant dont l'effet hypotenseur

est moindre en raison de sa forme LP. Il persiste néanmoins plusieurs médicaments à risque de chute : Bisocé®, tamsulosine (hypotension orthostatique), amlodipine (hypotension) et losartan (hypotension orthostatique). On remarque que l'antalgie est de nouveau passée au second plan avec une réduction du traitement antalgique (paracétamol seul).

Patient n°7 : Mr C, 81 ans

Antécédents : cardiopathie hypertensive, fibrillation auriculaire, gonarthrose, HBP

Ordonnance à l'entrée	Ordonnance de sortie
Bisocé® 5 mg (bisoprolol) : 1 cp le matin	Bisocé® 5 mg : 1 cp le matin
Eliquis® 5 mg (apixaban) : 1 cp matin et soir	Eliquis® 5 mg : 1 cp matin et soir
Seroplex® 5 mg (escitalopram) : 1 cp le matin	
	Mirtazapine 15 mg : 1 cp le soir
Lectil® 16 mg (bétahistine) : 1 cp 3 fois / jour	
Ixprim® (tramadol/paracétamol) à 10h et à 16h si douleurs	
Klipal codéiné® (codéine/paracétamol) : 1 cp matin et soir	
Uvedose® : 1 ampoule tous les 3 mois	
Tamsulosine LP 0,4 mg : 1 cp le soir	Tamsulosine LP 0,4 mg : 1 cp le soir
Pantoprazole 20 mg : 1 cp le soir	
Valsartan 40 mg : 1 cp le matin	Valsartan 40 mg : 1 cp le matin
	Cordarone® 200 mg : 1 cp 1 jour sur 2
	Movicol® (macrogol) : 2 sachets le matin

En gras : antalgiques

Avant l'hospitalisation, concernant le traitement antalgique du patient, celui-ci comporte du Klipal codéiné® associé à de l'Ixprim® en cas de douleurs plus intenses, prescription qui peut paraître surprenante (association tramadol/codéine).

On remarque ainsi plusieurs médicaments à risque de chute :

- Médicaments à visée antalgique : Ixprim® et Klipal codéiné®
- Autres : Bisocé® (bradycardie), Seroplex® (somnolence, fatigue, vertiges), tamsulosine (hypotension) et valsartan (vertiges, fatigue, hypotension orthostatique).

Par ailleurs, l'association Seroplex® et tramadol est déconseillée car elle peut entraîner un syndrome sérotoninergique, le Seroplex® étant un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

Durant l'hospitalisation, le bilan étiologique de chute s'est révélé négatif.

On remarque que le traitement antalgique est purement et simplement arrêté sans être remplacé. On observe cependant le maintien de médicaments à risque de chute : Bisocé®, tamsulosine, valsartan et mirtazapine (risque de somnolence important). A noter que le risque hémorragique d'Eliquis® peut être

augmenté par la prise de Seroplex®. Il faudra également faire attention à la Cordarone®, inhibiteur de CYP, dans le cas d'une nouvelle prescription antalgique. La diminution du risque de chute s'est de nouveau faite au détriment du traitement antalgique avec un arrêt de celui-ci.

Patient n°8 : Mme G, 75 ans

Antécédents : HTA, fibrillation auriculaire, hyperuricémie chronique, insuffisance cardiaque, syndrome d'apnée du sommeil, obésité, diabète, hypothyroïdie, PTG bilatérale

Ordonnance à l'entrée	Ordonnance de sortie
Bisoprolol 5 mg : 1 cp matin et soir	Bisoprolol 5 mg : ½ cp le matin
Furosémide 40 mg : 2 cp matin et midi	Furosémide 40 mg : 1,5 cp le matin
Eliquis® 2,5 mg (apixaban) : 1 cp matin et soir	Eliquis® 5 mg : 1 cp matin et soir
Spironolactone 50 mg : 1 cp le soir	
Dafalgan® 500 mg : 2 cp 3 fois par jour	Doliprane® 500 mg : 2 cp 3 fois par jour
Tramadol 50 mg : 1 cp 3 fois par jour	
	Oxycodone LP 5 mg : 1 cp matin et soir
Metformine 1000 mg : 1 cp 3 fois par jour	Metformine 500 mg : 1 cp 3 fois / jour
Novomix® 30 : 34 UI matin, 32 UI le soir	
	Lantus® : 30 UI le matin
	Novorapid® 100 UI/mL si besoin
Levothyrox® 75 µg : 1 cp le matin	Levothyrox® 75 µg : 1 cp le matin
	Colchicine 1 mg : ½ cp par jour
	ZymaD : 1 ampoule par mois
	Delical : 1 par jour

En gras : antalgiques

A l'hospitalisation, on observe un renforcement du traitement antalgique avec la prescription d'oxycodone LP devant un probable manque d'efficacité du tramadol, toutefois sans traitement laxatif associé.

Par ailleurs, la mise en évidence d'une hypoglycémie pouvant être à l'origine de la chute à domicile a entraîné un changement de l'insulinothérapie au profit d'une insuline lente (insuline rapide seulement en cas de besoin). Un traitement par colchicine a été débuté devant une poussée d'arthrite microcristalline.

On note que l'ordonnance de sortie comme celle d'entrée maintient plusieurs médicaments susceptibles d'aggraver le risque de chute notamment bisoprolol (bradycardie, hypotension orthostatique) et furosémide (hypotension orthostatique). On peut s'étonner également de l'absence de traitement hypo-uricémiant dans ce contexte d'hyperuricémie chronique.

A noter que le bisoprolol peut masquer les symptômes cardiaques de l'hypoglycémie (palpitations).

TITRE DE LA THESE : LES ANTALGIQUES CHEZ LE PATIENT AGE EN MEDECINE GENERALE

AUTEUR : ADRIEN CACHIA

RESUME :

La douleur est un motif fréquent de consultation du médecin généraliste par le patient âgé. La prescription d'antalgiques doit prendre en considération, outre le type de douleur, les pathologies et traitements médicamenteux en cours, la fragilité du patient. Aussi, dans le but d'optimiser la prescription des antalgiques en médecine de ville chez le patient âgé, notre travail a consisté à faire le point sur la douleur, les effets du vieillissement et les différents antalgiques (mécanismes d'action, effets secondaires, particularités pharmacocinétiques et classifications). A partir de cette recherche bibliographique, nous avons élaboré des cartes conceptuelles visant à aider le médecin généraliste dans son choix de prescription antalgique chez le patient âgé. Ensuite, au travers d'une étude de cas sur des patients sous opioïdes et hospitalisés pour chute à domicile, nous avons analysé le traitement antalgique avant et après hospitalisation. Les médecins généralistes n'ont pas prescrit d'opioïdes forts mais seulement des opioïdes faibles (toujours associés à du paracétamol) alors que leur risque de dépendance ou de surdosage n'est pas moindre. Le tramadol reste l'opioïde faible le plus prescrit alors que la dihydrocodéine est délaissée. Les médecins hospitaliers ont quant à eux prescrit à la moitié des patients un opioïde fort avec maintien du paracétamol laissant supposer une sous-estimation de la douleur par les médecins généralistes. L'optimisation de la prise en charge de la douleur chez le patient âgé nécessite donc probablement un renforcement des connaissances des molécules antalgiques existantes (cibles pharmacologiques et propriétés pharmacocinétiques).

MOTS-CLES : médecine générale, personne âgée, chute, douleur, nociception, neuropathique, antalgiques, opioïdes, mécanisme d'action, effets secondaires, pharmacologie