

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N°

LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE : DE LA
PHARMACOLOGIE AUX FORMES GALÉNIQUES

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 12 juin 2012

par

Lucile CHARBONNIER

née le 1^{er} mai 1986, à Courcouronnes (91)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur Dominique CHULIA..... Président
Monsieur Jean-Louis DUPUIS, Praticien Hospitalier Juge
Madame Claire DEMIOT, Maître de Conférences Juge
Monsieur Pierre COGNARD, Pharmacien Juge

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N°

LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE : DE LA
PHARMACOLOGIE AUX FORMES GALÉNIQUES

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 12 juin 2012

par

Lucile CHARBONNIER

née le 1^{er} mai 1986, à Courcouronnes (91)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur Dominique CHULIA..... Président
Monsieur Jean-Louis DUPUIS, Praticien Hospitalier Juge
Madame Claire DEMIOT, Maître de Conférences Juge
Monsieur Pierre COGNARD, Pharmacien Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences
2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
ODART Nicole (surnombre à compter du 19.12.11)	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES** :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BATTU Serge

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FAGNERE Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LEGER David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

LIAGRE Bertrand

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

LOTFI Hayat

TOXICOLOGIE

MARION-THORE Sandrine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

MARRE-FOURNIER Françoise

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MILLOT Marion

PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE

POUGET Christelle

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

SIMON Alain

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

TROUILLAS Patrick

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

VIANA Marylène

PHARMACOTECHNIE

VIGNOLES Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

Remerciements

À Madame le Professeur Dominique CHULIA,

Je vous remercie d'avoir accepté de me guider tout au long de ce travail, qui fut certes long, mais très enrichissant. Vos conseils et votre disponibilité m'ont beaucoup aidée. Je vous remercie de présider ce jury.

À Monsieur Jean-Louis DUPUIS,

Je vous remercie de m'avoir accordé une partie de votre temps. Vos explications et vos conseils m'ont été d'une aide précieuse. Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

À Madame Claire DEMIOT,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

À Monsieur Pierre COGNARD,

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre officine, de m'avoir fait confiance et de m'avoir encouragée. Merci pour votre disponibilité, votre bonne humeur, vos enseignements, les madeleines et petits gâteaux Bijoux®. Je ne pourrais jamais oublier mon passage à la Pharmacie de la Mairie, où j'ai tant appris. Je vous remercie de siéger dans ce jury.

Je souhaite également exprimer mes remerciements :

À Papa et Maman (ou Maman et Papa, pas de jaloux) sans qui rien de tout ça n'aurait été possible. Merci de m'avoir soutenue moralement, physiquement et financièrement pendant toutes ces années (au moins 26 déjà !), maintenant à priori, je suis grande (mais quand même si vous pouviez appeler la bibliothécaire de temps en temps...). À Rémy aussi, pour que tu arrêtes de me demander : « eh lulu c'est quand ta thèse », parce que c'est là ! J'espère que pour une fois je vais t'apprendre des trucs ! À Vincent et Andrea parce que vous le valez bien ! À tout le reste de la famille pour leur soutien, leur présence et leur amour !

À Mon Alex, pour tout ! C'est toi qui a la partie la plus difficile : me supporter au quotidien (surtout tout au long de ce travail), mais allez t'aimes bien...

À Audrey, parce que tu peux pas test man, siyouformathèse et siyouforafter, et Mélanie. Merci pour toutes ces années d'amitié, de rire et de stress. À Claire-Marie, Julie, Emilie, Charlotte, Charlotte, Cécile, Margaux, Fanny et toutes les autres, pour ces soirées de détente qui ont agrémenté ces études !

À la Pharmacie de la Mairie, toutes les Agnès, Erika, Sophie et Aline. J'ai appris, rigolé, mangé (et travaillé) avec vous toutes et c'était que du bonheur ! De toute façon, on est liées à vie (en tout cas jusqu'au 31/12/12) par nos tickets de bowling !

À M. Bertrand Courtioux, pour avoir suivi, de près ou de loin, et aidé à la construction de ce jury ! Merci pour vos conseils.

À Nicole, pour le tirage et le thermoreliage en urgence. Merci pour tout et bonnes vacances !

Enfin bien entendu à ma petite Ponyo, ma Miamiaw, ma Catou qui est toujours là pour me reconforter, sauf quand elle dort, quand elle mange, quand elle chasse... Mais elle est si trop mignonne !

Sommaire

1. La douleur et ses conséquences pour le patient
 - 1.1. Définition
 - 1.1.1. Définition de l'*International Association for the Study of Pain*
 - 1.1.2. Les composantes de la douleur
 - 1.1.3. Rôle physiologique de la douleur
 - 1.1.4. Aspect temporel
 - 1.2. Neurophysiologie de la douleur
 - 1.2.1. Nociception
 - 1.2.2. Transmission
 - 1.3. Modulations de la sensation douloureuse
 - 1.3.1. Contrôle endogène
 - 1.3.2. Modifications des messages par la cognition et l'émotion
 - 1.4. Conséquences de la douleur
2. Les particularités physiologiques et pharmacologiques de la personne âgée
 - 2.1. Définitions
 - 2.2. Vieillesse et perception de la douleur
 - 2.3. Modifications pharmacologiques liées à l'âge
 - 2.3.1. Variations biopharmaceutiques et pharmacocinétiques
 - 2.3.2. Variations pharmacodynamiques
 - 2.4. Étiologies de la douleur
 - 2.4.1. Douleur par excès de nociception
 - 2.4.2. Douleur neuropathique
 - 2.4.3. Douleur psychogène

2.5. Évaluation de la douleur en gériatrie

2.5.1. Principes méthodologiques

2.5.2. Auto-évaluation

2.5.3. Cas de la personne âgée non communicante : hétéro-évaluation

2.5.4. Limites des outils

3. Moyens thérapeutiques médicamenteux

3.1. Traitement des douleurs par excès de nociception : antalgiques selon la classification OMS

3.1.1. Palier 1

3.1.2. Paliers 2 et 3 : les antalgiques opioïdes

3.2. Traitement des douleurs neuropathiques

3.3. Traitement des autres types de douleurs : les co-analgésiques

3.4. Recommandations concernant l'utilisation des antalgiques chez la personne âgée

4. Formes d'administration et population âgée

4.1. Voie orale et formes galéniques

4.1.1. Modalités d'absorption par la muqueuse gastro-intestinale

4.1.2. Formes à libération immédiate

4.1.3. Formes à libération modifiée

4.2. Voie transdermique et formes galéniques

4.2.1. Passage à travers la peau

4.2.2. Spécialités disponibles par voie transdermique

4.2.3. Utilisation des formes transdermiques chez la personne âgée

4.3. Voie transmuqueuse et formes galéniques

4.3.1. Organisation de la muqueuse buccale

4.3.2. Voie nasale et formes galéniques

4.3.3. Voie rectale et formes galéniques

4.4. Voie parentérale et formes galéniques

4.4.1. Voies SC/IM/IV

4.4.2. Administration contrôlée par le patient

4.4.3. Voies perimédullaire, péridurale, intrathécale, intraventriculaire

4.5. Synthèse

4.5.1. Utilisation de la voie d'administration la plus simple

4.5.2. Prise en compte de la pharmacologie des molécules administrées

4.5.3. Informer le patient sur les modalités du traitement, ses objectifs et ses limites

Liste des abréviations

ADP : Accès Dououreux Paroxystique
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
ASIC : *Acid-Sensing Ionic Channel*
ATP : Adénosine TriPhosphate
BDNF : *Brain-derived neurotrophic factor*
CCA : Cortex Cingulé Antérieur
CI : Cortex Insulaire
CIDN : Contrôles Inhibiteurs Diffus Nociceptifs
COX : CycloOxygénase
Cp enr : comprimé enrobé
Cp oro : comprimé orodispersible
Cp pell : comprimé pelliculé
Cp : comprimé
CRPG : *Calcitonin Gene Related Peptide*
CYP : Cytochrome P 450
ECPA : Echelle Comportementale de la douleur chez la Personne Agée
EN : Echelle Numérique
ETP : Education Thérapeutique du Patient
EVA : Echelle Visuelle Analogique
EVS : Echelle Verbale Simple
Gél : gélule
HAS : Haute Autorité de Santé
IASP : International Association for Study of Pain
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IM : IntraMusculaire

IMAO : Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase

IMMPACT : *Initiative on Methods, Measurement and Pain Assessment in Clinical Trials*

IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

IV : IntraVeineuse

LI : Libération Immédiate

LP : Libération Prolongée

Lyoc : lyophilisat oral

MMSE : *Mini Mental State Examination*

MPQ : *MacGill Pain Questionary*

NGF : *Nerve Growth Factor*

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

NRM : Noyau Raphé Magnus

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

PCA : *Patient-Controlled Analgesia*

QSDA : Questionnaire de la Douleur de Saint-Antoine

S1 : cortex somatosensoriel primaire

S2 : cortex somatosensoriel secondaire

SC : Sous-Cutanée

SGPA : Substance Grise Péri-Aqueducal

SNC : Système Nerveux Central

Sol buv : solution buvable

Susp buv : suspension buvable

TrkA : Tyrosine kinase A

VR1 : Récepteurs Vanilloïdes 1

Introduction

La douleur est un des premiers signes d'un dysfonctionnement de l'organisme, elle alerte et parfois inquiète, c'est pour cela qu'elle représente 90% des causes de consultation médicale [1]. Selon ses caractéristiques, elle peut permettre d'aboutir à un diagnostic. Certaines parties du mécanisme restent à découvrir mais le phénomène est de mieux en mieux connu ce qui permet de proposer un traitement plus ciblé. Elle pose un problème important notamment chez les personnes âgées, tout d'abord par sa prévalence élevée (la douleur chronique concerne 35 à 40% des sujets de plus de 65 ans) mais également par ses impacts multiples sur le patient (anxiété, dépression, perte d'autonomie...) [2]. Outre la nature et le mécanisme d'action des principes actifs, elle justifie le développement de différentes formes galéniques adaptables à chaque type de douleur mais également à chaque type de patient.

Pour comprendre l'importance de l'aspect galénique dans le traitement de la douleur, il faut dans un premier temps envisager les mécanismes physiologiques de la douleur. Ensuite il est nécessaire d'aborder les modifications à la fois physiologiques et pharmacologiques liées à l'âge. Puis les différentes molécules utilisées dans le traitement seront rappelées afin de comprendre leurs actions antalgiques. Ceci permettra d'évaluer la pertinence de chaque forme vis-à-vis du profil de la personne âgée.

Première partie

La douleur et ses conséquences pour le patient

De tous temps et dans toutes les civilisations, il existe des traces prouvant que l'homme s'est toujours interrogé sur la douleur notamment sur son sens et le moyen de la traiter. Ce phénomène étant alors mal compris, il apparaissait dans certaines cultures, souvent associé au mal, ou rédempteur. Au XIX^{ème} siècle, avec la découverte d'anesthésiques et d'analgésiques comme la morphine, le soulagement de la douleur est plus fréquent. Pourtant, jusqu'à peu, la douleur n'a pas toujours été la priorité de l'équipe soignante, elle n'était vue que comme un symptôme parmi les autres. Depuis les années 1970, de nouvelles structures ont été créées pour une meilleure prise en charge. Les progrès de la médecine et des sciences ont fait que les douleurs apparaissent comme moins acceptables par le patient et son entourage [3].

Dans le même temps, le Ministère de la Santé a entamé un plan de lutte contre la douleur de 1998 à 2000 puis un deuxième programme, entre 2002 et 2005, et un plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur, de 2006 à 2010. Ces programmes visaient principalement :

- à prendre en compte la demande du patient,
- à améliorer la formation des professionnels de santé,
- à développer la lutte contre la douleur dans les structures de santé et les réseaux de soins,
- à prévenir les douleurs liées aux soins en général,
- à améliorer la prise en charge des personnes les plus vulnérables.

Les résultats de ces programmes ont été présentés en mai 2011, ces objectifs ont globalement permis une amélioration de la prise en charge de la douleur notamment dans les établissements de soins [4].

Un quatrième 4^{ème} programme d'actions concernant la douleur est en cours d'élaboration, quatre axes d'actions prioritaires sont en cours d'étude et ont été présentées à l'occasion d'un colloque organisé le 17 octobre 2011 :

- structurer l'offre de soins en ville et entre la ville et l'hôpital,
- améliorer la prise en charge des populations vulnérables ou dyscommunicantes,
- former les professionnels de santé et les sensibiliser aux attentes des citoyens/usagers dans ce domaine,
- valoriser la recherche clinique.

L'objectif est de mettre en place le programme d'actions pour fin mars 2012 [5].

1.1. Définition

La douleur est une sensation complexe, multidimensionnelle et subjective. C'est une expérience négative caractérisée par une intensité et un aspect plus ou moins désagréable. Elle est difficile à décrire mais comprise par tous car c'est un phénomène universel.

1.1.1. Définition de l'*International Association for the Study of Pain*

Selon l'*International Association for the Study of Pain* (IASP), elle est définie comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à un dommage tissulaire réel ou potentiel, ou décrite en ces termes ». Cette définition date de 1979 et reste depuis la définition officielle [6].

La notion de douleur n'est donc pas réduite à des causes lésionnelles démontrées, la plainte du patient suffit à en faire une réalité. Cette définition met l'accent sur ce que sent, ressent, vit et décrit le patient sans préjuger du mécanisme générateur, ni d'une notion de durée. Selon Mc Caffery en 1979, « la douleur est tout ce que le patient décrit comme douloureux et elle est présente chaque fois qu'il le dit » [7][8].

1.1.2. Les composantes de la douleur

La douleur est caractérisée par plusieurs composantes dépendantes les unes des autres. Elles sont principalement physiologiques, psychologiques ou physiques. Elles permettent d'expliquer la complexité de la douleur.

1.1.2.1. Composante sensori-discriminative

Elle correspond à la douleur perçue par l'intermédiaire des mécanismes neurophysiologiques de la nociception. Dès la détection du stimulus, le système nerveux

central va analyser les caractères d'intensité, de qualité (brûlure, décharge, torsion, piqûre...), de localisation, d'étendue et de durée. Elle varie selon l'individu et chez un même individu. L'activation des fibres n'entraîne pas toujours de douleur, il peut y avoir des seuils d'activation ou des mécanismes de blocage. Inversement une douleur peut apparaître sans stimulation notamment par sensibilisation des récepteurs [1][9][10].

1.1.2.2. Composante motivo-affective

Elle concerne le vécu du patient. La nociception n'intervient pas. Elle fait référence au souvenir d'une situation pénible et apporte une connotation désagréable, pénible, agressive ou une difficulté à supporter en fonction de la cause et du contexte de la douleur. Ainsi la maladie et les incertitudes liées à son évolution, les symptômes qui seraient susceptibles d'apparaître vont accentuer la pénibilité. Ce souvenir peut être dû à des douleurs perçues lors de l'enfance, pendant une anesthésie, il n'est pas toujours mémorisé de manière consciente mais il est présent dans les structures de la mémoire (amygdale ou hypothalamus). Ces sensations provoquent une « motivation » à la réaction de défense ou de fuite [1][9].

Il faut noter que cette composante affective peut aboutir à des états anxieux ou dépressifs. Ces symptômes psychiques seront souvent très liés à la douleur et il est important de faire une prise en charge globale sans séparer les deux aspects à savoir la douleur physique d'un côté et morale de l'autre [9].

1.1.2.3. Composante cognitive

Elle correspond à un ensemble de processus mentaux qui vont accompagner et donner son sens à une perception en adaptant les réactions. Ainsi des processus d'attention, d'anticipation ou encore de diversion pourront moduler la sensation douloureuse. Lorsque le patient est attentif à sa douleur ou l'anticipe lors d'un geste médical, il va la ressentir plus fortement que, par exemple, un enfant distrait par un jeu.

Elle tient compte également du vocabulaire du patient et de sa manière de décrire la douleur, de son savoir et de la connotation apportée à la maladie ou la douleur. Elle sera donc différente en fonction du milieu socioculturel. Par exemple une blessure chez un militaire sera mieux tolérée car considérée comme liée au niveau social [9].

1.1.2.4. Composante comportementale

C'est l'ensemble des manifestations, verbales ou non, observables chez la personne qui souffre. On tient compte des plaintes, des mimiques, des postures antalgiques, de la possibilité ou non de maintenir un comportement normal. Il est donc important de questionner le patient sur sa douleur et de constater si les attitudes sont en rapport avec la douleur décrite car celle-ci peut être minimisée par certains patients. L'observation de ces signes est également utile lorsque la personne ne communique pas, en effet elle ne peut pas décrire sa douleur mais elle l'exprime physiquement. Ceci permet au personnel soignant ou à l'entourage de voir que la personne souffre. Cette composante comprend également les réactions végétatives, mesurées par des données biologiques, et reflexes [9].

1.1.3. Rôle physiologique de la douleur

Malgré son aspect à première vue négatif et pénalisant, la douleur a une fonction dans l'organisme. Elle est universelle et essentielle à la survie dans le règne animal car c'est un signal d'alarme. Elle est le principal signe de souffrance d'un organe et apparaît souvent avant d'autres symptômes. Elle pousse le patient à consulter et à se faire soigner. Elle permet parfois de faciliter la guérison comme dans le cas d'un traumatisme, la douleur ressentie empêche de réutiliser trop vite le membre touché. Elle va ensuite diminuer petit à petit pour laisser faire des mouvements avant de retrouver toute la mobilité.

Elle signale également les positions inadaptées du corps par des sensations d'inconfort ou de fourmillements même pendant le sommeil. Ceci est dû à une ischémie au niveau de la partie immobile ou ayant une possibilité de blocage de la circulation sanguine. On ne peut pas rester assis ou couché dans la même position pendant trop longtemps.

Il existe une maladie congénitale entraînant une disparition de la douleur : l'insensibilité congénitale à la douleur. Dans ce cas, les patients ont une insensibilité partielle ou généralisée à la douleur. Ils présenteront des plaies importantes dues à des coups répétés, des fractures, des lésions articulaires, des plaies buccales dues à des morsures lors de la mastication... selon la zone touchée. Parfois ils ne ressentent pas de signal douloureux en cas de lésion interne ou de pathologie et lorsque des symptômes se manifestent, le problème est déjà plus avancé. Ceci montre toute l'utilité de la douleur en dépit de son ressenti négatif [11].

1.1.4. Aspect temporel

C'est une notion fondamentale, il est important de distinguer les douleurs relativement brèves de celles qui durent plus longtemps pour le diagnostic, la caractérisation de la douleur et plus tard les traitements. La classification est artificielle, surtout au niveau des durées retenues, il est important d'évaluer au cas par cas la chronicité d'une douleur [11].

1.1.4.1. Douleur aiguë

On parle de douleur aiguë lorsqu'elle dure moins de trente jours. Elle peut être traumatique ou non. Elle joue un rôle de protection et d'alarme, elle est essentielle à la survie. Sa cause est généralement identifiable. Elle est directement liée à une pathologie et varie selon son évolution. Elle est souvent accompagnée d'anxiété. Elle finit par disparaître avec ou sans traitement après cicatrisation de la zone lésée. Une douleur aiguë non traitée risque d'évoluer vers une douleur chronique.

Elle est protectrice mais le fait de ne pas la traiter peut entraîner une prolongation d'hospitalisation, des complications liées à l'immobilisation ou un retard de la rééducation. L'amélioration est retardée aussi longtemps que la douleur persiste car le patient reste focalisé sur sa douleur et cherche à la soulager. Le patient est moins motivé pour commencer à envisager la guérison. Il n'est pas toujours possible de soulager totalement la douleur, il faudra alors essayer de la ramener à un niveau tolérable pour le patient.

Il est important de distinguer les douleurs aiguës récurrentes. Elles sont proches des douleurs chroniques mais reviennent par épisodes distincts [7][11].

1.1.4.2. Douleur chronique

La douleur chronique dure depuis au moins trois ou six mois selon les auteurs [12][13]. Elle persiste un mois au-delà de la période normale de guérison ou elle est associée à un processus pathologique entraînant des douleurs continues pendant plusieurs mois. Elle peut être d'origine cancéreuse ou non. La douleur chronique non cancéreuse peut être due à une polyarthrite, des lombalgies, des céphalées, des neuropathies périphériques... La cause n'est pas toujours connue, parfois une douleur persiste au niveau d'une lésion guérie depuis longtemps, mais d'autres fois aucune lésion n'est identifiable. La douleur chronique n'est pas toujours une douleur qui persiste, elle peut également être une douleur qui s'est sensibilisée et mémorisée.

La douleur chronique est souvent à l'origine d'une fatigue, d'une insomnie, d'une anorexie, d'un amaigrissement, d'une apathie, de désespoir ou de colère. Ces symptômes associés et le caractère inexorable et inconnu de la douleur chronique pourront donner lieu à un épuisement physique et mental aboutissant souvent à un syndrome dépressif [11][7][8].

1.2. Neurophysiologie de la douleur

Les mécanismes sont de plus en plus étudiés et révélés grâce aux progrès considérables réalisés en neurosciences ces vingt dernières années [9]. Il reste cependant quelques zones d'ombres et des mécanismes flous. L'étude se fait en suivant le cheminement d'un stimulus, c'est-à-dire de la périphérie aux centres supérieurs où l'information est analysée.

La genèse du message nociceptif commence par une stimulation périphérique (mécanique, chimique ou thermique) au niveau des nocicepteurs. Le stimulus se dirige en suivant le premier neurone vers la corne postérieure de la moelle épinière (figure 1). Il y a

alors une première synapse, le deuxième neurone va croiser la moelle épinière et aller vers le thalamus. Ce neurone fait quelques relais au niveau de la région du tronc cérébral. En partant du thalamus, le troisième neurone se termine dans le cortex somatosensoriel et le système limbique où l'information est décryptée. Chaque synapse est un site privilégié pour la modulation et des influences inhibitrices ou excitatrices agissent à ces niveaux [13].

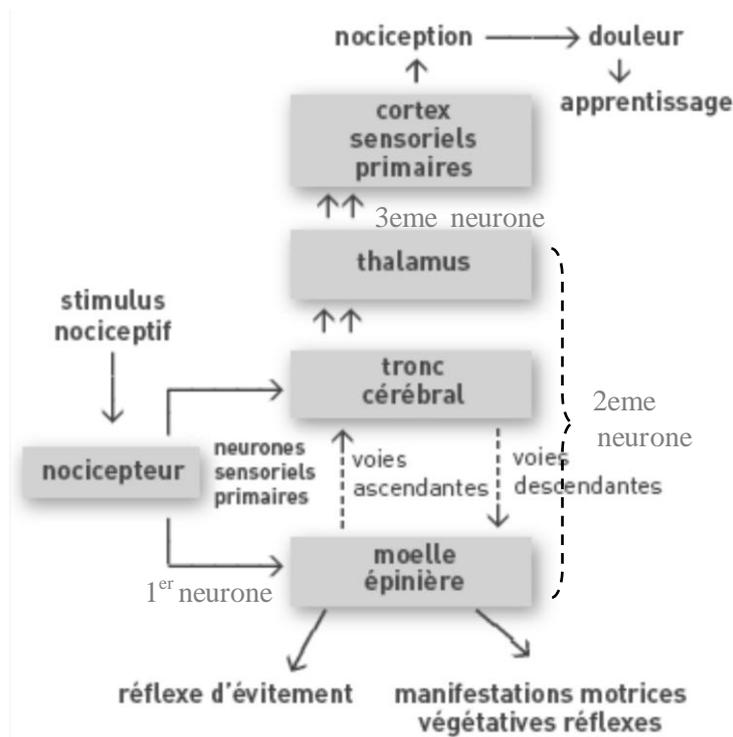


Figure 1 : Schéma général de la nociception, d'après [14]

1.2.1. Nociception

Le terme de nociception a été introduit par Sherrington en 1906, il provient du latin *nocere*, nuire. Il concerne les stimuli capables de nuire à l'intégrité de l'organisme. La nociception est l'ensemble des fonctions de l'organisme qui permettent de détecter, percevoir et de réagir à des stimulations internes et externes potentiellement nocives pour l'organisme. Ces réponses sont soit réflexes (somatiques et végétatives) soit comportementales. Leur but est de supprimer la cause de la nuisance et donc d'en réduire les conséquences [15][11].

1.2.1.1. Récepteurs

1.2.1.1.1. Nocicepteurs

À la différence de ce que l'on observe pour les autres fonctions somesthésiques et dans les autres systèmes sensoriels, on ne peut identifier de récepteurs encapsulés spécialisés dans la détection des stimuli nociceptifs. Les messages sont générés au niveau des terminaisons nerveuses libres amyéliniques. Elles constituent des arborisations dans les tissus cutanés et musculaires, les articulations et les viscères. Ces récepteurs possèdent deux caractéristiques : la capacité de réponse est proportionnelle à l'intensité du stimulus, et le seuil de réponse est plus élevé que celui des autres récepteurs tels que les thermorécepteurs ou les mécanorécepteurs, il faudra donc une stimulation relativement intense pour déclencher un potentiel d'action. L'activation de ces structures se fait par des stimulations thermiques, chimiques, électriques ou mécaniques.

Les nocicepteurs sont très nombreux au niveau de la peau, la détection de la douleur y est accrue et la source de la douleur facilement identifiée. Au niveau des tendons, des articulations et des viscères, les nocicepteurs sont en revanche moins nombreux et la source de la douleur moins bien identifiée. Tous les organes sont équipés de nocicepteurs, la douleur doit être perçue, quelle qu'en soit la source [15].

1.2.1.1.1.1. Au niveau cutané

La peau contient un grand nombre de récepteurs (figure 2). Certains sont bien différenciés sur le plan histologique, on trouve par exemple :

- les corpuscules de Meissner qui captent les faibles pressions cutanées,
- les corpuscules de Ruffini qui captent les vibrations de basses fréquences,
- les disques de Merkel qui captent les mouvements de la peau,
- les récepteurs des follicules pileux qui captent les mouvements du poil,
- les corpuscules de Pacini qui captent les vibrations de haute fréquence.

Ces récepteurs sont reliés aux fibres A β qui transmettent les informations tactiles et proprioceptives.

D'autres récepteurs sont constitués de terminaisons libres amyéliniques, la stimulation sélective de ces fibres déclenche une perception de douleurs. Ces fibres sont de type A δ ou C [15][1].

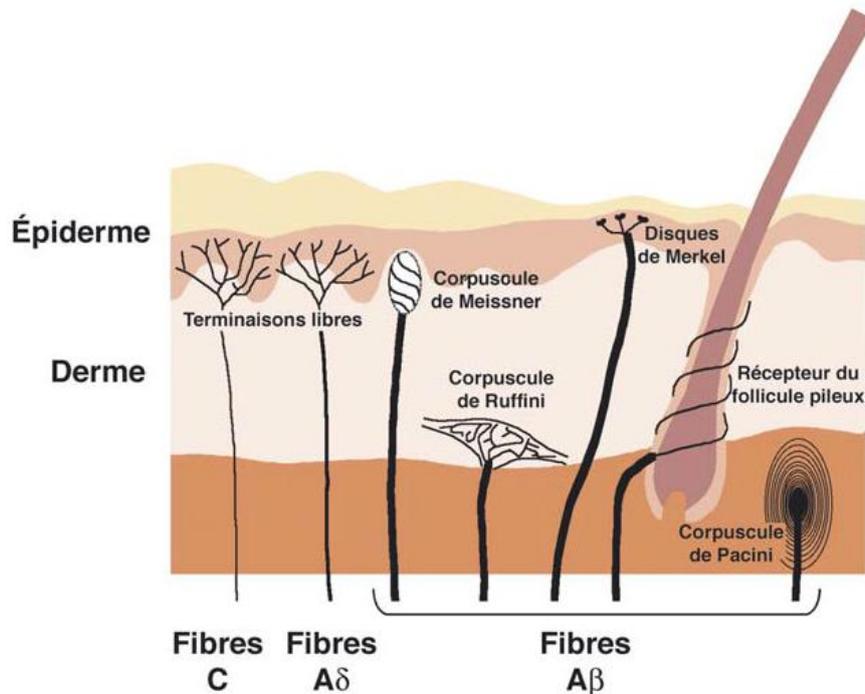


Figure 2 : Les principaux récepteurs cutanés [1]

On définit plusieurs types de nocicepteurs :

- des nocicepteurs unimodaux qui ne sont activés que par des stimulations nociceptives de nature mécanique, on parle de mécanonocicepteurs, ils sont spécifiquement liés aux fibres A δ ;
- des nocicepteurs multimodaux qui sont activés indifféremment par des stimulations nociceptives mécaniques ou thermiques ;
- des nocicepteurs polymodaux qui répondent aux deux modalités précédentes mais également à des stimulations de nature chimique, ils seront activés par des substances libérées lors d'un traumatisme ou d'un processus inflammatoire ;
- des nocicepteurs silencieux qui représentent 10 à 20 % des fibres C, ils ne répondent normalement à aucun stimulus mais sont susceptibles d'être activés par des substances sensibilisantes [15]. Ces récepteurs, une fois activés, pourront intervenir dans les phénomènes d'hyperalgésie ou d'allodynie en augmentant la sensation douloureuse ou en diminuant le

seuil de perception de la douleur. L'hyperalgésie est une réponse exagérée à une stimulation normalement douloureuse. L'allodynie est une douleur produite par une stimulation habituellement non douloureuse [11].

1.2.1.1.1.2. Au niveau musculaire et viscéral

Les muscles, les articulations et les viscères contiennent des récepteurs polymodaux A δ et C répondant aux stimulations mécaniques, thermiques et chimiques mais leur caractère nociceptif n'est pas démontré.

Au niveau des fibres musculaires, la terminologie est différente, on parle de fibres de type I (A α), II (A β), III (A δ) et IV (C). Les fibres III répondent à des substances chimiques mais également aux contractions, aux étirements musculaires et à l'hypoxie. Les fibres IV sont des récepteurs polymodaux donc répondant à des stimuli chimiques, mécaniques ou thermiques [11].

En l'absence de phénomènes inflammatoires modifiant la sensibilité des récepteurs, les viscères semblent insensibles aux stimulations mécaniques ou thermiques, mais la douleur peut y être déclenchée par traction ou distension [15].

Le cerveau est insensible à la douleur, en effet il ne possède pas de nocicepteurs, seules les méninges en sont pourvues [11][1].

1.2.1.1.2. Récepteurs biochimiques

Plusieurs types de récepteurs biochimiques vont activer ou sensibiliser les fibres A δ ou C. Ils se situent sur les fibres au niveau périphérique.

Les récepteurs vanilloïdes VR1 vont sensibiliser certaines fibres C à la chaleur. Ils répondent à la capsaïcine, vanilloïde naturel entrant dans la composition de piments. Ils s'activent sous l'effet d'un stimulus thermique supérieur à 48°C et en présence d'ions H⁺,

mais le froid les met au repos. Le taux d'expression de ce récepteur augmente en cas d'inflammation. Les conditions biochimiques locales sont donc des facteurs déterminants pour la mise en jeu de ce récepteur.

Les récepteurs à la bradykinine B1 et B2 sont activés et sensibilisés par la bradykinine. Les nocicepteurs expriment le type B2, la stimulation de celui-ci entraîne la libération de peptides notamment de substance P et de *calcitonin gene related peptide* (CRPG). Les tissus normaux sont dépourvus de récepteurs B1, ils ne sont synthétisés qu'en cas d'inflammation.

Les récepteurs à l'adénosine triphosphate (ATP) sont classés en deux familles P2X et P2Y. L'ATP interviendrait particulièrement dans les douleurs en relation avec les phénomènes ischémiques ou vasculaires. La quantité nécessaire pour sensibiliser les nocicepteurs doit être élevée, elle diminue en phase d'inflammation.

Les récepteurs à l'acidité ASIC (*acid-sensing ionic channel*) ne sont pas présents sur les nocicepteurs mais ils renforcent l'excitation neuronale en présence d'une acidose (inflammation, lésion tissulaire, exercice intensif...).

Les récepteurs aux neurotrophines TrkA (tyrosine kinase A) sont activés par le NGF (*nerve growth factor*), ceci va entraîner la synthèse puis la libération de neuropeptides ainsi que de BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) qui se lie aux récepteurs TrkB participant ainsi à la sensibilisation centrale [15][16][1].

1.2.1.2. Neuromédiateurs impliqués

Les neuromédiateurs intervenant dans la nociception constituent une alarme secondaire. Au niveau de la zone altérée, des substances algogènes libérées vont donner une information concernant l'état d'endommagement du territoire. Ceci va prolonger l'action des nocicepteurs et les sensibiliser. Ces substances peuvent avoir plusieurs origines : les cellules détruites, l'inflammation entraînée par la lésion et les nocicepteurs eux-mêmes qui peuvent synthétiser des neuromédiateurs (tableau I). On parle de « soupe inflammatoire » [17][1].

Tableau I : Substances chimiques périphériques, d'après [11]

Sources	Substances	Actions
Cellules endommagées	Potassium (K ⁺) Histamine Sérotonine Bradykinine ATP Hydrogène (H ⁺)	Modification de la perméabilité des ions au niveau des canaux membranaires ou diminution du seuil de déclenchement des nocicepteurs
Processus inflammatoire	Prostaglandines Leucotriènes	Activation et sensibilisation des fibres
Nocicepteurs	Substance P CGRP	Vasodilatation, œdème, libération d'histamine

La destruction de cellules va libérer des ions potassium et de l'histamine qui agissent sur les récepteurs polymodaux en les activant. Elle entraîne également la libération de sérotonine et d'ATP qui vont se lier à des récepteurs, ceci aboutit à une dépolarisation de la terminaison libre de la fibre. On retrouve encore de la sérotonine et de l'histamine issues de l'agrégation des thrombocytes et la dégranulation des mastocytes. La libération d'histamine est prurigineuse, puis douloureuse à concentration plus élevée [17][15].

La lésion est à l'origine d'une réaction inflammatoire. Celle-ci fait intervenir de la bradykinine qui, en plus d'être un agent algogène puissant, augmente la perméabilité capillaire et augmente la synthèse d'histamine. D'autres substances sont synthétisées comme des prostaglandines, des leucotriènes et des cytokines pro-inflammatoires, grâce à une forte migration lymphocytaire. Les prostaglandines sont des métabolites de l'acide arachidonique par l'action de la cyclo-oxygénase, et les leucotriènes par l'action de la lipoxygénase. Ces deux types de composés vont induire une hyperalgésie par sensibilisation des nocicepteurs. Les cytokines, vont renforcer l'inflammation et l'entretenir [17][15].

Les nocicepteurs vont eux aussi synthétiser des neuromédiateurs comme la substance P et le peptide associé au gène de la calcitonine. Ils vont activer ou sensibiliser, directement ou indirectement les nocicepteurs. Ce phénomène va être à l'origine d'un recrutement des fibres adjacentes, puis d'une inflammation neurogène liée à l'amplification des mécanismes. La substance P contribue à la vasodilatation locale et à la libération d'histamine [15][17].

1.2.2. Transmission

1.2.2.1. De la périphérie à la moelle épinière : neurone n°1

Les influx provenant des terminaisons nerveuses libres amyéliniques sont véhiculés par des fibres myélinisées ou non qui, rassemblées au sein des nerfs, envoient leurs messages vers la moelle épinière où s'effectue le premier relais.

1.2.2.1.1. Les fibres de conduction de l'influx nerveux

Les afférences sont constituées de trois grands groupes de fibres dont le corps cellulaire se trouve dans les ganglions rachidiens. On distingue les fibres A β , A δ et C, les premières véhiculent les informations tactiles et proprioceptives alors que les deux dernières transmettent les informations nociceptives et thermiques.

Les fibres A β sont de grosses fibres (6 à 12 μm de diamètre) myélinisées, à vitesse de conduction rapide (35 à 75 m/s). Elles transmettent les informations non nociceptives comme le toucher léger mais participent à la modulation de la douleur.

Les fibres A δ ont un calibre plus petit (1 à 5 μm), une conduction relativement rapide (5 à 30 m/s) et véhiculent les informations nociceptives rapides et précises. Elles représentent la majorité des fibres myélinisées. Elles sont responsables du phénomène de première douleur correspondant à une sensation brève et aiguë de piqûre, entraînant un réflexe de retrait.

Les fibres C sont de petites fibres (0,2 à 1,5 μm de diamètre) amyéliniques, de conduction lente (0,5 à 2 m/s). Elles représentent la majorité des fibres des nerfs périphériques. Elles transmettent les informations nociceptives lentes et diffuses. On différencie deux groupes de fibres C : certaines sont peptidergiques et vont synthétiser de la substance P et du CGRP intervenant dans l'inflammation neurogène et la sensibilisation d'autres fibres à la douleur, et d'autres ne sont pas peptidergiques [1][9][11].

La transmission des informations douloureuses selon deux types de fibres va être à l'origine d'un phénomène de première et de seconde douleurs (figure 3). La première douleur

est due à la transmission rapide des fibres $A\delta$, elle apparaît comme une sensation brève et intense semblable à une piqûre, et entraîne un réflexe de retrait. Les informations plus lentes et diffuses des fibres C donnent une sensation de brûlure de localisation plus étendue et moins précise [13].

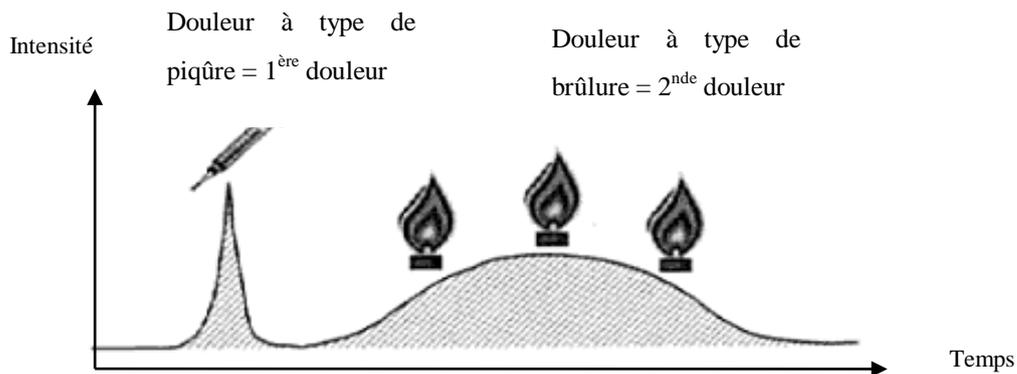


Figure 3 : Première et seconde douleurs, d'après [13]

1.2.2.1.2. Relais médullaire

Les fibres afférentes atteignent la moelle épinière par les racines postérieures. La corne postérieure de la moelle épinière est une importante convergence synaptique, elle sera donc le siège de modulations importantes.

Une coupe de moelle épinière permet de distinguer deux zones : la substance blanche, constituée d'un ensemble d'axones ascendants ou descendants, et la substance grise, constituée des corps cellulaires des neurones et des cellules gliales. La substance grise se divise en dix couches selon l'organisation de Rexed (figure 4). Les couches I à V se situent dans la corne postérieure, les couches VI et VII dans la zone intermédiaire, les couches VIII et IX dans la zone antérieure et la couche X dans la zone péri-épendymaire.

Les fibres $A\beta$ se projettent dans les couches II à V, les fibres $A\delta$ dans les couches I et V et les fibres C se projettent dans les couches I et II lorsqu'elles sont d'origine cutanée et dans des couches plus profondes lorsqu'elles proviennent des viscères [1][11].

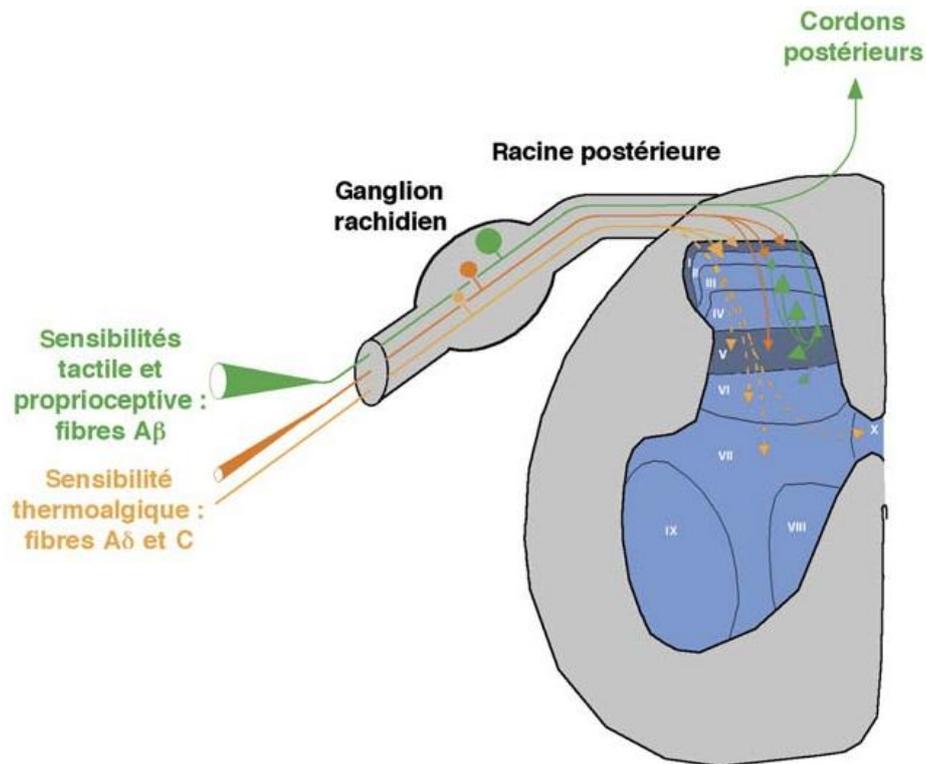


Figure 4 : Projections centrales des fibres périphériques [1]

Deux groupes de substances vont intervenir à ce niveau :

- les acides aminés excitateurs (comme le glutamate) jouent le rôle de neurotransmetteurs,
- des neuropeptides (substance P, CGRP, kinines...) neuromodulateurs modulent les effets des premiers [13].

1.2.2.2. Projections centrales provenant de la moelle épinière : neurone n°2

À la suite de la première synapse, le deuxième neurone croise la ligne médiane au niveau des commissures grises puis monte vers le cerveau par un faisceau extra-lemniscal pour la nociception qui peut être spinothalamique ou spino-réticulo-thalamique. Un faisceau lemniscal responsable des sensations tactiles et proprioceptives, monte vers le cerveau mais croise la ligne médiane plus haut, au niveau bulbaire.

1.2.2.2.1. Types de neurones

À partir d'enregistrements électrophysiologiques, deux types de neurones nociceptifs ont été mis en évidence : les neurones nociceptifs spécifiques et les neurones nociceptifs non spécifiques [18]. Les neurones spécifiques véhiculent des messages à l'origine de douleurs, leur corps cellulaire se situe dans les couches les plus superficielles de la corne dorsale de la moelle épinière. Ils sont stimulés par les fibres A δ seules ou A δ et C. Les neurones non spécifiques transmettent des messages nociceptifs ou tactiles, leur corps cellulaire se situe essentiellement au niveau de la couche V. Les afférences proviennent des fibres A δ , C et A β . Ils sont caractérisés par une réponse graduée à des stimulations d'intensités différentes (figure 5).

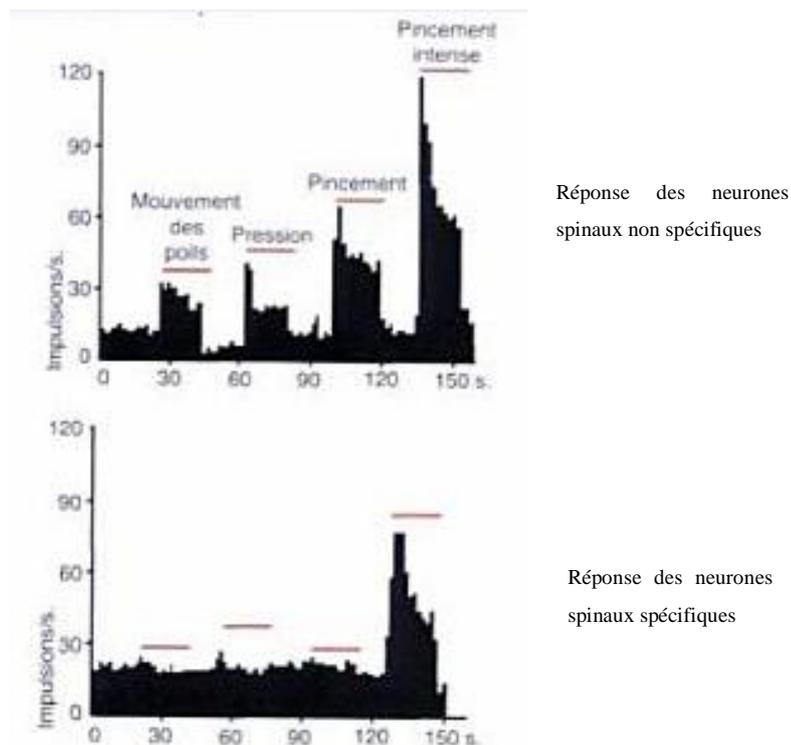


Figure 5 : Réponse des neurones spinaux à différentes stimulations [19]

Les neurones non spécifiques sont aussi appelés neurones à convergence. En plus de l'action des fibres cutanées, ils ont la capacité d'être activés par des stimuli nociceptifs d'origine viscérale et/ou musculaire. Cette propriété est une des explications du phénomène

de douleur projetée dans lequel la douleur en provenance d'un organe profond est ressentie à la surface de la peau et non au niveau de l'organe lui-même. Ainsi la douleur viscérale d'origine cardiaque de l'angor ou de l'infarctus du myocarde peut-être ressentie au niveau médiosternal et irradier dans les mâchoires ou le bras gauche [1][9][13].

1.2.2.2. Principales voies vers le thalamus

Le faisceau spinothalamique provient des neurones des lames I à V de la moelle épinière et il va jusqu'au thalamus médian et latéral, vers les noyaux thalamiques du complexe ventrobasal. Les afférences sont rapides et relativement précises. Cette voie possède donc des qualités nécessaires à la localisation et à la distinction du type de douleur (composante sensori-discriminative) [1][13].

Le faisceau spino-réticulo-thalamique provient des neurones des lames VII et VIII de la moelle épinière, il fait un relais au niveau de la formation réticulée puis va vers le thalamus médian. Cette voie est responsable de perceptions plus tardives car il y a plus de synapses et les afférences sont pour la majorité des fibres C, plus lentes. Cette voie comporte également des projections vers la substance grise péri-aqueducule (SGPA) et vers le noyau raphé magnus (RMN) qui se situent dans le mésencéphale, elles interviennent dans la modulation de la douleur [12][13][1].

Le thalamus est le centre d'intégration de l'information nociceptive, il joue donc un rôle déterminant dans la modulation de la douleur.

1.2.2.3. Du thalamus vers les aires corticales : neurone n°3

À partir du thalamus, des projections vont rejoindre différentes aires corticales. Grâce à des observations anatomiques, cliniques et par imagerie (résonance magnétique nucléaire, tomographie d'émission de positrons) quatre centres cérébraux principaux ont été impliqués : le cortex somatosensoriel primaire (S1), le cortex somatosensoriel secondaire (S2), le cortex cingulé antérieur (CCA) et le cortex insulaire (CI) (figure 6).

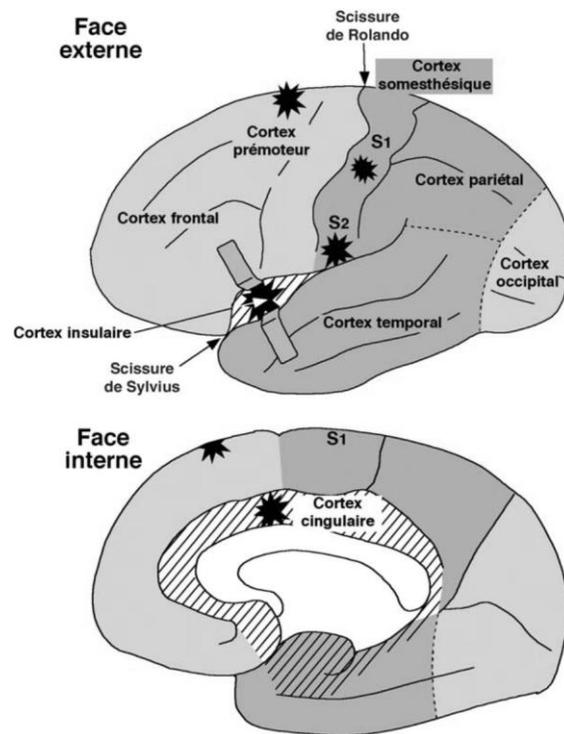


Figure 6 : Localisation des aires corticales impliquées dans la nociception [1]

La voie spinothalamique aboutit au niveau du complexe ventrobasal du thalamus. De là, partent des projections vers les cortex S1 et S2. Ces aires jouent un rôle dans la composante sensori-discriminative de la douleur, c'est-à-dire son ressenti physique, sa localisation, son intensité [13].

D'autres projections partent du thalamus vers le CCA et le CI, ces deux structures appartiennent au système limbique et sont en lien avec l'amygdale, elles vont donc intervenir dans la composante motivo-affective de la douleur et sa mémorisation [13].

1.3. Modulations de la sensation douloureuse

La douleur va être constamment modulée, soit par le système lui-même, soit par l'intervention de facteurs extérieurs comme la cognition ou les émotions.

1.3.1. Contrôle endogène

Le contrôle endogène peut se faire à tous les niveaux, périphérique, spinal ou supraspinal. Il peut être inhibiteur ou excitateur. Il se fait par de nombreux mécanismes faisant intervenir beaucoup de neuromédiateurs. Au niveau périphérique, il se fait par le phénomène d'inflammation neurogène et de récepteurs silencieux vus précédemment.

1.3.1.1. Contrôles au niveau spinal

La moelle épinière est le premier niveau d'intégration de l'information douloureuse, elle comporte de nombreuses synapses et représente un siège important de la modulation du message nociceptif. Elle réalise un véritable filtre où convergent de nombreux mécanismes modulateurs sur l'entrée des afférences nociceptives dans la moelle. On distingue deux mécanismes de contrôle principaux.

*1.3.1.1.1. Théorie de la porte ou *gate control**

Cette théorie a été énoncée en 1965 par Melzack et Wall. Elle repose sur une relation directe entre les fibres du tact et les fibres nociceptives (figure 7). L'activation des fibres afférentes de gros diamètres ($A\alpha$, $A\beta$) des sensations tactiles, augmente l'activité des interneurons inhibiteurs, et ferme la porte en bloquant la transmission de l'information nociceptive. La douleur n'est pas ressentie ou de manière extrêmement brève. Au contraire, l'activation des fibres de petits diamètres ($A\delta$, C) nociceptives inhibe l'activité des interneurons inhibiteurs et ouvre la porte en favorisant la transmission de l'information nociceptive. La douleur est alors ressentie [20].

Ce modèle est à l'origine des techniques de stimulations périphériques analgésiques.

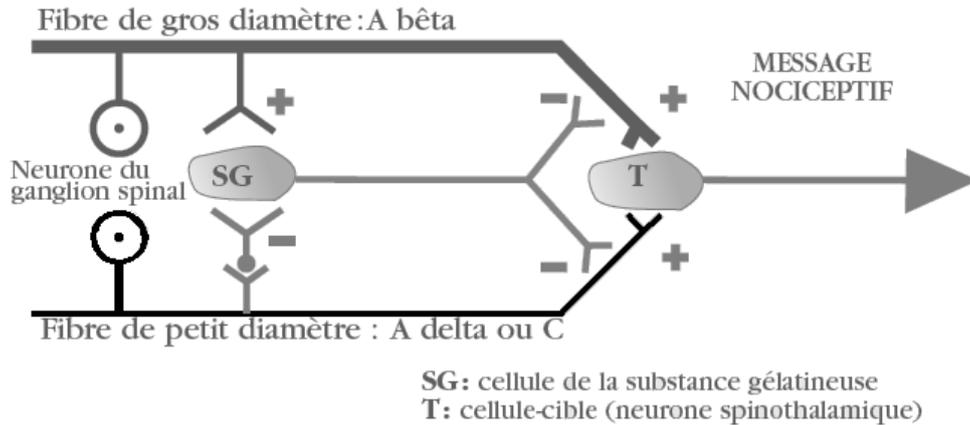


Figure 7 : Schéma de la théorie de la porte [9]

1.3.1.1.2. Théorie des enképhalines

Les enképhalines sont présentes dans la corne antérieure de la moelle épinière. Ce sont des peptides qui, avec les endorphines et les dynorphines, constituent la famille des opioïdes endogènes. Cette théorie a été décrite en 1977 par Jessel et Iversen, les influx véhiculés par les fibres A δ et C libèrent de la substance P dans la fente synaptique, ce qui va exciter le neurone n^o2 de la nociception. Lorsque les enképhalines, libérées par des interneurons, se fixent sur des récepteurs aux opioïdes du neurone n^o1, elles entraînent un blocage de la libération de substance P et donc de la transmission du message douloureux [1].

Ces deux systèmes constituent un centre de modulation de la douleur grâce aux mécanismes complémentaires neuroélectrique de la porte et neurochimique des enképhalines.

1.3.1.2. Contrôles au niveau central

1.3.1.2.1. Contrôles inhibiteurs descendants

Ils agissent à partir de deux structures du tronc cérébral : la SGPA et le RMN. Ces structures sont impliquées comme relais dans les voies vues précédemment. La stimulation des neurones de ces zones entraîne des effets analgésiques par la mise en jeu de voies

descendantes sérotoninergiques exerçant un contrôle inhibiteur sur les neurones nociceptifs non spécifiques de la moelle épinière. Les messages nociceptifs sont ainsi bloqués. La SGPA et le RMN sont impliqués dans une boucle de rétroaction négative spino-bulbo-spinale [20].

Il existe également un système inhibiteur noradrénergique issu du *locus coeruleus*, qui agirait sur des récepteurs α_2 -noradrénergiques présents dans la corne postérieure de la moelle. Ces deux systèmes fonctionnent sensiblement de la même manière [20].

1.3.1.2.2. Contrôles facilitateurs descendants

Ces contrôles sont mis en jeu avec des stimulations des mêmes régions à des intensités beaucoup plus faibles. Ceci entraîne alors des effets facilitateurs proalgiques. L'équilibre de ces deux systèmes concurrents détermine le degré global d'excitabilité du réseau de neurones dans la corne postérieure de la moelle épinière [20].

1.3.1.2.3. Contrôles inhibiteurs diffus

Ils sont également dus à une boucle de rétroaction sérotoninergique. Ils concernent exclusivement les neurones nociceptifs non spécifiques dans l'ensemble de leur population. Ce sont des contrôles inhibiteurs diffus induits par une stimulation nociceptive (CIDN). L'application d'un stimulus nociceptif sur une zone du corps éloignée d'un champ récepteur d'un neurone déclenche un mécanisme d'inhibition sur ce même neurone. Leur caractéristique essentielle est qu'ils peuvent être déclenchés depuis n'importe quel territoire corporel distinct du champ excitateur du neurone (y compris viscéral) à la condition que le stimulus soit nociceptif. Les neurones nociceptifs non spécifiques sont activés en permanence par l'ensemble des stimuli non nociceptifs. Les CIDN pourraient jouer le rôle d'un filtre qui faciliterait l'extraction d'un message nociceptif du « bruit de fond » en l'inhibant. Dans ce cas, les processus de douleurs sont donc dus à une augmentation du contraste entre les deux types d'informations. L'importance du CIDN est proportionnelle à l'intensité du stimulus et à sa durée [13][20].

1.3.2. Modifications des messages par la cognition et l'émotion

Une partie de ces modifications peut être expliquée par la notion de neuromatrices de la douleur. Cette neuromatrice est constituée de neurones connectés entre eux, mais appartenant à des groupes différents. Les connections entre neurones sont génétiquement déterminées mais sont façonnées tout au long de la vie de l'individu. Elles sont donc renforcées ou atténuées par l'activité qui y transite (influx sensoriels, émotionnels ou cognitifs). La relation entre le niveau de la douleur ressentie et l'intensité des stimulations nociceptives est donc modulée positivement ou négativement par des processus non spécifiques à la nociception, mais relevant de systèmes cérébraux impliqués dans les émotions [8].

L'intervention dans les voies de la douleur de structures du système limbique et de l'amygdale, fait intervenir les composantes cognitives et émotionnelles de la douleur. La douleur est associée à une émotion puis mémorisée, elle entrera en compte dans l'intégration des prochaines douleurs. Cette modulation pourra inhiber ou augmenter la perception du message douloureux [20].

1.4. Conséquences de la douleur

La douleur peut avoir de nombreuses conséquences pour le patient. Elles se manifestent différemment en fonction du type de douleur. Ainsi une douleur aiguë est anxiogène, particulièrement si elle est inhabituelle, inconnue ou rappelle des circonstances dramatiques, ou encore si elle est de forte intensité. On observe alors une augmentation de vigilance aux signes d'alerte et une anticipation négative. A l'opposé une douleur habituelle et facilement maîtrisée par des antalgiques est beaucoup moins source d'anxiété [21].

La douleur chronique est plutôt dépressiogène. Elle est souvent à l'origine d'une perte d'autonomie, le patient se déplace moins pour moins souffrir ce qui peut accélérer une perte musculaire, une diminution des capacités physiques, une dénutrition, des escarres... eux-mêmes à l'origine d'une diminution de l'autonomie. Il faut faire attention à l'installation d'un cercle vicieux. Les douleurs peuvent être nocturnes et entraîner des troubles du sommeil. Ces

problèmes vont entretenir un état d'irritabilité nuisible à la communication avec l'entourage du patient. Les patients aux plaintes multiples peuvent être isolés ou rejetés par leur entourage. Cet isolement accroît l'effet de la dépression. Lors du traitement, il faut évaluer et prendre en compte ce retentissement pour faire une prise en charge globale de la douleur et de ses conséquences [22][21].

Certaines conséquences sont positives pour le patient car ses douleurs lui donnent une envie de communiquer, une quête affective vers son entourage mais également un élan de compassion et de solidarité. Ces implications plus positives, vont permettre au patient de parler de sa douleur, de l'extérioriser et parfois de l'oublier en se consacrant à d'autres personnes [21].

Deuxième partie

Les particularités physiologiques et pharmacologiques de la personne âgée

Avec le vieillissement, de nombreux changements surviennent dans l'organisme, certains sont visibles mais de nombreux phénomènes invisibles méritent d'être pris en compte car ils vont modifier la physiologie et la pharmacologie, éléments capitaux pour le devenir des médicaments ainsi que leur action au niveau des récepteurs. La personne âgée est un sujet de plus en plus étudié pour ces particularités, c'est également un âge de la vie plus exposé aux douleurs, il est donc important de rappeler les spécificités du diagnostic et de l'évaluation de la douleur.

2.1. Définitions

Le vieillissement biologique est un phénomène complexe et inévitable. Il est défini comme l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme dès le début de l'existence. Il est la résultante des effets de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. Il s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme, ce qui induit une diminution de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations d'agression (stress, infection, traumatisme...) [23].

Le processus du vieillissement est très hétérogène au sein d'une population mais aussi au sein d'un même organisme. Certaines fonctions se détériorent de façon inévitable alors que d'autres ne subissent que peu de changements significatifs. À un même âge biologique, tous les individus n'ont pas autant d'effets liés au vieillissement. Il est parfois difficile de distinguer ces effets, d'autres en relation avec des pathologies [13].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on considère une personne comme âgée au-delà de 60 ans. Cet âge « limite » dépend du pays, de la culture et de la perception de chacun. Trop souvent la vieillesse se définit encore d'une façon administrative selon l'âge de la retraite par exemple. Considérer alors l'âge comme le déterminant de la santé est très critiquable puisqu'il existe de grandes variabilités interindividuelles et générationnelles. L'âge pris seul en compte est un mauvais reflet des capacités fonctionnelles et des modes de vie de chacun. Chaque individu a sa propre perception de sa vieillesse et de celle des autres [23].

2.2. Vieillesse et perception de la douleur

La douleur est un problème relativement commun au cours du vieillissement. En France, la douleur chronique touche 50 % des personnes âgées vivant à domicile, 49 à 83 % de celles vivant en institution et 80 % des personnes âgées en fin de vie ; 30% des urgences sont des douleurs aiguës. L'avancée en âge s'accompagne souvent de douleurs aiguës récurrentes ou de douleurs chroniques pouvant durer parfois plusieurs années. Il est important de préciser que la douleur n'est pas une conséquence normale du vieillissement puisqu'une pathologie est toujours impliquée dans les manifestations douloureuses, mais l'âge est un facteur prédictif de l'apparition de douleurs chroniques à la suite d'une chirurgie, d'une maladie ou d'une blessure [11].

Des facteurs liés à l'âge comme l'isolement, le retrait de la vie active, le veuvage, la dépendance ou l'hospitalisation peuvent influencer l'expression de la douleur ou sa réponse au traitement.

La modification de la perception de la douleur avec l'âge est un vaste sujet d'études. Les résultats sont parfois discordants mais il semblerait que la densité des nocicepteurs diminue ainsi que les afférences douloureuses et des voies spinothalamiques et corticales. Les seuils de perception de la douleur seraient donc abaissés. Pourtant, on constate une augmentation des douleurs, ainsi sur un mois, au moins 72,4 % d'adultes âgés de plus de 50 ans ont été confrontés à un épisode douloureux. Ceci serait dû au fait que les douleurs changent, les céphalées et migraines diminuent mais les arthralgies et les douleurs rhumatismales augmentent [2].

L'augmentation du seuil de perception de la douleur et le changement diffus de la structure et de la fonction des voies nociceptives périphériques et du système nerveux central pourraient exposer la personne âgée à un risque plus élevé de traumatisme et de maladie non diagnostiqués. De plus, l'efficacité réduite des systèmes analgésiques endogènes, une tolérance diminuée à la douleur, une sensibilisation centrale du système nociceptif, une résolution plus lente de l'hyperalgésie postopératoire ou une sensibilité plus élevée à la douleur pourraient rendre plus difficile la gestion de la douleur chez l'adulte plus âgé, une fois la lésion survenue [24].

2.3. Modifications pharmacologiques liées à l'âge

L'ensemble des paramètres pharmacologiques est modifié au cours du vieillissement, mais à des degrés divers selon les patients (polymorphisme génétique, facteurs environnementaux) et avec des conséquences variables. Ces modifications sont progressives et doivent être plus particulièrement prises en compte à partir de 70 ans. Elles peuvent aussi se majorer au cours de diverses situations pathologiques (dénutrition, déshydratation, insuffisance rénale ou hépatique...). Il est important de connaître ces mécanismes pour adapter les doses ou les formes pharmaceutiques chez la personne âgée et ainsi diminuer certains effets indésirables et améliorer l'activité [25].

2.3.1. Variations biopharmaceutiques et pharmacocinétiques

La pharmacocinétique vise à suivre le devenir d'un médicament ou d'une substance dans l'organisme. Elle comprend quatre grandes étapes : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du médicament.

2.3.1.1. Absorption

L'absorption ou résorption d'un médicament désigne son trajet du site d'administration à la circulation générale. Elle peut être modifiée par de nombreux facteurs. Les principaux mécanismes qui évoluent avec le vieillissement et affectent la résorption digestive sont les suivants :

- le pH gastrique augmente, ceci peut altérer la solubilité ou l'ionisation de certains principes actifs (PA) et donc son absorption ;
- la vidange gastrique est ralentie par diminution de la motilité gastro-intestinale, le temps de transit est donc augmenté ce qui allonge le temps nécessaire à l'obtention des concentrations sanguines maximales, pour les PA résorbables dans l'intestin ;
- le flux sanguin splanchnique et hépatique diminue ce qui réduit l'effet de premier passage hépatique et augmente donc les concentrations plasmatiques. Lors de la prise orale d'un médicament, suivie d'une absorption gastro-intestinale, la substance active est d'abord

transportée par la veine porte vers le foie avant d'atteindre la circulation systémique. Le foie est le site principal de métabolisation de l'organisme, il s'y produit donc des réactions à l'origine de l'effet de premier passage hépatique [26][27][28][25][2].

L'absorption parentérale diminue également pour les voies intramusculaires (IM) et sous-cutanées (SC) car la perfusion diminue. Les modifications de l'absorption au niveau percutané sont encore mal connues, il semblerait que le temps de latence avant d'atteindre la concentration plasmatique maximale soit plus long à cause d'une diminution de la perfusion périphérique. Globalement, ces modifications, ne sont pas celles qui influent le plus sur la biodisponibilité des médicaments. Celle-ci est définie comme la quantité de médicament mise à la disposition des sites d'action et la vitesse de cette mise à disposition [29][13].

2.3.1.2. Distribution

La distribution est l'étape durant laquelle le PA se répartit dans l'organisme par l'intermédiaire de la circulation sanguine. Tout tissu ou organe reçoit une fraction de la dose administrée, proportionnelle au débit de sang qui l'irrigue. La répartition du PA entre le sang et les différents tissus est fonction de leurs gradients de concentration, de leurs capacités respectives de fixation et de la liposolubilité de la molécule [29].

Cette étape va être modifiée principalement par une évolution des masses corporelles. Le vieillissement entraîne une diminution de la masse maigre, une augmentation de la masse adipeuse et une diminution de l'eau corporelle totale (figure 8). Ainsi les agents très liposolubles ont un plus grand volume de distribution à l'équilibre chez le sujet âgé, ce qui tend à abaisser leur concentration plasmatique, à favoriser leur accumulation dans les tissus et à retarder leur élimination. A l'inverse, d'autres agents moins lipophiles ont un volume de distribution diminué, reflété par des concentrations plasmatiques élevées, d'où un risque de surdosage, et une élimination plus rapide [30][26][25][13].

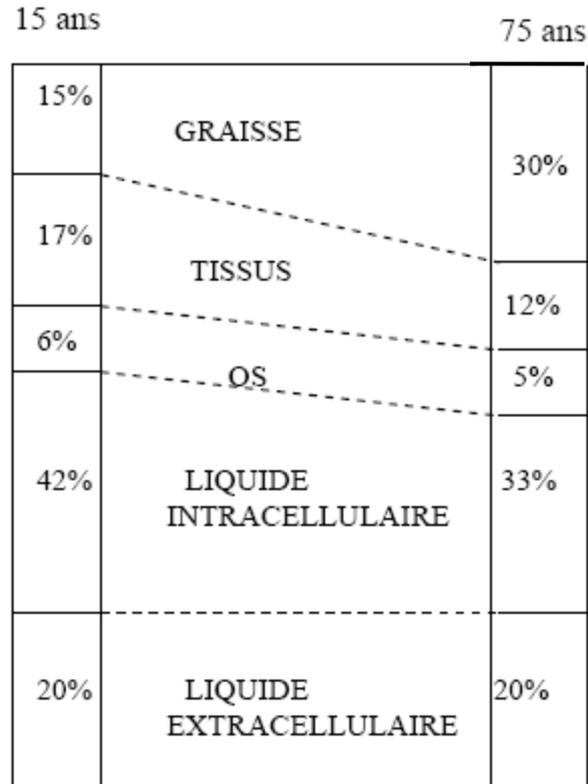


Figure 8 : Répartition des principaux compartiments de l'organisme en fonction de l'âge [27]

Par ailleurs, une hypoalbuminémie de 15 à 20% apparaît avec l'âge. Elle est due à une diminution de la fonction rénale et de la capacité de synthèse des protéines par le foie. Ceci diminue la fixation des molécules actives fortement liés à l'albumine augmentant ainsi leur fraction libre active, et donc potentiellement leur toxicité. Le pourcentage de liaison d'une molécule aux protéines est un facteur déterminant dans l'intensité de son action car la fraction libre est la forme qui se répartit dans les tissus par diffusion passive. La fréquente dénutrition des patients âgés peut accentuer cette hypoalbuminémie, il est donc important de veiller à la bonne nutrition des patients [30][25][13].

2.3.1.3. Métabolisme

Le métabolisme des médicaments a pour but de transformer les molécules pour permettre leur élimination. Il est constitué de réactions de phase I comprenant des réactions

d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse, et de réactions de phase II, essentiellement des conjugaisons pour rendre la molécule hydrosoluble. Il est souvent difficile de prévoir précisément le retentissement des modifications des fonctions hépatiques au cours du vieillissement sur le métabolisme des médicaments. La masse hépatique, le débit sanguin hépatique et le pouvoir métabolique diminuent avec l'âge. L'activité des voies enzymatiques de phase I peut être diminuée chez le sujet âgé, particulièrement les réactions d'oxydation, en raison de la diminution de l'activité des enzymes microsomiales et notamment du cytochrome P450. Les voies métaboliques de phase II ne sont généralement pas modifiées. Il est donc important de tenir compte des potentiels inhibiteurs ou inducteurs des médicaments [25][13][30].

Une diminution globale de l'intensité du métabolisme peut avoir une conséquence directe sur la biodisponibilité d'un médicament ayant un effet de premier passage hépatique important. Ainsi si le métabolisme est saturé, la biodisponibilité augmente, et des phénomènes de toxicité peuvent apparaître en raison d'une plus grande concentration circulante en principe actif (PA) [30].

2.3.1.4. Élimination

L'élimination se fait principalement par deux organes : le foie et les reins. Lorsqu'elle se fait par le foie, le PA ou ses métabolites sont excrétés par la bile, lorsqu'elle se fait par le rein, ils se retrouvent dans les urines. La diminution progressive du flux sanguin rénal, de la sécrétion et de la réabsorption tubulaire, et surtout de la filtration glomérulaire entraînent une accumulation des molécules à élimination rénale par augmentation de la demi-vie et diminution de la clairance plasmatique du PA. En effet, quand la fonction rénale est diminuée, l'élimination des métabolites est entravée et leur accumulation peut conduire à des effets toxiques. Cette étape est la plus affectée par le vieillissement [26][25][13].

L'ensemble des modifications pharmacocinétiques tend à allonger la demi-vie et à augmenter les concentrations plasmatiques de nombreux PA. Il est donc souvent nécessaire de diminuer la posologie ou d'espacer les rythmes d'administration, plus particulièrement pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, et on préfère utiliser des molécules à demi-vie

courte. Lorsque l'effet attendu du médicament n'est pas requis de façon urgente, il est plus prudent de débiter le traitement à faible posologie puis d'augmenter les doses progressivement [25].

2.3.2. Variations pharmacodynamiques

Ces variations vont modifier la réponse et/ou les récepteurs de certaines substances. Les patients âgés étant à la fois plus fragiles et plus touchés par les interactions médicamenteuses, il est important de connaître les modifications susceptibles d'augmenter la sensibilité du patient à certains traitements.

2.3.2.1. Altération des systèmes de régulation

Le vieillissement des organes s'accompagne d'une moindre efficacité de certains récepteurs ou systèmes de régulation. Ces altérations pharmacodynamiques peuvent dans certains cas n'avoir aucune manifestation clinique, ou au contraire entraîner un effet indésirable ou une inefficacité thérapeutique. Ainsi :

- dans le système cardiovasculaire, la réponse hypotensive aux antihypertenseurs est majorée ;
- la réponse bronchodilatatrice à la théophylline et aux bêtamimétiques (à l'exception des bronchodilatateurs inhalés) est diminuée ;
- les hypothermies sont plus importantes et plus fréquentes sous phénothiazines, benzodiazépines, opioïdes et antidépresseurs tricycliques ;
- l'altération de la tolérance glucidique est expliquée par une résistance majorée à l'insuline ;
- la sensibilité du système nerveux central aux benzodiazépines, au métoclopramide, à l'hydroxyzine est augmentée et contribue à majorer le risque de syndrome confusionnel [26][27][25][13].

2.3.2.2. Altération des récepteurs ou voies de signalisation

Le vieillissement entraîne également une modification de la sensibilité à de nombreux médicaments par altérations de la liaison PA-récepteur, ou par modifications concernant l'action de l'effecteur au niveau post-récepteur. Par exemple, la sensibilité aux morphiniques est augmentée : les opioïdes ont une concentration maximale plus importante et une durée de soulagement plus longue. Ceci conduit à recommander une diminution des doses par rapport à l'adulte jeune. De nombreux facteurs peuvent entrer en jeu, comme une plus grande affinité pour les récepteurs, une diminution des neurotransmetteurs ou l'altération des mouvements du calcium, impliqué dans la libération des neurotransmetteurs [26][27][25].

Tous ces changements tendent à évaluer l'intérêt d'une adaptation posologique chez la personne âgée en fonction de la molécule. Il n'existe cependant pas de recettes applicables à tous, car les personnes âgées constituent une population extrêmement hétérogène qui demande plus qu'aucune autre une thérapeutique individualisée.

2.4. Étiologies de la douleur

Il est important de connaître le mécanisme générateur de la douleur pour pouvoir la traiter efficacement. La physiopathologie n'est pas encore parfaitement comprise mais on distingue trois grands types de mécanismes ; l'évaluation et les décisions thérapeutiques diffèrent selon le type de douleur.

2.4.1. Douleur par excès de nociception

L'excès de stimulation nociceptive est à l'origine de la majorité des douleurs aiguës. En ce qui concerne les douleurs chroniques, on les retrouve dans des pathologies lésionnelles comme les pathologies rhumatismales chroniques et les cancers [10][11].

2.4.1.1. Douleur inflammatoire

Lorsque le stimulus provoque une lésion, il déclenche une réponse inflammatoire. Cette réaction joue un rôle protecteur de la région lésée et participe à la guérison de la blessure. L'inflammation est algésiogène et la douleur peut devenir spontanée, le seuil de la douleur est diminué et la douleur peut se prolonger au-delà du stimulus. Cette hypersensibilité s'étend autour de la région lésée. Les douleurs inflammatoires sont présentes par exemple dans l'arthrose [11].

2.4.1.2. Douleur mécanique

Elles sont plutôt claires, parfois pulsatiles et très bien localisées. Elles touchent principalement la peau et les muscles. Ces douleurs peuvent provenir de lacérations, fractures ou blessures. Les douleurs post-opératoires font également partie de ce groupe. En effet, l'incision chirurgicale est à l'origine de la section de fibres nerveuses et de contractures musculaires réflexes. La douleur est prévisible et transitoire, elle est maximale au bout de 24 à 48 heures puis décroît, elle dure environ 2 à 4 jours. Elle dépend principalement du site opératoire, de la durée de l'opération, de l'anxiété et de la personnalité du patient [31][2][11].

2.4.1.3. Douleur particulières

Les douleurs viscérales sont sourdes, diffuses et difficiles à localiser. Elles sont liées à une distension des viscères dans la plupart des cas. Les viscères pleins (foie, pancréas, rate) sont plutôt insensibles, sauf lorsque leur capsule est distendue, ou qu'il existe une inflammation parenchymateuse. Les douleurs provenant des viscères creux (tube digestif, vésicule biliaire, arbre urinaire, mais aussi arbre trachéo-bronchique) peuvent être essentiellement déclenchées par traction, ischémie, distension ou inflammation, comme lors des coliques hépatiques ou néphrétiques [31].

Les douleurs associées aux cancers sont spécifiques et vont associer des douleurs par excès de nociception, neuropathiques et psychogènes. Elles seront liées à l'évolution du

cancer, aux traitements et gestes à visée diagnostique ou thérapeutique, aux soins (pansements, toilette,...) ou à l'altération de l'état général du patient. Elles doivent donc être prises en charge séparément avec un traitement adapté à chaque type de douleur [22].

L'accès douloureux paroxystique (ADP) est une douleur particulière du cancer. Il correspond à une exacerbation passagère de la douleur à un niveau d'intensité modéré à sévère qui dure quelques secondes à quelques heures et qui survient sur une douleur chronique de fond contrôlée par un traitement de fond. Les ADP sont d'installation rapide, entre 3 et 5 minutes et leur durée médiane est voisine de 30 minutes, variant de 15 minutes à 1h ou 1h30. À l'heure actuelle, les ADP sont essentiellement décrits et étudiés dans le cancer, mais il n'est pas exclu que les patients présentant d'autres maladies (ostéo-articulaires par exemple) en souffrent également [32][33].

2.4.2. Douleur neuropathique

Les douleurs neuropathiques, ou neurogènes, sont ressenties en l'absence de tout stimulus nociceptif ou en présence d'un stimulus normalement indolore. Elles sont définies par l'IASP comme « une douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux » [6]. Ce sont habituellement des douleurs chroniques mais elles peuvent être de type aigu dans certaines neuropathies périphériques ou dans les poussées de sclérose en plaques. Elles résultent de lésions des nerfs périphériques ou du système nerveux central, le plus souvent à la suite d'un accident vasculaire cérébral mais aussi d'une sclérose en plaques, d'une syringomyélie, d'un zona... Ce sont des douleurs spontanées continues (sensation permanente de brûlure, de torsion, de dilacération) ou paroxystiques (sensation de décharges électriques), de douleurs dans une région par ailleurs insensible, de douleurs dans un membre fantôme après désafférentation (amputation d'un membre), des paresthésies (fourmillements, picotements, engourdissements,...) et des dysesthésies (sensations très désagréables non douloureuses) [34][10][11].

2.4.3. Douleur psychogène

On classe ensemble les douleurs idiopathiques et psychogènes. Elles sont évoquées lorsque la douleur est chronique et sans cause apparente. La connotation affective peut attirer l'attention des soignants notamment les termes employés par le patient pour décrire sa douleur, le caractère atypique de la sémiologie, l'importance des signes d'accompagnement, et l'existence d'un contexte particulier de conflit ou de deuil. La dépression et l'hypochondrie sont les causes les plus fréquentes de douleurs psychogènes chez la personne âgée [22][10].

Chez la personne âgée, la douleur sera souvent mixte, c'est-à-dire incluant des mécanismes différents. Il faudra donc une prise en charge médicamenteuse adaptée, sans occulter l'aspect psychologique.

2.5. Évaluation de la douleur en gériatrie

La douleur chez la personne âgée est souvent sous-estimée du fait des difficultés de certains patients à s'exprimer (troubles du langage, troubles sensoriels ou cognitifs) et de certains préjugés : banalisation (« la douleur fait partie du vieillissement normal »), peur (hospitalisation, perte d'autonomie, diagnostics, traitements...), provenant de l'entourage ou des patients eux-mêmes [11].

2.5.1. Principes méthodologiques

L'évaluation de la douleur s'appuie sur deux grands principes :

- le patient est l'autorité compétente pour mesurer sa douleur,
- il faut évaluer la douleur mais également son impact sur la vie du patient

[13][11].

Seul le patient peut évaluer sa douleur, la meilleure méthode de mesure est l'auto-évaluation. Cette mesure n'est pas parfaite mais elle est inévitable car la douleur est ressentie

par le patient et interprétée à travers son vécu personnel. Elle sera couplée à des questionnaires précis pour être fiable et reproductible [11][13].

La douleur entraîne des conséquences dans la vie du patient. Pour les mesurer, il faut utiliser des échelles multidimensionnelles. Il faut prendre en compte l'impact physique sur les activités quotidiennes, les limitations fonctionnelles et la composante affective qui accompagne la douleur. Plusieurs experts du domaine de la douleur se sont réunis dans le cadre des travaux du groupe *initiative on methods, measurement and pain assessment in clinical trials* (IMMPACT). Leur but était de déterminer les différents aspects qui devraient être utilisés dans les études cliniques, principalement pharmacologiques. Ces recommandations concernent les études cliniques sur l'analgésie dans les douleurs chroniques, mais elles s'appliquent à la pratique clinique. Ceci a permis de faire ressortir six aspects majeurs qui devraient être mesurés chez les patients qui souffrent de douleurs chroniques :

- l'intensité de la douleur,
- la capacité physique,
- la composante psychologique,
- l'appréciation globale du traitement et la satisfaction du patient,
- les symptômes et les effets secondaires,
- les caractéristiques du recrutement des patients et l'observance du traitement.

La mesure de la douleur permet de diagnostiquer la cause de la douleur, mais aussi de suivre son évolution au cours de la journée, de surveiller la qualité de la prise en charge antalgique, et de communiquer entre soignants pour suivre la douleur chez un même patient [35][13][11].

Les outils d'évaluation de la douleur sont validés par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) dans les recommandations publiées en 1999 chez l'adulte douloureux chronique [36] et celles de 2000 pour les patients âgés ayant des troubles de la communication verbale [37], c'est-à-dire incapables d'utiliser les outils d'auto-évaluation.

2.5.2. Auto-évaluation

Selon l'ANAES, l'auto-évaluation est la méthode à préférer, lorsque le patient est capable de l'utiliser, puisqu'il est le mieux placé pour décrire et évaluer sa douleur. Cette technique utilise des échelles de mesure de la douleur, visuelles ou descriptives, des schémas topographiques et des questionnaires [37].

2.5.2.1. Échelles d'intensité

Plusieurs échelles ont été développées pour évaluer la douleur, elles ont des caractéristiques différentes qui les rendent plus utiles dans certaines conditions cliniques. Le patient doit utiliser une seule échelle. Il est souhaitable d'utiliser de préférence l'échelle visuelle analogique (EVA). Elle doit être bien expliquée au patient et il faut s'assurer de sa bonne compréhension avant de lui demander de l'utiliser. En cas de difficulté de compréhension de l'EVA on proposera successivement l'échelle numérique (EN), ou l'échelle verbale simple (EVS). Elles aident à identifier les malades nécessitant un traitement de la douleur (score ≥ 3 à l'EVA ou l'EN) [24][11][36].

Il est important de bien expliquer le sens des mots ou expressions présents sur l'échelle pour aider le patient à bien situer sa douleur, ne pas hésiter à passer du temps avec lui, et lui rappeler qu'il n'y a pas de mauvaise réponse [11].

2.5.2.1.1. Échelle visuelle analogique

Elle se présente généralement sous la forme d'une ligne horizontale orientée de gauche à droite, ou d'un triangle rouge (EVA colorimétrique), de 100 mm de long. Il existe une forme avec règle ou une forme papier, le patient indique l'intensité de sa douleur en déplaçant un marqueur le long de la règle, ou en traçant un trait sur la ligne. Elle ne comporte aucun mot à part aux extrémités : « pas de douleur » et « douleur maximale imaginable » (figure 9). L'intensité de la douleur est mesurée par la distance entre la position du trait et l'extrémité de gauche. On demande au patient d'évaluer successivement la douleur au moment présent, la

douleur au cours des huit derniers jours, et la douleur maximale ressentie au cours des huit derniers jours [36].

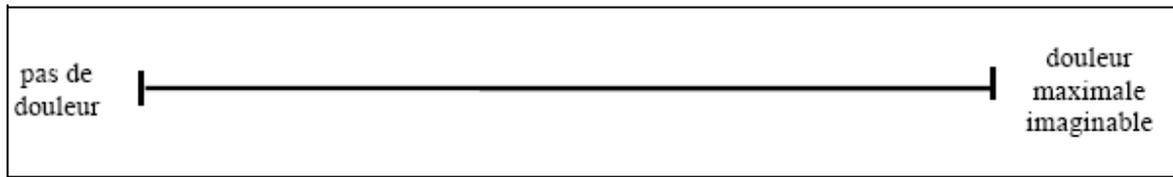


Figure 9 : Échelle visuelle analogique [36]

2.5.2.1.2. Échelle numérique

Les échelles numériques sont graduées de 0 à 10 ou de 0 à 100. À gauche, 0 correspond à l'absence de douleur et à droite, 10 ou 100 correspond à la douleur maximale imaginable (figure 10). On demande également au patient d'évaluer successivement la douleur au moment présent, la douleur au cours des huit derniers jours, et la douleur maximale ressentie au cours des huit derniers jours [36].

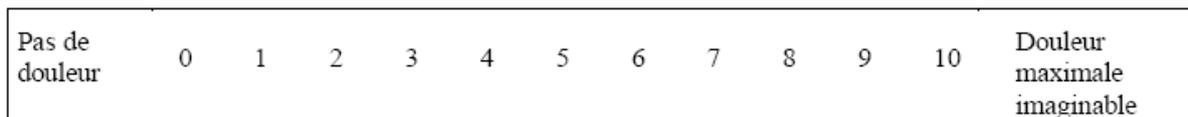


Figure 10 : Échelle numérique [36]

2.5.2.1.3. Échelle verbale simple

Dans ce type d'échelle, le patient choisit, le mot qui convient le mieux à l'intensité de la douleur parmi plusieurs adjectifs (tableau II). La mesure se limite généralement à cinq ou six niveaux. À chaque adjectif correspond un score d'intensité de la douleur, généralement de 0 à 4 ou 5 [36].

Tableau II : Échelle verbale simple [36]

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

2.5.2.1.4. Échelle de visages

Le patient a à sa disposition une variété d'images représentant des visages du moins douloureux au plus douloureux (figure 11). Il évalue sa douleur en choisissant le visage qui correspond le plus à l'expression de sa douleur. Cette échelle est utilisée notamment en pédiatrie chez l'enfant à partir de 4 ans, ainsi que chez la personne âgée qui présente des troubles cognitifs [24].

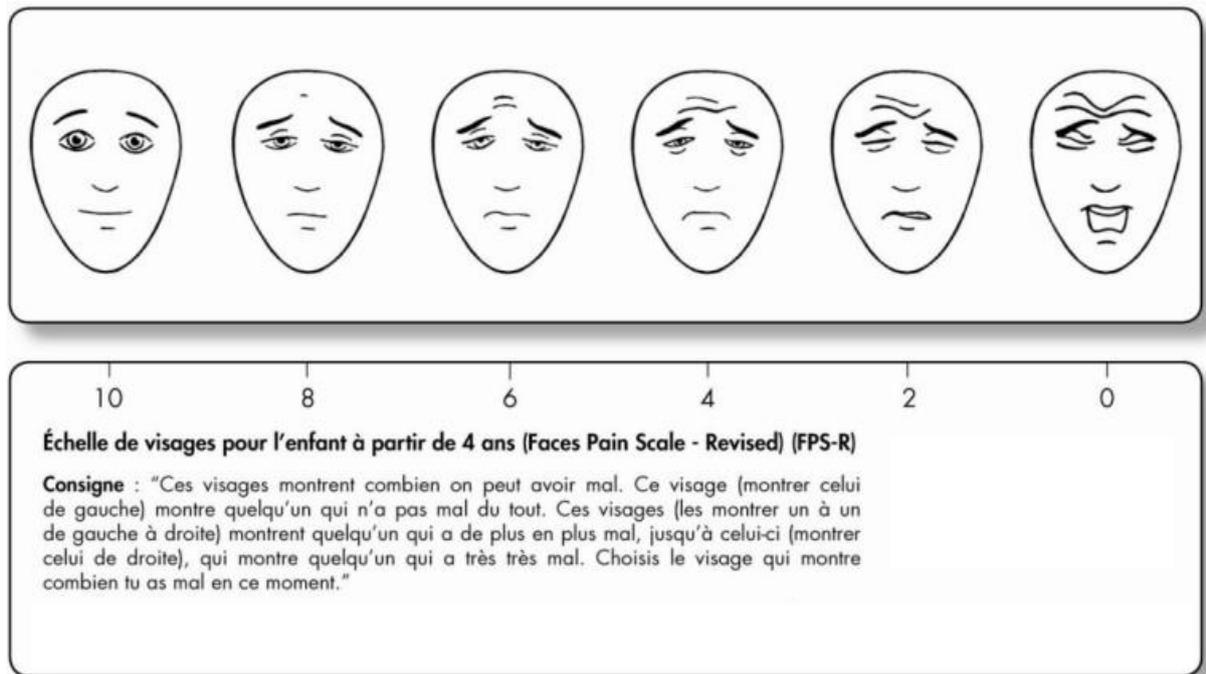


Figure 11 : Échelle de visage [11]

L'EVA, l'EN, l'EVS et l'échelle des visages ont été validées en gériatrie chez les patients aux fonctions cognitives intactes ou ayant des troubles cognitifs modérés, c'est-à-dire avec un *mini mental state examination* >18 (MMSE) [24].

L'EVA ne semble pas être l'échelle de choix pour une utilisation chez un sujet âgé. Une amélioration peut être apportée par une présentation verticale et par l'échelle EVA colorimétrique. L'EN est moins exigeante en termes de compréhension. L'EVS présente le plus faible taux d'échec lors de son utilisation chez les personnes âgées et est d'ailleurs l'échelle de choix dans cette population. Cette supériorité est probablement en rapport avec le fait que l'EVS utilise des mots et concepts familiers qui ne nécessitent pas d'apprentissage particulier, contrairement à l'EVA. Une alternative est offerte par les planches de visages qui ont, elles aussi, démontré une bonne fiabilité [24].

2.5.2.2. Topographie

Le schéma des zones douloureuses ou dessin de la douleur permet de mettre en évidence les zones douloureuses. Le patient doit les indiquer sur le dessin d'un corps humain

imprimé (figure 12). Il ne nécessite pas d'apprentissage particulier. Le dessin de la douleur ne doit être utilisé que pour préciser la topographie et le caractère localisé ou diffus de la douleur. Ces informations peuvent orienter le bilan étiologique (territoires neurologiques, reconnaissance de plusieurs zones douloureuses d'une symptomatologie diffuse) [36].

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

Mettez sur le schéma un « S » pour une douleur près de la surface de votre corps ou un « P » pour une douleur plus profonde dans le corps.

Mettez un « I » à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.

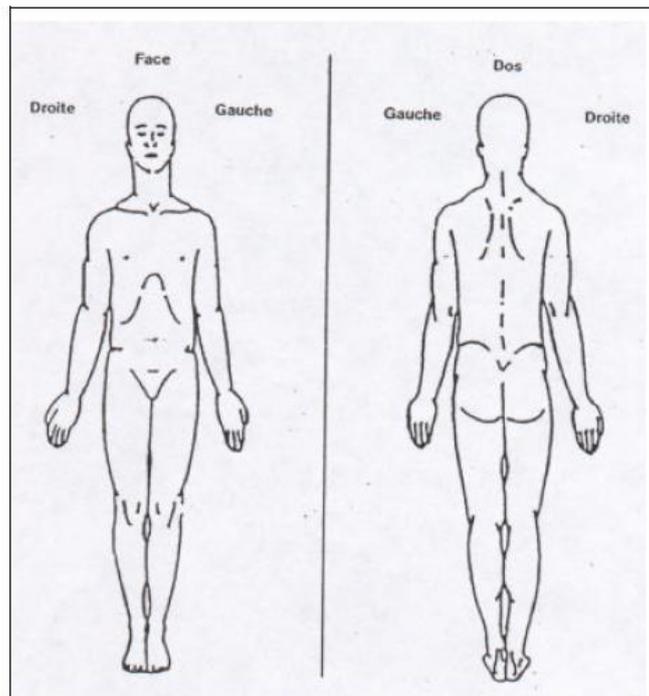


Figure 12 : Schéma des zones douloureuses [36]

2.5.2.3. Caractéristiques de la douleur

Les caractéristiques de la douleur doivent d'abord être évaluées par un entretien avec le patient. Lors de cet entretien, après un examen clinique, le médecin doit aborder les points suivants :

- ancienneté de la douleur,
- apparition initiale (maladie, traumatisme...),
- évolution du syndrome douloureux et retentissement (anxiété, dépression, sommeil, incapacités...),
- traitements passés et actuels (molécules, modes d'administration, durée, effets bénéfiques et indésirables...),

- antécédents et pathologies associées,
- description de la douleur actuelle,
- contexte familial, psychosocial,
- facteurs cognitifs (compréhension, interprétation...),
- facteurs comportementaux (observance du traitement...),
- analyse de la demande (attentes du patient) [36].

Les caractéristiques de la douleur, sont ensuite évaluées par deux types d'outils : le *MacGill pain questionnaire* (MPQ), le questionnaire de la douleur de Saint-Antoine (QDSA) qui est l'adaptation française du MPQ et leurs formes courtes : MPQ-SF (*short form*) et QDSA abrégé [24][36].

Le QDSA est très long mais sa forme abrégée ne comprend que 15 mots descripteurs. La version abrégée (annexe 1) est la plus utilisée. Les qualificatifs sensoriels ou affectifs précisent la description de la douleur perçue. Ils reflètent l'importance de la douleur ressentie. Ils ont une valeur d'orientation diagnostique pour faciliter la reconnaissance de certaines douleurs (par exemple, les douleurs neurogènes : brûlure, décharges électriques, picotement), et apprécier le retentissement affectif de la douleur. Les scores les plus élevés correspondent à la présence d'un retentissement plus sévère. Chaque item doit être coté et considéré comme une information séparée (on n'a pas le droit d'additionner les scores pour effectuer un score global). Il est réservé aux personnes ayant un haut score au MMSE, un niveau de vocabulaire et de culture suffisants, ce qui limite son utilisation en pratique. Les versions longues des questionnaires d'adjectifs sont validées. Leur longueur les rend difficilement applicables en médecine ambulatoire (accord professionnel). En l'absence de validation des versions courtes, seule la présence de tel ou tel item est à retenir [36][24].

2.5.3. Cas de la personne âgée non communicante : hétéro-évaluation

Chez la personne âgée non communicante, il est parfois difficile d'évaluer la douleur. La personne a du mal à exprimer sa douleur. Un certain nombre de signes permettent d'identifier des comportements liés à la douleur : les expressions faciales (grimaces, froncements de sourcils, front crispé...), la verbalisation (vocalisation: gémissements, soupirs, appels...), les mouvements du corps (protection, changement de mobilité, rigidité,

déambulation incessante...), des changements dans les relations sociales (agressivité, résistance aux soins, diminution de socialisation...), des changements dans les activités (refus alimentaire, modification du sommeil...) ou des changements psychique (irritabilité, confusion, pleurs...) [24].

Une évaluation correcte de la douleur associe une échelle d'hétéro-évaluation et une analyse séméiologique et étiologique. L'hétéro-évaluation concerne tous les acteurs de soins. Elle doit être répétée. La cinétique des scores doit être suivie régulièrement et consignée sur la feuille de soins ou le cahier de liaison au domicile. Des échelles d'hétéro-évaluation en langue française sont en cours de validation : l'échelle Doloplus 2 et l'échelle comportementale de la douleur chez la personne âgée (ECPA) [36].

L'échelle Doloplus 2 (annexe 2) contient au total dix items, répartis en trois sous-groupes : retentissement somatique (plaintes, positions antalgiques, protection de zones, mimique, sommeil), retentissement psychomoteur (toilette, habillage, mouvements), retentissement psychosocial (communication, vie sociale, troubles du comportement). Chaque item est coté de 0 à 3. La cotation par plusieurs soignants s'avère préférable. Le temps de cotation s'échelonne sur quelques minutes au maximum. On admet qu'un score supérieur ou égal à 5 sur 30 signale une douleur [24][2].

L'échelle ECPA (annexe 3) a été élaborée en collaboration avec le personnel soignant. Elle comprend huit items, avec cinq modalités de réponse, cotées de 0 à 4 ; chaque niveau représente un degré de douleur croissante ; le score total varie de 0 à 32, c'est-à-dire d'une absence de douleur à une douleur totale. L'échelle ECPA est organisée en deux parties : une observation avant le soin (expressions du visage, positions spontanées, mouvements, relations avec les autres) et une observation pendant le soin (anxiété, réactions à la mobilisation, plaintes). Le temps de cotation varie entre 1 et 5 minutes. La seule mais indispensable précaution à prendre consiste à coter la dimension observation avant le soin, et non pas de mémoire après le soin. Par manque de temps, une telle recommandation n'est pas toujours bien suivie [2].

2.5.4. Limites des outils

Aucun des outils cités n'est parfait et tous sont critiquables, par exemple l'EVA manque de spécificité puisque la personne âgée va aussi bien prendre en compte la gêne ou le handicap que l'intensité douloureuse [24].

Chez les patients lucides, on va utiliser préférentiellement l'autoévaluation, mais certaines personnes ne peuvent concevoir la relation entre une note et l'intensité de la douleur. Le score maximal n'est jamais évoqué, la personne pensant qu'il est toujours possible d'avoir plus mal. On peut également observer des sous-évaluations de peur de déranger ou de subir des examens supplémentaires ou des surévaluations en cas d'anxiété ou d'hypochondrie [22].

Les circonstances de l'évaluation vont également interférer avec le résultat, ainsi selon la personne qui évalue, la présence d'un proche ou non dans la pièce, le moment de la journée, les activités, les résultats obtenus pourront varier. Il est donc important de répéter les évaluations au cours de la journée [24].

Malgré la lucidité de la personne, des défauts de compréhension, de communication ou de participation peuvent apparaître lors d'une évaluation. Il est clair que les atteintes sensorielles, les troubles du langage, les troubles bénins de la mémoire et de l'attention ou une sédation excessive vont limiter les possibilités de l'auto-évaluation. Il convient dans ce cas d'utiliser des techniques d'hétéro-évaluation [24][11].

L'hétéro-évaluation, bien que souvent nécessaire, peut-être délaissée par les soignants faute de temps, d'autant plus s'il faut chercher des informations auprès de la famille ou des collègues (comportements antérieurs du patient, sommeil, appétit...). Ils la considèrent souvent comme incompatible avec la charge de travail, et lui reprochent la fait de nécessiter un apprentissage ou une formation avant de pouvoir l'utiliser, sinon certains termes sont mal compris [24].

L'évaluation de la douleur chez le sujet âgé est complexe, elle répond aux exigences de l'évaluation globale d'un sujet qui souffre et elle prend en compte le fait que cette personne est âgée et donc parfois déficitaire ou incapable d'exprimer ce qu'elle ressent. La stratégie repose sur des recommandations de l'ANAES insistant sur la nécessité d'une

évaluation systématique et répétée, par des outils plus ou moins adaptés aux différentes situations. Les outils d'auto-évaluation sont à utiliser en première intention, puis on a recours aux outils d'hétéro-évaluation le cas échéant. Cette démarche semble indispensable pour éviter de sous-évaluer la douleur dans la population âgée et pour mener une bonne stratégie antalgique [37][13][24].

Troisième partie

Moyens thérapeutiques médicamenteux

3.1. Traitement des douleurs par excès de nociception : antalgiques selon la classification OMS

Un antalgique est une substance qui permet de diminuer ou de supprimer la douleur [38]. L'OMS préconise une échelle thérapeutique à trois niveaux. Cette échelle est initialement établie pour les douleurs cancéreuses mais elle fournit un outil utile pour hiérarchiser les antalgiques en fonction de l'intensité de la douleur [9][39]. Elle distingue les antalgiques non opioïdes, les antalgiques opioïdes faibles, les antalgiques opioïdes forts et les adjuvants ou co-analgésiques (figure 13) [40].

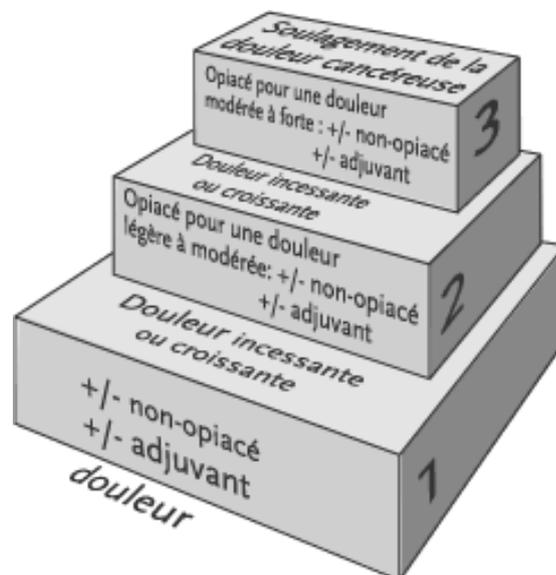


Figure 13 : Schéma des trois paliers de l'OMS [40]

3.1.1. Palier 1

Le palier 1 de l'échelle de l'OMS correspond aux antalgiques non opioïdes ou « périphériques ». Ils sont utilisés en cas de douleur légère à modérée. Ce groupe d'antalgique est relativement hétérogène, il comprend le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'aspirine et le néfopam. Les médicaments correspondants ont un effet plafond, puisqu'au-delà d'une certaine dose, l'effet thérapeutique n'est pas amélioré, et les effets secondaires deviennent limitants [39].

3.1.1.1. Paracétamol

Le paracétamol a pris la place de l'aspirine en tant que principal antalgique de niveau 1. Il est antipyrétique et antalgique mais il ne présente pas d'action anti-inflammatoire. Bien que ce soit un antalgique largement utilisé, son mécanisme d'action n'est pas élucidé [17].

Plusieurs arguments notamment pharmacocinétiques (bonne diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique) et pharmacodynamiques (action après administration intrathécale) sont en faveur d'un site d'action central. Le paracétamol réduit les prostaglandines algogènes. Pour cela, il inhibe faiblement deux enzymes impliquées dans le métabolisme de l'acide arachidonique, provenant des phospholipides membranaires et à l'origine de la synthèse des prostaglandines. Ces enzymes sont les cyclo-oxygénases isoformes 1 et 2 (COX 1 et COX 2), essentiellement périphériques, mais il serait plus actif sur les enzymes centrales. Ainsi l'existence d'une autre isoforme de COX appelée COX 3 est discutée. Elle permettrait d'expliquer l'affinité particulière du paracétamol pour le système nerveux central [9][41][38].

D'autres hypothèses évoquent un mécanisme impliquant le système sérotoninergique. L'action du paracétamol serait réduite après lésion des voies sérotoninergiques bulbospinales. Par ailleurs, il a été mis en évidence que le paracétamol administré par voie systémique augmente de manière dose-dépendante la concentration tissulaire en sérotonine dans le cortex, l'hypothalamus, le striatum, l'hippocampe et le tronc cérébral. Son mécanisme est donc très différent de celui des autres antalgiques de palier 1 [42][9].

La posologie usuelle chez l'adulte est de 500 mg à 1 g à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. La posologie maximale est de 4 g par jour. En cas d'insuffisance rénale sévère, l'intervalle entre deux prises devra être au minimum de 8 heures et la dose ne devra pas excéder 3 g par jour au maximum [43][44].

En ce qui concerne la pharmacocinétique, l'effet apparaît 30 minutes après l'absorption, atteint un maximum en 2 heures 30, puis disparaît en 4 heures. Le temps de demi-vie plasmatique est d'environ 2 à 3 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, le métabolisme est hépatique et l'excrétion est principalement rénale. Il existe plusieurs voies de dégradation du paracétamol, l'une d'elles conduit à un métabolite hépatotoxique.

Aux doses thérapeutiques, ce métabolite est neutralisé par le glutathion présent au niveau hépatique. En revanche, en cas de surdosage, les capacités de neutralisation du glutathion sont dépassées et le métabolite toxique peut être à l'origine d'une nécrose des cellules hépatiques parfois fatale pour le patient. Le traitement comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote, la N-acétylcystéine, par voie IV ou orale, si possible avant la dixième heure. Cette hépatotoxicité peut apparaître pour des doses ingérées de 7 à 10 g chez l'adulte ou de 125 mg/kg chez l'enfant. Lorsqu'il est utilisé aux doses thérapeutiques, il a un très bon profil de tolérance [9][43][44].

Il est utilisé seul, ou en association à des antalgiques de niveau 2 (codéine, tramadol) ou d'autres principes actifs comme la caféine, qui a un effet potentialisateur sur certains antalgiques et notamment sur le paracétamol [17].

3.1.1.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS sont anti-inflammatoires, antiagrégants plaquettaires, antalgiques et antipyrétiques. Ces propriétés sont dues à l'inhibition des COX entraînant une diminution des prostaglandines algogènes. Ils agissent surtout au niveau périphérique. On utilise l'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène, le diclofénac, l'acide niflumique, l'indométacine, le méloxicam, le piroxicam... Certains sont des inhibiteurs spécifiques de la COX 2, les coxibs ; sensés entraîner moins d'effets indésirables car plus sélectifs, ils sont utilisés principalement en rhumatologie [9][43].

La posologie dépend de l'AINS utilisé, certains ont une durée d'action courte et nécessitent quatre prises par jour, d'autres ont une action plus prolongée et ne nécessitent qu'une à deux prises par jour [9].

La pharmacocinétique des AINS dépend de la molécule mais de manière générale, l'absorption digestive est bonne, le métabolisme est hépatique et l'excrétion est rénale. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques, d'où une possibilité d'interactions médicamenteuses [38][9][17][44].

Les principaux effets indésirables sont des troubles gastro-intestinaux à type de gastralgie, irritation de la muqueuse gastrique ou ulcère et saignements ; ou des syndromes hémorragiques. Il y a également un risque de troubles rénaux notamment d'insuffisance rénale fonctionnelle en cas d'hypovolémie ou d'association à d'autres médicaments (inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), ...). Ceci résulte de l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices rénales par les AINS, mais aussi par les IEC et les ARA II. Ces effets résultent d'actions secondaires des AINS. D'autres effets sont sans relation avec leur mode d'action notamment des réactions cutanées : urticaire, prurit, éruption maculo-papuleuse ou syndromes plus graves de Lyell ou Steven-Johnson. Il existe encore un risque allergique avec prurit, bronchospasme, œdème de Quincke ou choc anaphylactique [13][43].

Ils sont contre-indiqués en cas d'ulcère gastroduodéal, de maladies hémorragiques, de grossesse à partir du deuxième trimestre ou d'hypersensibilité connue à un AINS.

Leurs propriétés justifient de ne pas les associer avec les anticoagulants et les antivitaminiques K à cause d'un effet synergique sur l'hémostase, le lithium ou le méthotrexate car les AINS entraînent une diminution de la filtration glomérulaire donc une toxicité de ces traitements, ou les sulfamides hypoglycémiant car il existe un risque de majoration de l'effet hypoglycémiant [38][43].

3.1.1.3. L'aspirine

L'aspirine ou acide acétylsalicylique était autrefois le chef de file des antalgiques de palier 1 de l'OMS. Elle est aujourd'hui moins utilisée comme antalgique du fait de ses dangers sur la muqueuse digestive et sur l'hémostase, mais elle est prescrite à doses plus faibles pour son action en prévention primaire et surtout secondaire de nombreuses pathologies cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, complications thromboemboliques des arythmies, accidents vasculaires cérébraux...). Son mode d'action est le même que celui des AINS. On la retrouve seule ou en association [17].

La posologie quotidienne de l'aspirine dans un but antalgique est de 2 à 3 g par jour, répartis en 3 à 6 prises de 500 mg à 1g. Des doses plus élevées sont habituellement nécessaires en rhumatologie pour avoir un effet principalement anti-inflammatoire. Les doses maximales sont de 2 g par prise et de 6 g par jour. Chez le sujet âgé, la posologie doit être réduite [44][43].

Par voie orale, les pics plasmatiques sont atteints en 15 à 40 minutes. La biodisponibilité varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses inférieures à 500 mg et de 90 % pour les doses supérieures à 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique. Par cette hydrolyse, l'aspirine donne l'acide salicylique, métabolite actif également. Les deux produits diffusent rapidement dans les tissus. Le métabolisme est hépatique et l'excrétion est rénale [44].

Les principaux effets indésirables sont ceux des AINS : troubles gastro-intestinaux, syndromes hémorragiques, hypersensibilité. Il existe un risque de syndrome de Reye chez les enfants atteints d'infections virales.

Elle est contre-indiquée en cas d'hémorragie, d'ulcère gastroduodéal évolutif, d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, d'hypersensibilité, au dernier trimestre de la grossesse.

L'aspirine ne doit pas être associée aux anticoagulants oraux car il y a un risque de déplacement de l'anticoagulant de ses liaisons aux protéines plasmatiques et de surdosage. Comme pour les AINS, il faut éviter l'association au méthotrexate, aux IEC et aux ARA II [43].

3.1.1.4. Néfopam

Le néfopam a un mécanisme d'action mal connu. Il n'est pas anti-inflammatoire, ni antipyrétique. Il ne se lie pas aux récepteurs opioïdes, et n'agit pas sur les COX. Il semblerait qu'il ait un effet indirect par blocage du recaptage des monoamines (noradrénaline, sérotonine et dopamine), et un effet direct sur la transmission nociceptive par modulation de la libération

de glutamate, ce qui suggère que l'analgésie du néfopam repose sur une action plutôt centrale [45].

La posologie usuelle est de 20 mg toutes les six heures sans dépasser la dose maximale de 120 mg par jour.

La résorption par voie musculaire est rapide est complète, La concentration maximale est atteinte en 60 à 90 minutes. Le métabolisme est hépatique et l'élimination principalement urinaire.

Il ne doit pas être associé à des médicaments sympathomimétiques ou anticholinergiques car cela pourra renforcer certains effets indésirables du néfopam (tachycardie, sécheresse de la bouche, constipation, rétention urinaire, vertiges, nausées,...) [43][44].

3.1.2. Paliers 2 et 3 : les antalgiques opioïdes

Les antalgiques opioïdes sont des substances d'origine végétale dont les effets centraux sur la douleur sont connus depuis l'Antiquité. Leur pouvoir antalgique puissant peut être à l'origine d'un effet toxicomanogène. Cependant, lorsqu'ils sont utilisés correctement, le risque d'apparition de dépendance est très limité. Un opioïde correspond à toute substance, endogène ou synthétique, qui produit des effets similaires à la morphine et qui est bloqué par un antagoniste. Le terme d'opiacé est également utilisé, il désigne initialement les substances morphiniques qui ont une structure non peptidique [13][46].

3.1.2.1. Mécanismes d'action des opioïdes

Les opioïdes sont des antalgiques d'action centrale mais une action périphérique est également évoquée. Ils agissent par l'intermédiaire de récepteurs opioïdes situés dans la corne postérieure de la moelle épinière. L'activation de ces récepteurs aboutit à la diminution de libération des neuromédiateurs de la douleur telle que la substance P ou le CGRP. Par

l'intermédiaire de la stimulation de neurones spinaux à l'origine des voies ascendantes de la douleur, l'influx nerveux véhiculant le message douloureux est diminué. La mise en évidence de récepteurs opioïdes dans différentes structures supraspinales suggère que la morphine pourrait exercer une partie de son effet antalgique en agissant sur ces autres cibles [47].

Les récepteurs aux opioïdes ne sont pas tous homogènes, plusieurs types ont été mis en évidence : μ (ou OP3), κ (ou OP2) et δ (ou OP1) et ORL1 (OP4). Ces récepteurs sont retrouvés en grande concentration au niveau de la corne dorsale de la ME, particulièrement dans les ganglions rachidiens, d'où une action centrale. On note également leur présence sur les terminaisons périphériques des neurones afférents primaires, ceci pouvant être à l'origine d'une action périphérique [13].

Il existe différentes manières de classer les opioïdes, l'une d'elles les sépare en quatre catégories (tableau III), en fonction de leur action pharmacologique sur les différents types de récepteurs :

- les agonistes purs,
- les agonistes partiels,
- les agonistes-antagonistes,
- les antagonistes [13][46].

Tableau III : Classification des opioïdes d'après [13][17]

Liaison aux récepteurs	Type de récepteur concerné	Molécules
Agoniste pur	$\mu + \quad \kappa +$	Morphine, hydromorphone, oxycodone, fentanyl, péthidine, codéine, dihydrocodéine, tramadol, poudre et extrait d'opium
Agoniste partiel	$\mu \pm \quad \kappa -$	Buprénorphine
Agoniste-antagoniste	$\mu - \quad \kappa +$	Pentazocine Nalbuphine
Antagoniste	$\mu - \quad \kappa -$	Naloxone

L'analgésie provoquée par les antalgiques opioïdes est intense, constante, dépendante de la dose et agit sur tous les types de douleurs (thermique, chimique, électrique ou mécanique). Ils sont ensuite différenciés par leur puissance d'action, leur délai d'apparition et la durée de l'effet antalgique [13].

Les agonistes purs activent principalement les récepteurs médullaires et supramédullaires μ de façon totale, ils n'ont pas d'effet plafond. Ils ont donc une action antalgique puissante, sans entraîner de perte de conscience. Ils ont également une action antitussive, par dépression des centres respiratoires et notamment du centre de la toux et une action sur les muscles lisses avec un spasme des sphincters à l'origine d'une constipation. Ils sont séparés en deux groupes en fonction de leur puissance : les agonistes purs forts ou opioïdes forts (morphine, hydromorphone, oxycodone, fentanyl et dérivés, péthidine,...) et les agonistes purs faibles ou opioïdes faibles (codéine, tramadol, poudre et extrait d'opium,...) [38][17][46].

Les agonistes partiels n'activent les récepteurs μ que de façon partielle tout en bloquant les récepteurs κ . Ce caractère agoniste partiel limite leur efficacité, d'où un effet plafond. Parmi ces substances, on trouve la buprénorphine.

Les agonistes-antagonistes, tels que la nalbuphine et la pentazocine, activent les récepteurs κ et bloquent les récepteurs μ . Ils vont donc diminuer l'effet des agonistes purs donnés simultanément. Leur efficacité est également plafonnée car ils activent partiellement les récepteurs κ .

Les antagonistes ne sont pas pourvus d'effet antalgique. Ils sont utilisés pour lutter contre les effets indésirables imputables aux agonistes morphiniques [17][46][38].

3.1.2.2. Principaux effets indésirables et contre-indications des opioïdes

Les effets secondaires des opioïdes doivent être prévenus et/ou traités. Si un certain nombre d'entre eux s'atténuent au cours du temps à cause du phénomène de tolérance, d'autres persistent et doivent être traités sur le long terme.

3.1.2.2.1. Effets centraux

Les nausées et vomissements touchent 30 à 60 % des patients traités par des opioïdes. Cette incidence est identique quelle que soit la voie d'administration, l'effet est généralement transitoire (7 à 10 jours). Le mécanisme est central par stimulation des centres du vomissement, mais également périphérique par retard de la vidange gastrique et hypertonie du pylore. Ces effets peuvent être prévenus par un antiémétique usuel ou en cas d'échec par des antihistaminiques ou des neuroleptiques [46][43][13].

La dépression respiratoire est un des effets les plus redoutés des antalgiques opioïdes. Elle est relativement rare si les modalités de titration des opioïdes, ce qui sous-entend l'augmentation progressive des posologies, sont respectées. Cet effet est dû à une diminution des récepteurs bulbaires à leurs stimuli, notamment au taux sanguin de dioxyde de carbone. En cas de dépression respiratoire sévère, on utilisera la naloxone, antagoniste des récepteurs μ pour arrêter l'effet au plus vite [46][43][13].

Une somnolence peut apparaître, principalement lors des 3 à 5 premiers jours de traitement. C'est un effet dépendant de la dose administrée, qui survient chez 20 à 60 % des patients. Il faudra surveiller les éventuels ralentissements psychomoteurs ou les troubles confusionnels car les opioïdes peuvent être à l'origine d'un syndrome de neurotoxicité avec état confusionnel aigu, hallucinations, sédation profonde, myoclonie ou hyperalgésie. Ce syndrome survient plus fréquemment chez les personnes âgées et peut toucher jusqu'à 80 % des patients en fin de vie. Les facteurs de risque d'apparition du syndrome sont l'âge, les doses élevées d'opioïdes, l'usage prolongé, la déshydratation, l'insuffisance rénale ou l'utilisation conjointe d'autres psychotropes [46][43][13].

Les antalgiques opioïdes ont un potentiel toxicomanogène important, plusieurs phénomènes vont modifier leur action sur la douleur :

- l'accoutumance ou tolérance, caractérisée par une diminution des effets habituels d'un médicament suite à son administration continue.

- la dépendance physique qui est une adaptation physiologique de l'organisme à la présence d'un opioïde, correspondant à l'apparition d'un syndrome de sevrage (anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies,...) si la dose est réduite subitement ou le traitement interrompu. La diminution des doses à la fin du traitement devra donc se faire de manière progressive pour éviter un tel effet.

- la toxicomanie ou addiction qui est un usage compulsif d'un antalgique pour des raisons non médicales, se caractérisant par un besoin irrésistible d'être sous l'emprise d'effets euphorisants, par opposition à ses effets antalgiques. Le traitement de la douleur chez un patient toxicomane peut se révéler complexe et nécessiter l'avis d'experts de l'antalgie et de la toxicomanie [46][43][13].

3.1.2.2.2. Effets périphériques

Le principal effet est la constipation. Elle apparaît chez 70 à 90 % des patients traités par des opioïdes et dépend de la dose administrée. Cet effet est dû à l'atonie des fibres musculaires lisses au niveau de l'intestin, à l'hypertonie des sphincters et à la diminution des sécrétions digestives. Il faut mettre en place une correction diététique (boisson, fibres) et si besoin un traitement quotidien par des laxatifs car le risque majeur est la formation d'un fécalome, particulièrement redoutable chez la personne âgée [46][43][13].

Une rétention urinaire peut apparaître, par augmentation du tonus du sphincter vésical. Cet effet est dépendant de la dose administrée.

Les effets cardio-vasculaires sont peu marqués, l'action vagale se traduit par une hypotension, une bradycardie, une baisse des résistances périphériques et une réduction du travail cardiaque [46][43][13].

3.1.2.2.3. Contre-indications des antalgiques opioïdes

Les analgésiques morphiniques sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle) ;
- syndrome abdominal aigu et syndrome occlusif ;
- enfant de moins de 6 mois ;
- insuffisance hépatocellulaire sévère (avec encéphalopathie) ;
- traumatisme crânien et hypertension intracrânienne ;
- épilepsie non contrôlée.

Ces contre-indications sont à considérer en fonction du besoin d'effet antalgique, notamment en cas d'utilisation au long cours [43][24].

3.1.2.3. Palier 2 : les opioïdes faibles

Le palier 2 de l'échelle de l'OMS regroupe les antalgiques centraux faibles ou opioïdes faibles comme la codéine, le tramadol, la poudre d'opium. Ils sont utilisés en cas de douleurs modérées à sévères et/ou d'un échec des antalgiques de niveau 1 [39].

3.1.2.3.1. Codéine

La codéine est un alcaloïde naturel extrait du pavot. C'est un éther méthylique de la morphine.

Pour agir, elle doit être métabolisée au niveau du foie en morphine par le cytochrome P 450 (CYP) 2D6. Seulement 5 à 15% de la codéine sera transformée en morphine. À cause d'un polymorphisme génétique du CYP 2D6, il existe une grande variabilité individuelle dans la production de morphine. Ainsi chez certains patients il peut y avoir des concentrations trop élevées, alors que chez d'autres, la codéine apparaît inefficace [48][9][13][44].

La codéine existe en association avec le paracétamol, la combinaison est synergique et leur demi-vie est identique. Les préparations sont dosées à 20 mg de codéine pour 400 mg de paracétamol, ou à 50 mg pour 600 mg. Les dosages inférieurs à 30 mg de codéine ne sont pas considérés comme niveau 2 de l’OMS [38][9][13].

Le pic plasmatique apparaît une heure après la prise par voie orale, le métabolisme est hépatique, la demi-vie est de 3h et l’élimination est essentiellement urinaire [44][48].

La codéine est également présente sous forme de dihydrocodéine, la pharmacocinétique est sensiblement la même. La posologie est de 60 mg deux fois par 24 heures. Un comprimé à 60 mg serait équivalent à 120 mg de codéine [38][9][13][44].

3.1.2.3.2. Le tramadol

Le tramadol est antalgique principalement central, son mode d’action est original. Il est constitué d’un mélange racémique de deux énantiomères dont les effets pharmacologiques sont synergiques. L’effet antalgique est dû à une activité agoniste sur les récepteurs opioïdes μ mais également à un effet monoaminergique central par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ces neurotransmetteurs renforcent les contrôles inhibiteurs descendants du tronc cérébral (SGPA, RMN). La forme dextrogyre du tramadol a une affinité supérieure pour les récepteurs μ , et inhibe la recapture de la sérotonine. La forme lévogyre inhibe la recapture de la noradrénaline [44][9][13][48].

La posologie est de 50 à 400 mg par jour en 2 ou 3 prises, avec un maximum de 300 mg par jour chez le sujet âgé. On utilise le tramadol seul ou en association au paracétamol, cette combinaison semble être plus efficace que chaque molécule administrée séparément.

La biodisponibilité du tramadol, après administration orale est de 70 à 90 %. La demi-vie est de 5 à 7 heures. Le métabolisme est hépatique, un des métabolites (O-déméthyltramadol) est actif avec une affinité 200 fois supérieure à la molécule-mère pour les récepteurs μ . Ce métabolisme dépend du CYP 2D6, comme pour la codéine, le

polymorphisme de cette enzyme entrainera des effets antalgiques différents selon les patients. L'élimination est rénale [44][48].

Le tramadol ne doit pas être associé aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées, vomissements, somnolence, vertiges, céphalées, sécheresse buccale, constipation. Il existe également un risque d'apparition de syndrome sérotoninergique [43][38].

3.1.2.4. Palier 3 : les opioïdes forts

Le palier 3 de l'échelle de l'OMS correspond à la morphine et aux dérivés morphinomimétiques (fentanyl, hydromorphone, oxycodone...). Ils sont utilisés en cas de douleur intense et/ou d'un échec des antalgiques de niveau 2.

3.1.2.4.1. Principales molécules

Elles sont indiquées pour des traitements brefs en présence de douleurs aiguës intenses, ou pour des traitements prolongés en présence de douleurs hypernociceptives intenses et chroniques, de causes cancéreuses ou non cancéreuses après échec des autres stratégies antalgiques associant médicaments et tous autres traitements opportuns comprenant notamment l'emploi des antalgiques de palier 1 et 2. Il est bien évident que si la progression dans la prescription est justifiée pour une douleur de type cancéreuse, on doit parfois ne pas la respecter. Ainsi une douleur intense (post-opératoire, sciatique hyperalgique, infarctus du myocarde, fractures...) doit dès le départ ou très rapidement être traitée par des opioïdes [40][9].

Six opioïdes forts à visée antalgique sont actuellement disponibles en Traitement : la morphine, la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, l'oxycodone et la péthidine. Seule la morphine est indiquée pour les douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. La buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone et l'oxycodone sont réservés aux douleurs intenses d'origine cancéreuse [24][9].

3.1.2.4.1.1. Morphine

La morphine est une des médicaments fondamentaux du traitement des douleurs intenses. Elle est considérée comme l'opioïde fort de référence et est généralement prescrite en première intention. Son action passe par l'activation des récepteurs opioïdes, en particulier μ . Ces sites d'action sont médullaires et supramédullaire.

La biodisponibilité est de 20 à 40 % par voie orale. Elle subit un effet important de premier passage hépatique. Le pic plasmatique est obtenu en 30 à 60 minutes environ. La demi-vie est de 2 à 6 heures. Le métabolisme est hépatique, certains métabolites sont actifs. L'élimination est rénale.

Chez le patient naïf d'opioïde, la dose initiale est de 5 à 10 mg par voie orale toutes les 4 heures. Il faut diminuer de moitié environ les doses chez la personne âgée et espacer ou diminuer les doses dans l'insuffisance rénale [13][9].

3.1.2.4.1.2. Buprénorphine

La buprénorphine est un agoniste μ partiel et antagoniste κ . La biodisponibilité est plus grande par voie sublinguale. L'activité maximale est atteinte en 2 à 3 heures. La durée de l'antalgie varie selon les patients, elle est d'environ 8 heures. La buprénorphine est métabolisée par le foie, l'élimination se fait par la bile.

Chez les personnes âgées, la buprénorphine doit être utilisée en réduisant les doses de moitié par rapport à l'adulte.

La buprénorphine n'est pas recommandée du fait de ses propriétés agonistes μ partielles et antagoniste κ : Il existe un effet plafond. En cas de dépression respiratoire l'antagonisme par la naloxone est compliqué. L'association à d'autres opioïdes est illogique du fait de sa dualité d'action sur les récepteurs. Elle est aujourd'hui moins prescrite en raison de la mise sur le marché de nouveaux antalgiques de niveau 3 [46].

3.1.2.4.1.3. Fentanyl

Le fentanyl et ses dérivés sont caractérisés par leurs marges thérapeutiques très supérieures à celles des autres morphiniques, et par leur brève latence et durée d'action. Il se distribue très rapidement dans l'organisme.

Le fentanyl subit un métabolisme hépatique par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Les inducteurs enzymatiques réduisent son efficacité alors que les inhibiteurs enzymatiques peuvent l'augmenter. Contrairement à la morphine, les métabolites sont tous inactifs et éliminés par voie urinaire. La cinétique du fentanyl n'est pas modifiée chez le patient insuffisant rénal ou cirrhotique, ce qui en fait un analgésique de choix dans ces cas. La dose initiale est de 15 à 25 µg par heure par voie sous-cutanée. Chez le sujet âgé, il faut réduire les posologies car les récepteurs morphiniques deviennent plus sensibles [49].

3.1.2.4.1.4. Hydromorphone

L'hydromorphone est un agoniste opioïde sélectif des récepteurs μ . L'effet antalgique apparaît après 2 heures et se maintient pendant 12 heures. C'est un dérivé semi-synthétique de la morphine, très proche mais plus hydrosoluble et cinq à sept fois plus puissant que cette dernière.

Les propriétés pharmacocinétiques sont très similaires à celles de la morphine, l'élimination est également rénale. En revanche, son métabolisme n'est pas dépendant du cytochrome P 450, ce qui diminue les risques d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques, et peut en faire un opioïde de choix chez la personne âgée polymédiquée.

Son métabolite principal ayant une faible affinité pour les récepteurs opioïdes, les effets indésirables sont moins fréquents qu'avec la morphine. De plus il traverse moins bien la barrière hémato-encéphalique, ce qui pourrait diminuer les effets indésirables neurocognitifs. La dose initiale est de 1 à 2 mg par voie orale toutes les 4 heures. Il convient toutefois de diminuer les doses dans l'insuffisance rénale et chez la personne âgée par rapport à l'adulte [13][50].

3.1.2.4.1.5. Oxycodone

L'oxycodone est un dérivé semi-synthétique de la thébaïne, approximativement deux fois plus puissant que la morphine et se distinguant de celle-ci par une biodisponibilité plus élevée. La dose initiale est de 2,5 à 5 mg par voie orale toutes les 4 heures. Il convient de diminuer les doses de moitié en cas d'insuffisance rénale et chez le sujet âgé [50][13].

3.1.2.4.2. Rotation d'opioïdes

Si le ratio bénéfique/risques diminue, en particulier en cas de survenue d'effets indésirables rebelles (hallucinations, nausées...), la rotation des opioïdes se traduit par un changement de molécule. Pour cela, il est possible de réaliser une rotation entre tous les agonistes purs (morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone) et/ou un changement de voie d'administration, en utilisant sur l'équianalgésie des molécules (annexe 4). Ce principe s'appuie sur l'existence d'une tolérance croisée partielle entre les produits. Son objectif est d'obtenir un meilleur équilibre entre analgésie et effets indésirables [9][46][50].

3.1.2.4.3. Titration

Pour déterminer les doses minimales efficaces des opioïdes, il est important de faire une titration. C'est une méthode d'ajustement des posologies d'un médicament. Cette titration s'applique soit à l'initiation du traitement (titration initiale), soit à un traitement en cours (titration ultérieure ou réajustement posologique). L'exemple suivant est celui de la morphine, mais la méthode est identique pour les autres opioïdes de palier 3 de l'OMS.

La dose de départ recommandée pour des personnes échappant aux antalgiques de palier 2 est de 10 mg par prise toutes les 4 heures. Cela correspond à une dose totale de 60 mg par jour de morphine. Cette dose est également recommandée en cas de recours d'emblée au palier 3 pour des douleurs très intenses. En cas de douleurs mal soulagées, le malade peut prendre une dose de 5 à 10 mg (environ 10 % de la dose journalière) toutes les heures sans dépasser 4 prises successives en 4 heures avant d'en référer au médecin. Si le malade n'est

pas soulagé après ces 4 prises successives, une réévaluation, éventuellement en hospitalisation, est nécessaire. Si le malade prend régulièrement plus de 3 ou 4 doses supplémentaires réparties dans la journée (hors douleurs des soins), ces interdoses doivent être intégrées dans la dose totale quotidienne de morphine après 1 à 2 jours de traitement. Cette intégration se fera de façon individuelle en tenant compte de l'efficacité du traitement. Chez les sujets âgés, toutes les posologies sont réduites de moitié et/ou espacées afin de juger de l'efficacité antalgique et de détecter les effets indésirables [38].

Chez les malades équilibrés sous morphine depuis 2 à 3 jours, il est recommandé de prescrire une morphine à libération prolongée. La dose quotidienne totale doit être répartie en une prise toutes les 12 heures ou par 24h. La morphine à libération immédiate doit être prescrite également pour la prévention et le contrôle des accès douloureux prévisibles ou non prévisibles (interdoses). Si le malade doit prendre régulièrement plus de 3 à 4 interdoses par jour (hors douleurs des soins), ces interdoses doivent être intégrées dans la dose totale quotidienne de morphine à libération prolongée après 2 à 3 jours de traitement [38].

3.2. Traitement des douleurs neuropathiques

L'objectif du traitement est de renforcer le système défaillant et d'inhiber les décharges spontanées nociceptives. On utilise deux classes pharmacologiques différentes : des antidépresseurs ou des antiépileptiques.

3.2.1.1.1. Antidépresseurs

Parmi cette classe, trois molécules sont utilisées dans les douleurs neuropathiques. Il s'agit de l'amytriptiline, de la clomipramine et de l'imipramine ; toutes trois sont des antidépresseurs tricycliques. Utilisés comme traitement adjuvant, ils peuvent avoir un impact sur la douleur de certains patients insensibles aux antalgiques habituels, augmenter l'efficacité des autres antalgiques prescrits, permettre de diminuer leur posologie et d'améliorer l'état psychique du patient [50].

Le mécanisme de l'effet analgésique n'est pas pleinement élucidé, cependant des arguments expérimentaux et cliniques permettent de parler d'un effet antalgique propre indépendant de la modification de l'humeur. Ces arguments sont :

- une amélioration des symptômes douloureux chez des patients non déprimés ;
- une efficacité chez des patients déprimés sans amélioration de l'humeur ;
- une efficacité antalgique dans la douleur expérimentale chez l'animal et des volontaires sains [9].

Ces traitements semblent toutefois agir essentiellement sur les systèmes de modulation de la douleur en particulier sur les contrôles inhibiteurs descendants noradrénergiques mais ils ont aussi des propriétés stabilisantes de membrane et probablement aussi des effets directs sur les récepteurs β_2 adrénergiques [51].

Leur utilisation est toutefois limitée notamment chez la personne âgée, en raison de leurs nombreux effets indésirables comme des effets anticholinergiques (sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire,...), des troubles cognitifs (état confusionnel aigu, troubles de la mémoire), une toxicité cardiovasculaire (hypotension orthostatique, tachycardie). Leurs contre-indications sont donc multiples (glaucome aigu par fermeture de l'angle, troubles uréthro-prostatiques, infarctus du myocarde récent)[43][24].

D'autres classes d'antidépresseurs comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) notamment la paroxétine et le citalopram, ou les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) avec la venlafaxine ou la duloxétine, sont utilisés. Ces deux dernières molécules ont montré leur efficacité dans plusieurs études sur les douleurs neuropathiques notamment d'origine diabétique. Il est probable qu'ils aient une efficacité inférieure aux antidépresseurs tricycliques, mais leur profil de tolérance est beaucoup plus favorable. Ces traitements agissent essentiellement en renforçant les inhibiteurs descendants monoaminergiques de la douleur. En 2008, la duloxétine a été commercialisée avec l'indication « douleurs neuropathiques diabétiques périphériques chez l'adulte ». Pour la venlafaxine en revanche cette utilisation se fait hors AMM, elle ne sera donc pas proposée en première intention mais uniquement en cas d'échec des autres thérapeutiques disponibles [34][52][51].

3.2.1.1.2. Antiépileptiques

La carbamazépine est la molécule la plus ancienne utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques. Elle reste le traitement de référence dans la névralgie faciale essentielle. La gabapentine et la prégabaline sont les plus étudiées dans la douleur neuropathique. Cependant, la gabapentine n'est indiquée que pour le traitement des douleurs post-zostériennes et diabétiques. En raison de leur efficacité analgésique pour plusieurs types de douleurs neuropathiques, leur bonne tolérance et l'absence d'interactions médicamenteuses pharmacocinétique (contrairement à la carbamazépine qui est un inducteur enzymatique), la gabapentine et la prégabaline sont habituellement recommandées en première ligne pour le traitement de ces douleurs, en particulier chez les patients âgés polymédiqués [24][9].

Leur activité antalgique est due à la régulation de l'excitabilité neuronale soit en augmentant l'inhibition, soit en réduisant l'excitation du SNC. Leurs actions se font en modulant l'activité des canaux sodiques, calciques ou potassiques ou en augmentant l'activité des récepteurs GABAergiques. Ils ont également une action sur les récepteurs NMDA en inhibant la neurotransmission glutamatergique [11].

Les effets indésirables les plus fréquents sont une somnolence, des étourdissements ou des œdèmes périphériques. Ces symptômes diminuent parfois après quelques jours de traitement, ils peuvent être évités en utilisant de petites doses au début du traitement et en augmentant progressivement et en surveillant la survenue d'effets indésirables [50][43].

3.3. Traitement des autres types de douleurs : les co-analgésiques

Ce sont des moyens thérapeutiques, essentiellement médicamenteux, dont la fonction première n'est pas l'antalgie ; certains potentialisent l'action des antalgiques, et d'autres améliorent le confort en agissant électivement sur certains symptômes associés. Parfois l'utilisation d'antalgiques seuls ou en association ne suffit pas, il faut leur ajouter un co-analgésique ou co-antalgique, comme le prévoit l'échelle de l'OMS. Un ou plusieurs co-analgésiques peuvent être ajoutés à chaque palier. Ils seront différents en fonction de l'origine des douleurs [40].

3.3.1.1. Douleurs osseuses

En ce qui concerne les douleurs osseuses, on peut utiliser différentes classes thérapeutiques comme traitement adjuvant. Tout d'abord les bisphosphonates, ils présentent certaines propriétés antalgiques du fait de leurs action d'inhibition de la résorption osseuse. Ils sont utilisés principalement en cas de cancer ou de métastases osseuses. Dans ce cas, ils agissent sur les conséquences de l'infiltration maligne. Ils vont limiter ou diminuer la taille des géodes et lacunes et vont donc avoir une action mécanique en réduisant la distorsion du périoste. Cinq molécules peuvent être utilisées dans cette indication : le clodronate, le pamidronate, le zolédrone, l'etidronate et l'ibandronate [17][50][13].

La calcitonine est également utilisée pour cette action, car elle diminue la résorption et augmente la formation osseuse, principalement en cas de tassement vertébral secondaire à l'ostéoporose et d'algodystrophie [17].

3.3.1.2. Autres types de douleur

Face aux douleurs viscérales ou à certaines douleurs osseuses, on peut également utiliser les corticostéroïdes, leur effet antalgique étant principalement lié à leur action anti-inflammatoire. Ils ont également un intérêt vis-à-vis des nausées, vomissements et de l'anorexie dus à certains traitements. Leur utilisation semble bénéfique chez certains patients présentant des douleurs réfractaires en particulier lorsqu'on soupçonne un œdème péricrural ou une compression nerveuse. Ils sont utilisés parfois sur une courte période et dans d'autres cas sur une période plus longue. Dans ce dernier cas, il faut tenir compte des risques associés à l'utilisation au long cours des corticostéroïdes [17][13].

Il est également important de mentionner les molécules antispasmodiques, utiles pour traiter les douleurs viscérales ; ainsi que les molécules anxiolytiques comme les benzodiazépines, qui présentent des propriétés également sédatives et myorelaxantes en fonction des molécules, et les antihistaminiques comme l'hydroxyzine qui montre un effet antalgique limité mais une action intéressante face à une douleur associée à une anxiété, un prurit ou des nausées et vomissements [50][13].

3.4. Recommandations concernant l'utilisation des antalgiques chez la personne âgée

À cause du manque d'essais cliniques chez les personnes âgées de plus de 75 ans, les règles de prescription sont déduites des études disponibles chez l'adulte plus jeune et sont corrigées par les données de la pharmacovigilance. Le patient âgé présente souvent plusieurs pathologies ainsi que des modifications pharmacologiques à l'origine d'interactions médicamenteuses plus nombreuses. Il est donc nécessaire de prendre en compte le risque augmenté d'effets indésirables et de surdosage chez le sujet âgé ainsi que leurs répercussions sur les fonctions cognitives et l'autonomie pour adapter le traitement à utiliser [37][40].

Le paracétamol est l'antalgique le moins toxique. Dans les douleurs faibles à modérées par excès de nociception, il doit être prescrit en première intention à une posologie de 500 mg toutes les 4 à 6 heures [37].

Les AINS peuvent être utilisés en tenant compte de leur toxicité digestive et rénale accrue chez les sujets âgés. La prévention des accidents gastriques des AINS peut se faire par utilisation d'un inhibiteur de la pompe à proton. La moindre toxicité digestive des AINS inhibiteurs sélectifs de la COX-2 doit être confirmée dans la population très âgée [37].

Les opioïdes dont la morphine peuvent être prescrits en première intention pour les douleurs intenses nociceptives à la posologie initiale orale de 2,5 mg de chlorhydrate de morphine toutes les 4 heures, avec un ajustement progressif toutes les 24 heures. La surveillance des effets indésirables chez la personne âgée doit se focaliser sur les effets respiratoires et neuropsychiques. Parmi les autres effets, la constipation doit être précocement et systématiquement prévenue ainsi que la rétention d'urine [37].

Les douleurs neuropathiques peuvent nécessiter le recours à un traitement par antidépresseurs tricycliques ou antiépileptiques. Chez les personnes âgées, une grande attention doit être portée aux contre-indications et aux risques de syndrome confusionnel, de sédation, d'hypotension et de rétention d'urine [37].

Le traitement de la douleur est possible grâce à des molécules qui vont agir à différents niveaux du mécanisme de la douleur. Le classement en paliers de l’OMS a permis d’uniformiser les pratiques et d’adapter les molécules à l’intensité de la douleur. Chaque palier dispose de relativement peu de molécules et il est parfois difficile de trouver un recours face à des douleurs rebelles. De nouvelles molécules sont actuellement à l’étude pour trouver un mode d’action différent de ceux déjà existants, de manière à essayer au maximum de rendre la douleur le plus supportable possible.

Quatrième partie

Formes d'administration et population âgée

Les formes galéniques présentes sur le marché sont nombreuses, notamment pour le traitement de la douleur. Ces dernières années plusieurs formes galéniques innovantes ou originales sont apparues, dans le but de soulager tous les types de douleur et le plus rapidement possible ou avec un effet durable. Les formes galéniques ne sont pas toujours adaptées aux sujets âgés mais quelques-unes présentent des avantages certains.

4.1. Voie orale et formes galéniques

L'administration d'un médicament par voie orale est la modalité la plus ancienne. C'est aussi la plus physiologique, la plus pratique et celle qui a le coût le plus faible. Ceci justifie que la plupart des médicaments soient administrés de cette manière. Les formes galéniques utilisées par cette voie sont des formes solides (poudres, gélules, capsules molles, comprimés,...) ou liquides (sirops, solutions, suspensions, émulsions,...) [53].

4.1.1. Modalités d'absorption par la muqueuse gastro-intestinale

L'absorption ne peut se faire qu'à partir d'un PA en solution. Lorsque le patient ingère une forme pharmaceutique solide, il est donc nécessaire que le PA soit libéré puis dissous, ces étapes sont supprimées, totalement ou partiellement, lorsque la forme pharmaceutique est liquide [53].

L'absorption après administration orale peut avoir lieu à différents niveaux. Dans la bouche, elle se fait par la muqueuse buccale, elle n'est possible que si la forme médicamenteuse reste suffisamment longtemps au contact de la muqueuse. Cette voie sera envisagée avec les voies transmuqueuses. Dans l'œsophage, le temps de séjour du PA est très court, il n'y a pas d'absorption. Dans l'estomac, le pH du liquide gastrique est acide, la surface d'absorption est d'environ 1 m², la vascularisation est relativement faible. De plus l'absorption à ce niveau dépendra de la vacuité ou non et de la durée du transit gastrique. C'est une zone d'absorption notamment des molécules lipophiles ou des formes non ionisées. Dans l'intestin grêle, le pH est alcalin, la surface est d'environ 200 à 300 m², l'absorption sera donc importante et rapide. La majorité des PA sont absorbés à ce niveau. Dans le colon,

l'absorption est faible mais reste envisageable, au niveau du rectum, elle se fait bien et sera traitée avec les voies transmuqueuses [54][53].

Une fois le PA absorbé au niveau du tube digestif (estomac ou intestin), il passe dans la veine porte qui le conduit au foie avant de se distribuer dans l'ensemble de l'organisme. Au niveau de la muqueuse intestinale et surtout du foie, le PA se trouve au contact d'enzymes, susceptibles de le transformer en un ou plusieurs métabolites, actifs ou en majorité inactifs. C'est le phénomène de premier passage hépatique, il est à l'origine d'une moindre efficacité de certains PA, surtout lorsqu'ils sont administrés à doses faibles, car ils sont en grande partie métabolisés avant d'arriver dans le sang. Ainsi, la biodisponibilité de la morphine orale est de 20 à 40 %, elle est fortement métabolisée par le foie avant de pouvoir exercer son action antalgique. Le fentanyl, également métabolisé de manière importante, est administré par d'autres voies qui permettent d'éviter cet effet. Les posologies usuelles des PA administrés par voie orale tiennent compte de ce métabolisme [54][38].

4.1.2. Formes à libération immédiate

Dans les formes à libération immédiate ou conventionnelle, la libération du PA n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial [55]. La libération se fait selon une cinétique classique (figure 14) avec une augmentation rapide de la concentration, un maximum de concentration, puis une diminution plus lente.

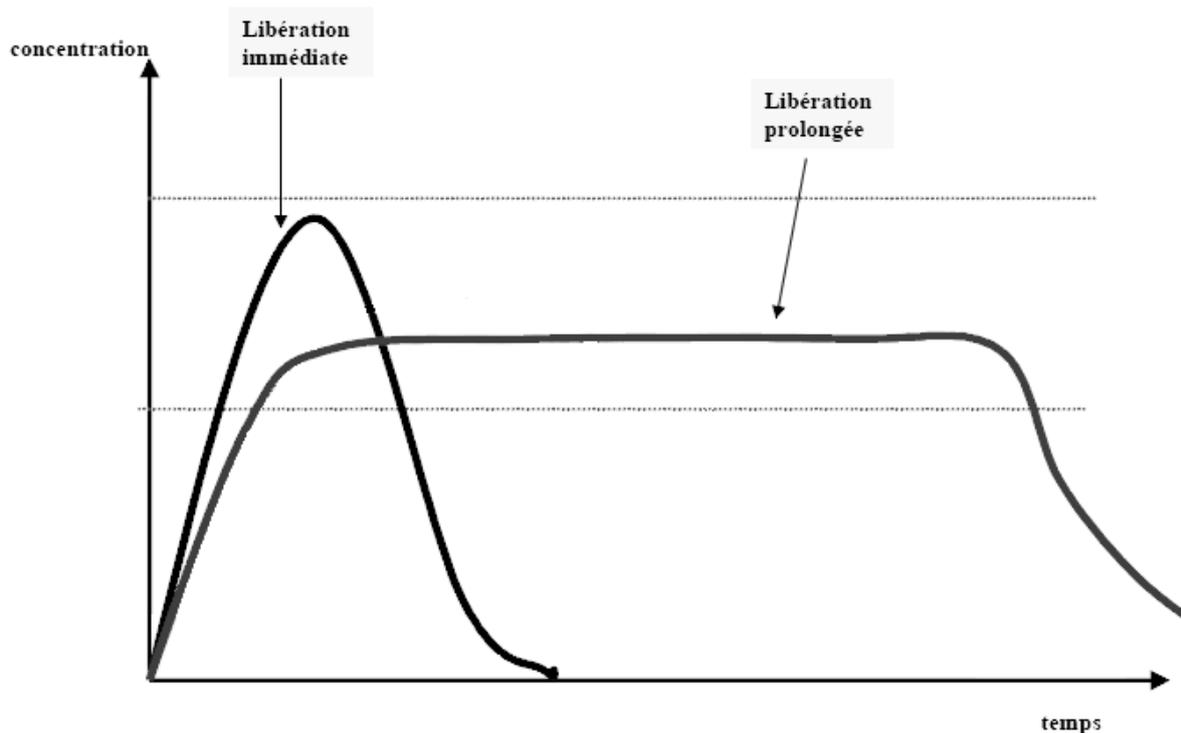


Figure 14 : Représentation des profils de libérations immédiate et prolongée

4.1.2.1. Spécialités à libération immédiate disponibles

4.1.2.1.1. Solutions ou suspensions buvables

« Les préparations liquides pour usage oral sont habituellement des solutions (sol buv), émulsions ou suspensions (susp buv) contenant une ou plusieurs substances actives dans un excipient approprié (tableau IV). Les suspensions peuvent présenter un sédiment, qu'il est facile de disperser par agitation de façon à obtenir une suspension suffisamment stable pour permettre l'administration de la dose voulue. Chaque dose est administrée à l'aide d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite. Ce dispositif est généralement une cuillère ou un godet, pour les volumes de 5 mL ou multiples de 5 mL, ou une seringue pour administration orale pour les autres volumes ». Cette définition comprend également les sirops qui sont des « préparation aqueuses caractérisées par leur saveur sucrée et leur consistance visqueuse » [55].

Tableau IV : Spécialités sous forme de solutions ou suspensions buvables [43]

DCI	Spécialités
Paracétamol	DAFALGAN® sol buv, DOLIPRANE® susp buv, DOLKO® sol buv
Ibuprofène	ADVIL® susp buv, ANTARENE® susp buv, NUROFENPRO susp buv®
Tramadol	CONTRAMAL® sol buv, TOPALGIC® sol buv
Codéine	CODENFAN® sirop
Morphine	ORAMORPH® sol buv
Oxycodone	OXYNORM® sol buv

4.1.2.1.2. Poudres solubles

« Les poudres orales sont des préparations constituées de particules solides sèches, libres et plus ou moins fines. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives additionnées ou non d'excipients et, si nécessaire, de colorants et d'aromatisants » (tableau V). Elles sont généralement administrées dans ou avec de l'eau ou un autre liquide approprié. Elles se présentent, pour le traitement de la douleur, sous forme de préparations unidoses, en sachets [53][55]. Ce sont des formes solides mais dont le but est d'être dissout dans de l'eau avant administration. Le patient ingère une forme liquide.

Tableau V : Spécialités sous forme de poudres solubles [43]

DCI	Spécialités
Paracétamol	DOLIPRANE® pdre p sol buv, DOLKO® pdre p sol buv
Aspirine	ASPEGIC® pdre p sol buv
Ibuprofène	SPEDIFEN® glé p sol buv, SPIFEN® glé p sol buv

SPEDIFEN® et SPIFEN® sont présentés sous forme de granulés pour solution buvable (glé p susp buv). Cette forme est différente des poudres mais relativement similaire

au niveau de l'utilisation. Les granulés sont des « préparations constituées de grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre diverses manipulation ». Les granulés pour solution buvable sont destinés à être dissous dans le l'eau avant administration. Ils sont présentés en sachet-dose [55][43].

4.1.2.1.3. Formes solides

Ce sont des formes correspondant à une unité de prise, soit mise dans une enveloppe, soit comprimée, avec des excipients adaptés (tableau VI).

« Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle (à base de gélatine), de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de PA ». Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse. Les gélules (gél) sont des capsules à enveloppe dure. Les capsules à enveloppe molle sont généralement formées, remplies et fermées au cours d'un même cycle de fabrication [43][55].

Les comprimés (cp) sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs PA. Ils sont obtenus en agglomérant, par compression, un volume constant de particules ou, par un autre procédé de fabrication. Ils peuvent être avalés ou croqués.

Certains comprimés sont enrobés (cp enr) soit « recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines, gommes, gélatine, sucres, substances plastifiantes, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé » (cp pell). Les comprimés enrobés ou pelliculés ne doivent pas être croqués. Les comprimés contenant des AINS sont enrobés ou pelliculés, généralement pour ne pas être trop agressifs pour la muqueuse gastrique [43][55].

Tableau VI : Spécialités sous formes solides sèches [43]

DCI	Spécialités	Associations
Paracétamol	CLARADOL® cp, DAFALGAN® cp/gél, DOLIPRANE® cp/gél, DOLIPRANELIB® cp DOLKO® cp, EFFERALGAN® cp, EFFERALGANTAB® cp GELUPRANE® gél, PANADOL® cp	+ Caféine CLARADOL CAFEINE® cp + Caféine + poudre d'opium LAMALINE® gél + Codéine ALGICALM® cp, CLARADOL CODEINE® cp, CODOLIPRANE® cp, DAFALGAN CODEINE® cp pell, KLIPAL® cp pell, LINDILADE® cp, PRONTALGINE® cp, + Tramadol IXPRIM® cp pell, ZALDIAR® cp pell
Aspirine	ASPIRINE DU RHONE® cp/cp à croquer, ASPRO® cp	+ Codéine SEDASPIR® cp
Ibuprofène	ADVIL® cp enr, ANTARENE® cp pell, BRUFEN® cp pell, EXPANFEN® cp enr, NUREFLEX® cp enr, NUROFEN® cp enr, SPEDIFEN® cp pell, UPFEN® cp pell	+ Codéine ANTARENE CODEINE® cp
Kétoprofène	PROFENID® cp pell/gél, KETUM® cp pell	
Celecoxib	CELEBREX® gél	
Tramadol	CONTRAMAL® gél, TOPALGIC® gél, ZAMUDOL® gél	+ Paracétamol IXPRIM® cp, ZALDIAR® cp
Morphine	ACTISKENAN® gél, SEVREDOL® cp pell	
Oxycodone	OXYNORM® gél	

4.1.2.1.4. Formes à libération accélérée

Ces préparations ont une formulation permettant de mettre à disposition le PA plus rapidement (tableau VII). Ce sont des formes à libération modifiées dans le but d'obtenir une action accélérée. Ces formes permettent d'augmenter la biodisponibilité en modifiant la phase de libération du PA. Le plus souvent, après interaction avec un liquide, le PA est dissous ou dispersé, soit en ajoutant de l'eau au comprimé, soit en laissant le comprimé se déliter dans la bouche pour le dissoudre dans la salive. Ceci permet de raccourcir le temps de latence avant le début de l'action du PA [55].

Les comprimés effervescents (cp eff) sont des « comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone ». Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration [55].

Les comprimés solubles ou dispersibles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont « destinés à être dissous ou dispersés dans de l'eau avant l'administration. La solution ou dispersion obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés » [55].

Les comprimés orodispersibles (cp oro) sont des « comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement dans la salive avant d'être avalés » [55].

Les lyophilisats oraux (lyoc) sont des « préparations solides poreuses destinées soit à être placées dans la bouche, soit à être dispersées (ou dissoutes) dans de l'eau avant administration » [55].

Tableau VII : Spécialités à libération accélérée [43]

DCI	Spécialités
Paracétamol	CLARADOL® cp eff, DOLIPRANE® cp eff, EFFERALGAN® cp eff, PANADOL® cp eff, PARALYOC® lyoc, DOLIPRANEORO® cp oro, EFFERALGANODIS® cp oro
Aspirine	ALKA-SELTZER® cp eff, ASPIRINE UPSA® cp eff, ASPIRINE UPSA TAMPONNEE® cp eff, ASPRO® cp eff
Ibuprofène	UPFEN® cp eff
Tramadol	BIODALGIC®, TAKADOL®, ZUMALGIC®
Oxycodone	OXYNORMORO® cp oro

Pour augmenter la biodisponibilité, il est également possible d'améliorer la dissolution du PA. Il existe différentes méthodes : favoriser le mouillage des comprimés, en utilisant des agents de délitement très hydrophiles ; laisser une certaine porosité dans le comprimé et adapter la taille des particules constituant les formes (comprimés, gélules, poudres, etc) [54].

La biodisponibilité peut encore être augmentée en agissant sur l'absorption du PA. Un PA absorbé principalement en milieu intestinal est administré une demi-heure avant les repas ou sous une forme effervescente (pH basique et dégagement de gaz carbonique) pour activer le transit et permettre au PA de se retrouver plus rapidement dans sa zone d'absorption. Au contraire, si un PA est absorbé principalement au niveau gastrique, on peut ralentir le transit pour augmenter le temps de contact entre le PA et la muqueuse gastrique en l'administrant pendant les repas. L'acidité et les aliments gras le ralentissent également [54].

4.1.2.2. Utilisation des formes à libération immédiate chez la personne âgée

La voie orale est la voie d'administration de référence à privilégier selon les recommandations de l'OMS. Différentes formes galéniques permettent aujourd'hui une prise en charge adaptée de la douleur : des formes liquides buvables ou des formes destinées à le devenir par ajout de liquide (comprimé effervescent, dispersible, poudres solubles) ; des

formes solides à avaler (comprimé, gélule) ou à laisser déliter dans la bouche (comprimé orodispersible, lyophilisat oral). Les trois paliers de l’OMS sont disponibles. Il sera donc possible de traiter des douleurs légères, modérées ou sévères [55].

Les formes liquides buvables sont plus faciles à avaler que des formes solides, il apparait donc qu’elles peuvent être plus adaptées dans certains cas. Elles permettent d’obtenir une meilleure biodisponibilité car le PA se retrouve plus rapidement en solution. Les spécialités renfermant des antalgiques de palier 1 sont réservées à l’usage pédiatrique, par contre les spécialités renfermant du tramadol ou de la morphine peuvent être utilisées chez l’adulte et le sujet âgé. CONTRAMAL® et TOPALGIC en solution buvable contiennent du sucre, de l’huile essentielle de menthe et un arôme anis. La solution d’ORAMORPH® peut être prise telle quelle ou mélangée à une boisson sucrée. La saveur sucrée, souvent appréciée des personnes âgées, permet d’améliorer l’observance. En revanche, la conservation est moins pratique, ces formes sont souvent conditionnées en flacons plus ou moins volumineux. ORAMORPH® existe en unidoses ou en flacon. Les flacons unidoses, peuvent s’avérer plus pratiques pour le patient, tout en sécurisant la dose à ingérer. Ce produit contient du sodium, ces excipients sont à noter en cas de régime spécifique (diabète, hypertension...). Chez les patients ayant des troubles de la déglutition, ou pour masquer le goût, il est possible d’administrer la dose prescrite dans une alimentation semi-solide (purée, compote, confiture, yaourt...) [43].

Les formes effervescentes, dispersibles ou les poudres, donnent une forme liquide. On trouve également des molécules appartenant aux 3 paliers. Les formes effervescentes contiennent une quantité non négligeable de sodium [43]. Ces formes sont également appréciées des personnes âgées pour « le côté gazeux » qui les rend plus agréable à boire [56].

Les formes à libération immédiate sont utilisées pour le traitement des douleurs légères ou modérées pour les paliers 1 et 2. En ce qui concerne le palier 3, ces formes sont adaptées à des situations particulières : urgence, équilibration rapide de douleurs intenses, douleurs instables,...[43][40][50].

4.1.3. Formes à libération modifiée

Ce sont des « préparations où la libération de la (ou des) substance(s) active(s) a fait l'objet, quant à sa vitesse et/ou son lieu, d'une modification délibérée résultant d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial, et est donc différente de celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. Les formes à libération modifiée comprennent les formes à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle ». Parmi ces formes, les plus utilisées pour traiter la douleur sont les formes à libération prolongée. Elles se caractérisent par une vitesse de libération du PA inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie [55].

4.1.3.1. Spécialités disponibles à libération modifiée

Les spécialités à libération modifiée utilisées dans le traitement de la douleur seront essentiellement des formes à libération prolongée (tableau VIII). La vitesse de libération du PA est donc inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie, mais la durée d'action est plus longue. La forme doit contenir une dose d'attaque, qui va permettre d'initier le traitement, et une dose d'entretien pour maintenir la concentration plasmatique optimale. Le mécanisme de libération du PA doit se faire sur environ 8 à 12 heures [54][55].

Tableau VIII : Spécialités à libération modifiée [43]

DCI	Spécialités
Aspirine	ASPIRINE PH8® cp gastroresistant
Ibuprofène	NUREFLEX LP® gél
Kétoprofène	BI-PROFENID LP® cp, PROFENID LP® cp, KETUM LP® cp
Diclofénac	VOLTARENE LP® gél
Dihydrocodéine	DICODIN LP® cp
Tramadol	CONTRAMAL LP® cp, MONOCRIXO LP® gél, TOPALGIC LP® cp, ZAMUDOL LP® gél
Morphine	MOSCONTIN LP® cp enr, SKENAN LP® gél
Oxycodone	OXYCONTIN LP® cp

L'ASPIRINE PH8® est sous une forme à libération différée, elle est formulée de manière à résister aux liquides gastriques pour se libérer dans l'intestin. Elle sera donc non irritante pour l'estomac et mieux tolérée [43].

Les formes à libération prolongée permettent une administration toutes les 12 heures voire toutes les 24 heures, selon la formulation. Elles ont pour cible le signal douloureux de fond. Pour les douleurs modérées à sévères, le traitement antalgique repose sur l'association des deux types de formes, une prise systématique de la forme à longue durée d'action avec, si besoin, la prise de doses « secours » à libération immédiate [38].

Dans le cas de douleurs sévères traitées par les antalgiques de palier 3, si le patient présente plus de quatre accès douloureux par jour pendant plus de quatre jours consécutifs, la dose du morphinique à libération prolongée utilisée pour traiter la douleur chronique doit être réévaluée. En cas de modification de ce morphinique ou de sa posologie, la dose doit être réévaluée et éventuellement réadaptée pour garantir l'utilisation d'une dose optimale. Toute nouvelle adaptation de la dose d'un analgésique, quel qu'il soit, doit être impérativement effectuée sous surveillance médicale (figure 15) [38].

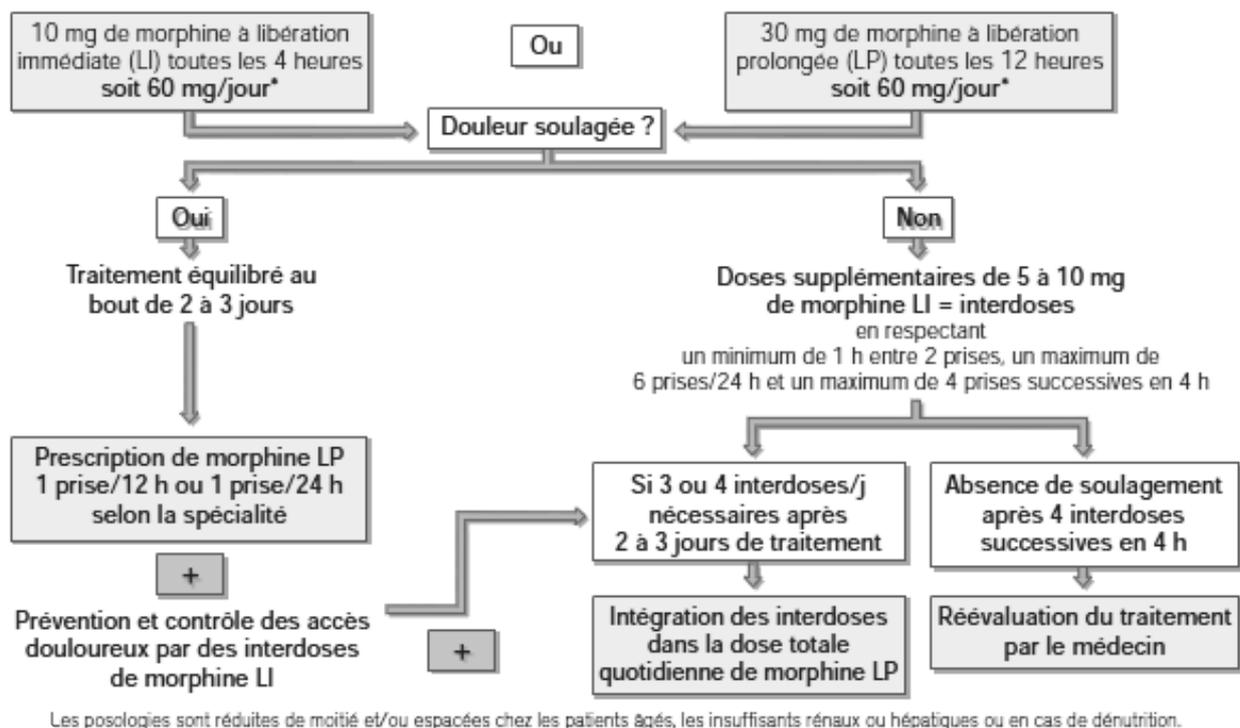


Figure 15 : Conduite à tenir pour l'instauration d'un traitement opioïde [57]

4.1.3.2. Utilisation chez la personne âgée des formes à libération modifiée

Les formes à libération prolongée permettent de diminuer le nombre de prises par jour. Elles sont donc préférables chez la personne âgée, souvent polymédiquée, pour limiter la quantité de médicaments. La dose unitaire de PA contenue dans la forme galénique est plus importante qu'une forme à libération immédiate. En cas d'intolérance ou d'allergie, le risque d'effets graves est plus important.

De manière générale, il ne faut pas casser, écraser, ni croquer les comprimés afin de préserver le système de libération prolongée. Il est toutefois possible d'ouvrir les gélules contenant des microgranules à libération prolongée pour les administrer dans un liquide, une préparation semi-solide (purée, compote, confiture, yaourt) ou à la cuillère, ce qui peut s'avérer intéressant chez les patients présentant des difficultés à la déglutition (SKENAN LP®, ZAMUDOL LP®...). De plus il existe des formes à libération prolongées sous forme de comprimés sécables. Ainsi le BI-PROFENID®, par sa formulation en comprimé bicouche,

peut être coupé en deux parties. Ces deux couches sont indépendantes, la couche supérieure va libérer de manière immédiate 50 mg de kétoprofène, et la seconde couche, contenant la même dose, est pelliculée de manière à avoir une action retardée par rapport à la première. [43].

4.2. Voie transdermique et formes galéniques

La peau est une voie d'administration générale connue depuis de nombreuses années, l'utilisation de cette voie s'est fortement développée depuis l'apparition des systèmes transdermiques. Ce site d'administration a été associé au concept de libération contrôlée pour permettre une administration systémique, contrôlée et prolongée de PA qui sont mal absorbés par d'autres voies ou subissent une dégradation trop importante par voie orale par exemple [58].

4.2.1. Passage à travers la peau

La peau est soumise en permanence aux agressions des agents physiques ou chimiques du milieu extérieur. C'est une barrière physiologique efficace, elle est néanmoins perméable à certaines substances chimiques et peut donc laisser passer des PA pouvant être à l'origine d'effets locaux ou généraux, seuls les traitements généraux seront évoqués [54].

4.2.1.1. Structure de la peau

La peau est présente sur toute la surface du corps, elle joue un rôle important dans la régulation thermique, la détection de stimuli extérieurs et l'excrétion de déchets. Elle est constituée de trois couches distinctes : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (figure 16). Ces couches contiennent des annexes : les glandes sudoripares, les follicules pileux et les glandes sébacées, qui créent des zones de discontinuité au niveau de l'épiderme [54].

L'épiderme est un épithélium mince (moins de 1 millimètre) composé de kératinocytes. Ils migrent à travers l'épiderme depuis les couches basales jusqu'aux cellules cornées. Les cellules cornées sont soudées par un ciment extracellulaire lipidique. L'épiderme n'est pas irrigué directement par des vaisseaux sanguins, mais par diffusion du derme. Il contient de nombreuses terminaisons nerveuses [59].

Le derme est composé de cellules associées à des fibres de collagène et d'élastine. Le derme contient également des vaisseaux sanguins. Cette couche joue un rôle dans la cicatrisation, la thermorégulation et dans la sudation [59].

L'hypoderme est largement vascularisé. Il peut contenir plus ou moins de tissu adipeux, sous formes de lobules. Plus une zone corporelle est soumise à des chocs, plus l'hypoderme est épais (talon, fesses,...) car il a essentiellement une fonction d'amortissement des chocs et de protection du froid par isolation [59].

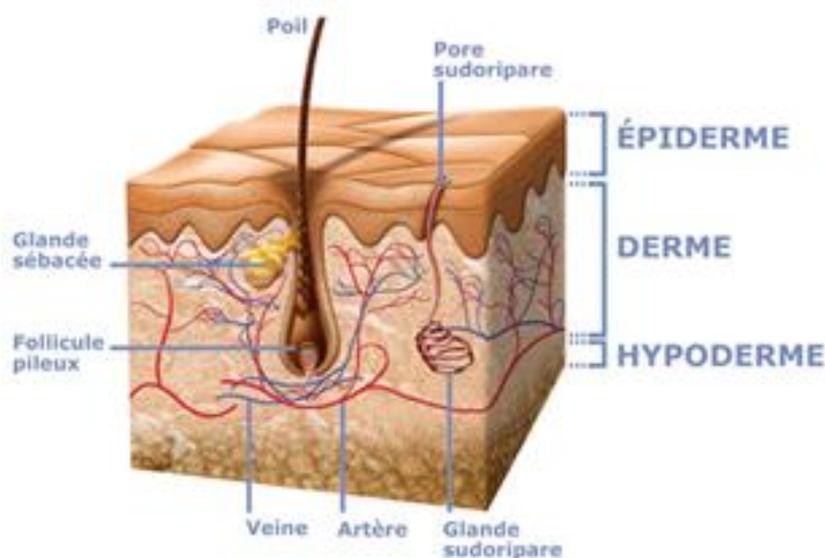


Figure 16 : Structure de la peau [60]

4.2.1.2. Absorption cutanée

Les PA traversent la couche cornée en diffusant dans les espaces intercellulaires le long des bicouches lipidiques, où coexistent des régions lipophiles et hydrophiles. Les substances de faible poids moléculaire et lipophiles se répandent facilement dans la couche cornée et les glandes sébacées. Le passage vers les couches plus profondes nécessite un caractère hydrophile. Les possibilités pour un PA de traverser la peau jusqu'au derme ou à l'hypoderme sont importantes pour les PA amphiphiles [59][61].

Les facteurs physiologiques pouvant modifier l'absorption percutanée sont divers :

- l'état de la peau, la peau lésée ne joue plus son rôle de barrière ;
- l'âge de la peau, la peau des enfants est plus perméable ;
- le flux sanguin, la vasoconstriction entraîne la formation de dépôts ;
- le site d'application (peau abdominale, dorsale, plantaire, cuir chevelu...)
- l'hydratation de la peau, la couche cornée gonflée d'eau perd sa résistance à la diffusion ;
- la température et l'occlusion, qui intensifient la rétention cutanée et l'absorption percutanée de nombreux PA.

Chez les personnes âgées, la peau est moins perméable car la vascularisation est diminuée et la peau est moins hydratée. En revanche la peau est plus fine, les tissus sous-jacents sont plus concentrés en graisses, il peut y avoir un stockage des molécules lipophiles dans ces lobules graisseux, d'où le risque d'un éventuel surdosage. On ne peut donc pas prévoir les modifications d'absorption cutanée chez la personne âgée, il faut utiliser les médicaments avec prudence et commence par la dose la plus faible [54].

4.2.2. Spécialités disponibles par voie transdermique

Les dispositifs transdermiques sont des préparations pharmaceutiques souples, de dimensions variables, qui servent de support à une ou plusieurs substances actives. Ils sont destinés à libérer et diffuser une ou plusieurs substances actives dans la circulation générale après passage de la barrière cutanée. Les dispositifs transdermiques sont généralement

constitués d'un support externe sur lequel est fixée une préparation contenant le PA (tableau IX) [55].

La face du dispositif correspondant à la surface de libération est recouverte d'un film protecteur, que l'on retire avant d'appliquer le dispositif sur la peau. Le support externe est une membrane imperméable au PA, et normalement imperméable à l'eau, qui reçoit et protège la préparation. Celle-ci peut contenir des solubilisants ou substances destinées à modifier la vitesse de libération ou à favoriser l'absorption transdermique. Elle peut être constituée d'une matrice ou prendre la forme d'un réservoir semi-solide dont une des parois est une membrane qui peut moduler la libération et la diffusion du PA. Dans les spécialités comprenant du fentanyl, les dispositifs sont de type réservoir. Ils ne peuvent donc pas être découpés. Ils sont généralement conditionnés en sachets individuels scellés [62][43].

Le dispositif doit être placé sur une région glabre de la peau du haut du corps (thorax, dos, partie supérieure du bras), immédiatement après l'avoir sorti du sachet. Il faut changer de zone d'application à chaque utilisation d'un patch. Pour éliminer les poils éventuels, il est possible d'utiliser des ciseaux (mais pas de rasoir). Avant l'application, la peau doit être lavée à l'eau (sans produits nettoyants) et séchée soigneusement. Pour que le dispositif adhère, il faut appuyer légèrement avec la paume de la main pendant 30 secondes. Le dispositif étant protégé par un film externe imperméable, il peut être porté sous la douche. Il est parfois nécessaire d'assurer une fixation supplémentaire du patch. Les patches de fentanyl permettent une délivrance systémique continue de fentanyl pendant 72 heures, ils seront donc utilisés pour le traitement de fond de la douleur. Une fois le patch utilisé, il faut le placer sur un système de récupération et rapporter la boîte avec les cinq patches utilisés à la pharmacie [43].

Tableau IX : Spécialités utilisées par voie transdermique [43]

DCI	Spécialités
Fentanyl	DUROGESIC®, MATRIFEN®

4.2.3. Utilisation des formes transdermiques chez la personne âgée

La voie transdermique est une alternative à la voie orale en cas de douleur relativement stable, tout en restant efficace et non invasive. Cette forme bénéficie d'une bonne acceptabilité chez les patients âgés, qui la considèrent comme efficace et facile à manipuler. Seul le fentanyl a été développé sous cette forme du fait de sa liposolubilité élevée. Les dispositifs transdermiques permettent une libération continue du principe actif sur une durée de 72 heures, avec cependant des variations possibles selon les conditions cutanées (fièvre, inflammation locale...) où un risque de surdosage existe. La demi-vie du fentanyl est de 17 heures, en cas de surdosage ou d'effets indésirables il faudra traiter par un antagoniste : la naloxone. La demi-vie est plus fréquemment augmentée chez la personne âgée par diminution de la clairance. Il faudra donc surveiller l'apparition d'effets indésirables, le premier signe étant souvent une somnolence [43][56].

Différents dosages peuvent être associés pour atteindre la dose optimale. Les personnes âgées ayant une sensibilité particulière aux effets indésirables centraux (confusion, somnolence...) et digestifs, il faudra faire une augmentation prudente des posologies. Après retrait, un délai de 12 heures est à respecter en cas de relais par un autre opioïde.

L'absorption transdermique du fentanyl est moins prévisible chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes, en raison de la diminution du tissu graisseux et de l'atrophie musculaire. Une augmentation et une diminution d'absorption ont toutes deux été rapportées. Chez les patients très minces, la perte de matière grasse sous cutanée diminue l'absorption transdermique et peut résulter en une perte d'efficacité. Bien qu'il soit utile chez certains patients bien sélectionnés (diminution d'observance aux médicaments administrés par voie orale, dysphagie, contrôle de la douleur non satisfaisant avec les opioïdes oraux), le fentanyl transdermique ne devrait être utilisé que chez des patients qui tolèrent bien des doses équianalgésiques d'opioïdes à libération immédiate ou d'autres opioïdes à libération prolongée [43][24][50].

4.3. Voie transmuqueuse et formes galéniques

En permettant le passage d'une substance active au travers d'un tissu richement vascularisé et perméable, les voies transmuqueuses constituent une alternative intéressante. D'un point de vue pratique, les voies transmuqueuses, qu'elles soient sublinguale et buccale, nasale, vaginale, rectale ou pulmonaire, permettent d'éviter l'effet de premier passage hépatique, d'obtenir une absorption rapide de la substance active par rapport à la voie orale, d'administrer des médicaments à un patient qui ne peut pas avaler ou qui est nauséux, d'administrer des substances qui sont soit dégradées dans le tube digestif, soit non absorbées par celui-ci. Aujourd'hui, de nombreuses substances actives sont disponibles sous cette forme, notamment pour traiter la douleur le plus rapidement possible [63].

4.3.1. Organisation de la muqueuse buccale

Anatomiquement, la muqueuse est séparée en plusieurs territoires (figure 17) :

- les lèvres, riches en muscles striés, ont un versant cutané et un versant interne muqueux riche en glandes salivaires accessoires ;
- la muqueuse jugale, contient avec de nombreuses glandes salivaires accessoires ;
- la langue, dont la muqueuse de la face supérieure est épaisse, composée des papilles sensorielles du goût. L'absorption sur cette partie de la muqueuse est très faible. La face inférieure de la langue, moins étendue, est tapissée par une muqueuse très mince, transparente et sous laquelle passent de nombreux capillaires. C'est le lieu d'administration des PA par voie sublinguale (ou perlinguale) ;
- les gencives où la muqueuse circonscrit le collet des dents et recouvre l'os alvéolaire auquel elle est étroitement fixée
- le palais dur, au niveau duquel la muqueuse est étroitement amarrée au tissu conjonctif et au plan osseux sous-jacent, et sillonnée de plis transversaux ;
- le palais mou, situé en arrière [54][64].

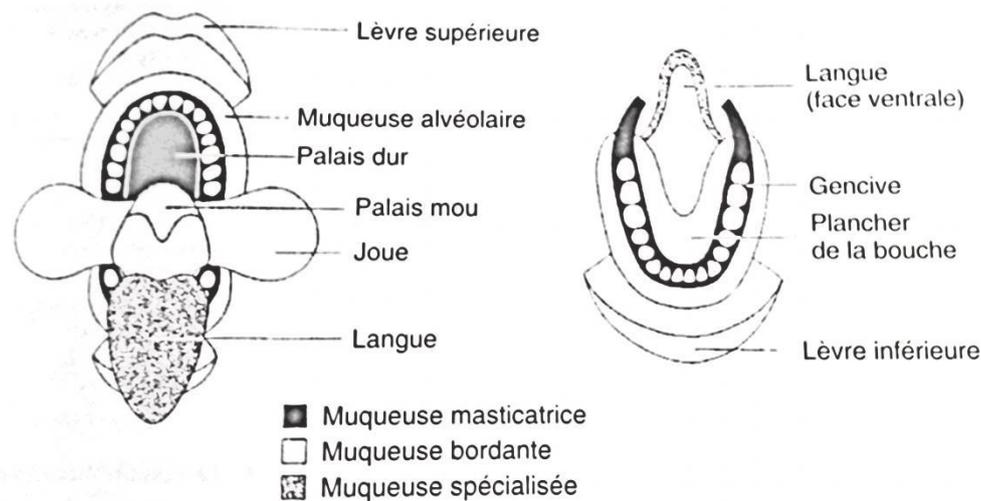


Figure 17 : Schéma des différentes zones de la muqueuse buccale [58]

L'irrigation de la muqueuse buccale est assurée par les branches terminales de trois artères issues de l'artère carotide externe : l'artère maxillaire, l'artère faciale et l'artère linguale. La circulation de retour se fait par la veine jugulaire interne, la veine cave supérieure vers le cœur droit et le reste de l'organisme. Un PA administré à partir de la muqueuse buccale, se subira pas l'effet de premier passage hépatique, il ne sera pas métabolisé avant d'atteindre la circulation générale [58].

4.3.1.1. Voie sublinguale

4.3.1.1.1. Spécialités disponibles par voie sublinguale

Les comprimés sublinguaux sont des préparations unidoses destinées à être appliquées sous la langue, en vue d'une action systémique (tableau X).

Il faut placer les comprimés directement sous la langue, le plus loin possible. Il ne faut pas avaler, ni mâcher, ni sucer le comprimé mais le laisser se déliter complètement sous la langue. Il ne faut pas manger ni boire avant la dissolution complète du comprimé. Chez les patients souffrant de sécheresse buccale il est possible d'utiliser de l'eau pour humidifier la muqueuse buccale avant la prise du comprimé [43][55].

Tableau X : Spécialités utilisées par voie sublinguale [43]

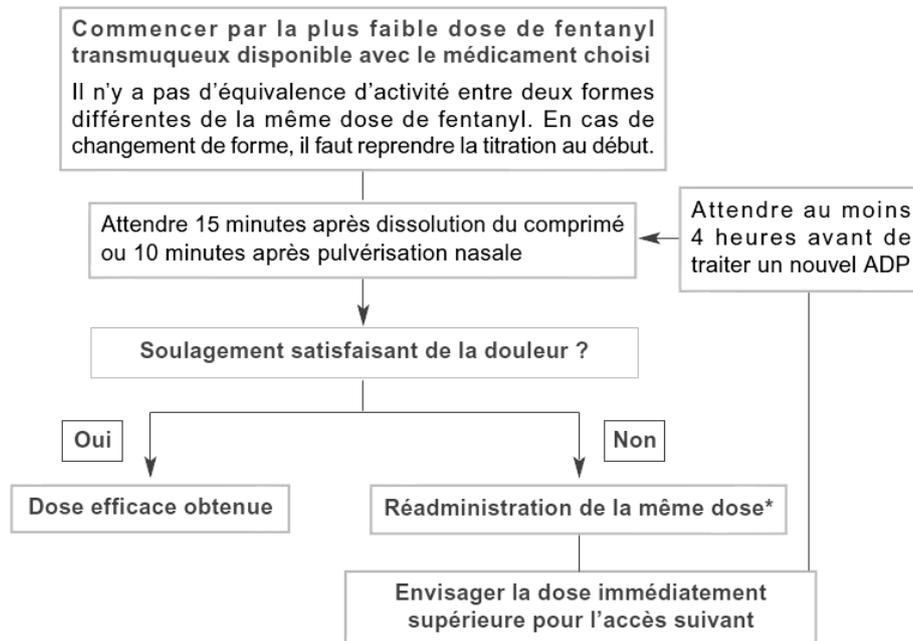
DCI	Spécialités
Fentanyl	ABSTRAL®, (EFFENTORA®)
Buprénorphine	TEMGESIC®

TEMGESIC® est indiqué dans les douleurs intenses en particulier post-opératoires et néoplasiques et ABSTRAL® est utilisé pour traiter les ADP chez les patients adultes utilisant un traitement efficace par des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Un traitement efficace se définit par : une douleur de fond absente ou d'intensité faible, un respect du sommeil, moins de quatre accès douloureux par jour, des activités habituelles qui restent possibles ou peu limitées par la douleur, des effets indésirables mineurs ou absents [38].

Pour déterminer les doses utiles, il est important de faire une titration. Elle sera identique pour toutes les spécialités utilisées dans le traitement des ADP, seules les posologies et les délais d'attente entre deux doses vont changer (figure 18).

Avec ABSTRAL® par exemple, le patient commence par prendre un comprimé sublingual à 100 µg, il doit ensuite attendre 15 à 30 minutes avant d'administrer un deuxième comprimé à 100 µg si l'analgésie est insuffisante. En cas d'échec des deux comprimés, lors d'un nouvel accès douloureux, le patient devra passer au comprimé au dosage immédiatement supérieur (200 µg) suivi si nécessaire d'un comprimé à 100 µg 15 à 30 minutes plus tard. À partir d'une dose initiale de 400 µg, le deuxième comprimé est à 200 µg. Les doses supérieures à 800 µg n'ont pas été évaluées lors des études cliniques. Lorsque la dose appropriée a été déterminée, le patient doit continuer à l'utiliser, la consommation étant limitée à 4 doses par jour [43][38].

Traitement des accès douloureux paroxystiques
(patient sous traitement de fond antalgique à posologie stable)



* Pour Abstral® : administration de 100 µg si la dose précédente était de 100 à 300 µg, administration de 200 µg si la dose précédente était de 400 ou 600 µg.

Pour Effentora® : le second comprimé ne doit être pris que 30 minutes après le premier.

Pour Instanyl® : la réadministration se fait dans l'autre narine.

Figure 18 : Méthode de titration pour le traitement des ADP [65]

En cas de modification marquée de la réponse (analgésie ou effets indésirables), une nouvelle adaptation de la dose peut être nécessaire pour assurer le maintien d'une dose optimale. Si le patient présente plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour pendant plus de quatre jours consécutifs, la dose du morphinique à longue durée d'action utilisé pour traiter la douleur chronique doit être réévaluée. En cas de modification de ce morphinique ou de sa posologie, la dose doit être réévaluée et éventuellement réadaptée pour garantir l'utilisation d'une dose optimale. Toute nouvelle adaptation de la dose d'un analgésique, quel qu'il soit, doit être impérativement effectuée sous surveillance médicale [43][38].

Pour TEMGESIC®, les comprimés ne doivent pas être avalés ni croqués, il faut les placer sous la langue et les laisser se déliter. Chez l'adulte, la posologie est de 1 à 2 comprimés par prise, en moyenne 3 fois par jour. Chez le sujet âgé de plus de 65 ans et notamment de plus de 80 ans il convient de diminuer la posologie de moitié [43].

4.3.1.1.2. Utilisation des formes sublinguales chez la personne âgée

Les substances actives administrées par voie sublinguale ont une action accélérée par rapport aux formulations traditionnelles, puisqu'elles entrent très rapidement dans le flux sanguin. Cette voie évite l'effet de premier passage hépatique. Mais, une fraction se retrouve toujours dans le tractus gastro-intestinal, lorsque le patient avale sa salive. Il faut un minimum de salive pour dissoudre le comprimé, mais il est possible de boire pour humidifier la muqueuse avant la prise du comprimé.

Les comprimés sont souvent petits et difficiles à manipuler, ce qui est nécessaire pour limiter le réflexe de déglutition, mais ne paraît pas adapté à la population âgée. De plus le comprimé doit être sorti du blister avec précaution, il ne faut pas l'écraser en le poussant à travers l'opercule, mais il faut soulever la feuille d'aluminium pour pouvoir libérer le comprimé (figure 19). Il est important d'être bien sûr que le comprimé soit dissout avant de manger ou boire. La saveur est également à prendre en compte car si elle ne plait pas au patient ; il y a un risque de diminution de l'observance du traitement ; ce problème est d'autant plus important que l'on s'adresse à des personnes âgées. Le comprimé d'ABSTRAL® semble relativement sans saveur [53][64].

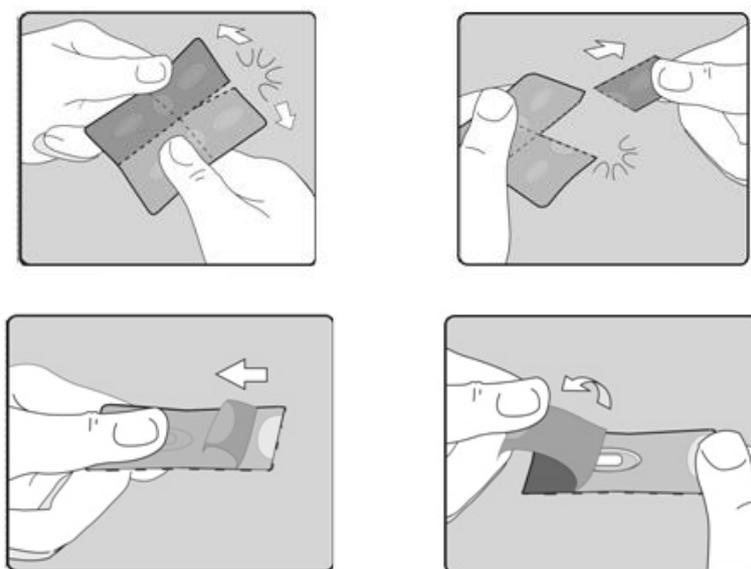


Figure 19 : Schéma d'ouverture du blister d'ABSTRAL® [43]

4.3.1.2. Voie gingivale

4.3.1.2.1. Spécialités disponibles par voie gingivale

Les comprimés gingivaux (tableau XI) sont des préparations unidoses solides destinées à être appliquées dans l'espace gingivo-jugal, en vue d'une action systémique [55].

Tableau XI : Spécialités utilisées par voie gingivale [43]

DCI	Spécialités
Fentanyl	ACTIQ®, EFFENTORA®

ACTIQ® est un comprimé gingival de type matriciel avec applicateur (figure 20). Il faut frotter le comprimé sur la face interne de la joue sans le sucer, le mâcher ni le croquer. En cas de sécheresse buccale, il est possible de boire un peu d'eau avant la prise du médicament pour humidifier la muqueuse. Une titration est nécessaire. La dose initiale est de 200 µg, elle peut être répétée au bout de 15 minutes si la douleur persiste [43].



Figure 20 : Comprimé gingival avec applicateur d'ACTIQ® [66]

EFFENTORA® est un comprimé dont le mécanisme de libération du PA est l'effervescence. Il faut place le comprimé, immédiatement après ouverture de la plaquette thermoformée, dans la partie supérieure de la cavité buccale, entre la joue et la gencive, près d'une molaire. Il peut éventuellement être utilisé par voie sublinguale. Le comprimé se désagrège en 14 à 25 minutes ; pendant ce temps, il ne faut pas boire ni manger. S'il reste des morceaux après 30 minutes, le patient peut les avaler avec un verre d'eau. Il faudra faire une

titration pur déterminer la dose adaptée à chaque patient, selon les mêmes modalités qu'ABSTRAL® [43].

4.3.1.2.2. Utilisation des formes gingivales chez la personne âgée

EFFENTORA® se présente, comme ABSTRAL® sous la forme d'un petit comprimé, il doit également être sorti de son alvéole en soulevant la feuille de couverture sans pousser le comprimé ou l'écraser. Il ne faut rien ingérer pendant 30 minutes pour que le comprimé se désintègre. Il est également possible d'humidifier la muqueuse en buvant un verre d'eau en cas de sécheresse buccale. Selon une étude, il apparaît qu'ABSTRAL® serait plus pratique, plus facile à ouvrir et aurait une meilleure saveur qu'EFFENTORA® qui lui, serait long à se déliter et se décollerait facilement de la muqueuse gingivale [43][67].

ACTIQ® est une forme originale comprenant un applicateur. Le comprimé est destiné à être frotté sur la muqueuse pendant 15 minutes pour que le comprimé se délite, l'action est relativement rapide, à condition de ne pas le sucer. Pourtant la forme peut prêter à confusion, ainsi que l'arôme de baies. Il est important que la personne âgée comprenne l'utilité du frottement pour ne pas risquer une mauvaise utilisation du dispositif [43].

4.3.2. Voie nasale et formes galéniques

L'utilisation de la voie nasale comme voie d'accès à la circulation générale est relativement récente. Jusqu'au début des années 1980 ; le développement des formes nasales concernait principalement les traitements locaux.

Les cavités nasales (figure 21) s'étendent des narines jusqu'au pharynx. La muqueuse nasale est caractérisée par une vascularisation abondante, état favorable à l'absorption médicamenteuse, et un système autonettoyant mucociliaire, qui peut être gênant puisque, pour parvenir aux vaisseaux sanguins, les principes actifs ne doivent pas être entraînés par ce courant [64].

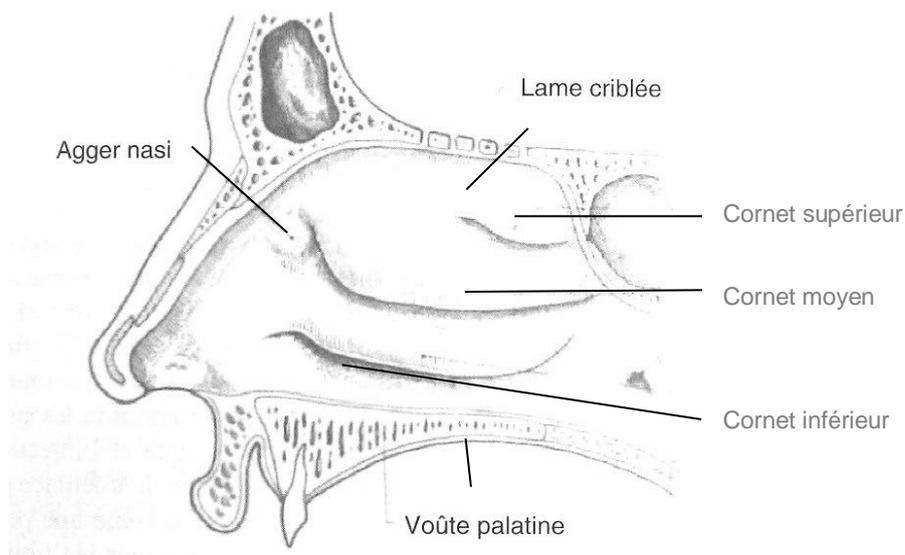


Figure 21 : Paroi latérale d'une coupe nasale [58]

4.3.2.1. Spécialités disponibles par voie nasale

Les préparations liquides pour instillation ou pulvérisation nasale (tableau XII) sont des « solutions, des émulsions ou des suspensions destinées à être instillées ou pulvérisées dans les cavités nasales. Les préparations liquides pour instillation nasale sont habituellement conditionnées en récipients multidoses comportant un dispositif d'administration approprié. Elles sont conditionnées en récipients avec nébuliseur, ou en récipients pressurisés munis d'un système d'administration approprié, avec ou sans valve doseuse ». La taille des gouttelettes pulvérisées est telle que leur dépôt se localise dans la cavité nasale [55].

Tableau XII : Spécialités disponibles par voie nasale [43]

DCI	Spécialités
Fentanyl	INSTANYL® (10 doses), PECFENT® (8 doses)

Ces deux spécialités sont indiquées dans le traitement des ADP chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuses.

Le flacon d'INSTANYL® (figure 22) doit être amorcé par 3 ou 4 actionnements, jusqu'à ce qu'une fine brume soit formée. Une titration permet de déterminer la dose à utiliser. La dose initiale est de 50 µg, à renouveler si nécessaire au bout de 10 minutes. Il est recommandé que le patient se trouve en position assise ou debout au moment de l'administration. L'embout du flacon pulvérisateur doit être nettoyé après chaque utilisation. Le flacon doit être conservé en position verticale. L'altération de la muqueuse par une inflammation ne semble pas intervenir dans l'absorption. En effet l'exposition globale au fentanyl, chez les sujets présentant un rhume ou une rhinite allergique, sans traitement antérieur par vasoconstricteur nasal, est comparable à celle observée chez les sujets sains. En revanche il est recommandé d'envisager une autre voie d'administration en cas de traitement simultané de maladies concomitantes pouvant être traitées par voie nasale [43].



Figure 22 : Présentation d'INSTANYL®[66]

PECFENT® (figure 23) ne doit être sorti de l'emballage extérieur avec sécurité enfant qu'au moment de l'utilisation et le capuchon de protection doit être retiré. Il est nécessaire de faire une titration, la dose initiale est de 100 µg à renouveler si nécessaire au bout de 30 minutes. Avant la première utilisation, le flacon pulvérisateur doit être amorcé en le tenant en position verticale et en pressant et relâchant plusieurs fois les ailettes repose-doigt situées de chaque côté de l'embout nasal jusqu'à l'apparition d'une barre verte dans la fenêtre du compteur de doses. Il faut introduire l'embout nasal dans la narine, à environ 1 cm de distance de l'entrée de la narine et en l'orientant vers la racine du nez. Une pulvérisation est ensuite administrée en pressant puis relâchant les ailettes repose-doigt de part et d'autre de l'embout

nasal. Un « clic » se fera alors entendre et le nombre affiché par le compteur de doses augmentera d'une unité [43].

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent ne pas sentir l'administration de la pulvérisation et qu'ils doivent donc se fier au clic sonore et à la modification de l'affichage du compteur pour avoir confirmation de la délivrance effective d'une pulvérisation. Un blocage définitif de la pompe intervient après délivrance de la dernière pulvérisation. La brume de gouttelettes produite par le pulvérisateur forme un gel à la surface de la muqueuse nasale. Il est recommandé aux patients de ne pas se moucher immédiatement après l'administration [43].



Figure 23 : Présentation de PECFENT® [66]

La voie nasale est déconseillée dans certains cas :

- rhinite chronique atrophique par la forte diminution de l'absorption ;
- obstruction nasale bilatérale (causée par des tumeurs ou des polypes) ;
- chirurgie d'exérèse ou radiothérapie ;
- certaines pathologies modifiant la résorption (dyskinésie ciliaire, mucoviscidose, diabète ou asthme ancien) ;
- présence de croûtes nasales ;
- épisodes récurrents d'épistaxis ;

- utilisation concomitante de vasoconstricteur nasal par modification du profil d'absorption du fentanyl [33].

4.3.2.2. Utilisation des formes nasales chez la personne âgée

Ce système apparaît comme intéressant lorsque la voie orale est inaccessible. En revanche l'administration d'INSTANYL® est complexe à cause de l'absence de compteur de dose, il n'y a pas de matérialisation de la prise, ce qui pose des soucis au niveau de la traçabilité et du risque d'abus. PECFENT® a un compteur de doses et une fenêtre de visualisation lors de l'amorce, il est donc plus simple d'utilisation, notamment pour les personnes âgées [67].

La pulvérisation doit se faire chez un patient assis ou debout pour que la dose délivrée se dépose sur le bon site. Il ne convient donc pas aux personnes alitées. L'embout doit être nettoyé après chaque pulvérisation [64].

4.3.3. Voie rectale et formes galéniques

Les suppositoires sont des préparations unidoses solides. Leur forme, volume et consistance sont adaptés à l'administration par voie rectale. Lorsqu'un suppositoire est introduit dans le rectum, il fond ou se dissout dans les liquides du rectum, ce qui permet de mettre en contact le PA et la muqueuse. La muqueuse est vascularisée par trois groupes de veines hémorroïdales : les veines hémorroïdales inférieures, moyennes et supérieures. Les veines hémorroïdales supérieures se jettent dans la veine mésentérique inférieure, puis dans la veine porte, amenant ainsi directement le sang dans le foie. Les veines hémorroïdales inférieures et moyennes, arrivent à la veine cave inférieure par l'intermédiaire des veines iliaques externes, amenant directement le sang dans la circulation générale en évitant le foie [54].

Peu de molécules sont disponibles par voie rectale, il existe essentiellement des molécules de palier 1 (paracétamol DOLIPRANE®, DAFALGAN®) ou de palier 2 (paracétamol, poudre d'opium, caféine LAMALINE®)[43].

4.4. Voie parentérale et formes galéniques

La voie parentérale est utilisée pour l'administration de médicaments dans les cas d'urgence ou lorsque les PA ne sont pas absorbés par les muqueuses gastriques et intestinales, s'ils sont émétisants, détruits ou inactivés par les sécrétions du tube digestif. Les modes d'administration les plus fréquemment utilisés sont les injections par voie intravasculaire (IV), sous-cutanée (SC) et intramusculaire (IM). Il existe d'autres voies : intradermique, intra-articulaire, intrarachidienne, intrapleurale, mais elles sont d'utilisation moins courantes et souvent réservées à l'obtention d'effets localisés [54].

4.4.1. Voies SC/IM/IV

4.4.1.1. Caractéristiques de ces voies d'administration

La voie IV est la seule voie pour laquelle la phase d'absorption est supprimée. Le PA se retrouve directement dans la circulation sanguine. Elle permet donc de traiter rapidement une douleur très intense. Elle peut être recommandée chez les patients porteurs d'une chambre implantable ou d'un cathéter veineux central pour la facilité d'administration. [50]

Les voies SC et IM assurent une posologie précise en raison d'une absorption le plus souvent totale du PA administré. Elles présentent également l'avantage d'éviter le passage hépatique des PA avant qu'ils n'atteignent la circulation générale. Le tissu SC est un tissu conjonctif formé de faisceaux de fibres de collagène et de fibres élastiques. Il est vascularisé mais le débit sanguin y est très faible. Le tissu musculaire est formé principalement de fibres striées et possède une vascularisation très développée. Le flux sanguin est différent selon la localisation anatomique du muscle. Ces deux tissus renferment également des fibres nerveuses, pouvant être à l'origine d'une douleur à l'injection. La voie SC est utilisée

principalement pour l'administration contrôlée par le patient, ou la seringue électrique [54][50].

4.4.1.2. Spécialités disponibles par voie parentérale

Les préparations injectables (tableau XIII) sont des « solutions, émulsions ou suspensions stériles. Elles sont préparées par dissolution ou dispersion des substances actives et éventuellement des excipients dans de l'eau, dans un liquide non aqueux approprié, pouvant ne pas être stérile dans les cas justifiés, ou dans un mélange de ces 2 liquides. Les solutions injectables, examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides et pratiquement exemptes de particules. Les émulsions injectables ne présentent pas de signe de séparation de phases. Les suspensions injectables peuvent présenter un sédiment, qu'il est facile de disperser par agitation de façon à obtenir une suspension suffisamment stable pour permettre l'administration de la dose voulue » [55].

Tableau XIII : Spécialités utilisées par voie parentérale [43]

DCI	Spécialités
Paracétamol	PERFALGAN®
Aspirine	ASPEGIC®
Kétoprofène	PROFENID®
Néfopam	ACUPAN®
Tramadol	CONTRAMAL®, TOPALGIC®
Morphine	MORPHINE COOPER®, MORPHINE LAVOISIER®

4.4.1.3. Utilisation des formes injectables chez la personne âgée

La voie SC permet de traiter des patients ayant des difficultés à prendre une médication par voie orale (difficulté de déglutition, anorexie, polymédication orale, diminution de l'état de conscience) ou ceux présentant des troubles gastro-intestinaux (malabsorption digestive, occlusion intestinale, nausées et vomissements non contrôlés). L'administration peut être réalisée sur un mode continu (traitement de fond) et/ou par bolus (traitement aigu). La voie IM n'est pas recommandée du fait de son caractère douloureux et de l'absence de bénéfice thérapeutique par rapport à la voie SC [50].

4.4.2. Administration contrôlée par le patient

L'analgésie contrôlée par le patient (ACP) ou *Patient-controlled analgesia* (PCA) est une technique d'administration des antalgiques permettant au patient de recevoir un débit continu d'opioïde et à sa demande, par auto-administration, des doses unitaires supplémentaires d'une quantité prédéterminée de morphiniques pour soulager sa douleur. Cette technique permet au patient de participer activement au contrôle de son analgésie, celui-ci étant le meilleur évaluateur de sa douleur. L'administration se fait grâce à une pompe programmable associée à une voie d'abord parentérale intraveineuse, cathéter central ou chambre implantable, ou voie sous-cutanée. Il existe différents modèles de pompes mais tous nécessitent un code ou une clé pour être programmés. On utilise les morphiniques disponibles sous formes injectables [68][50].

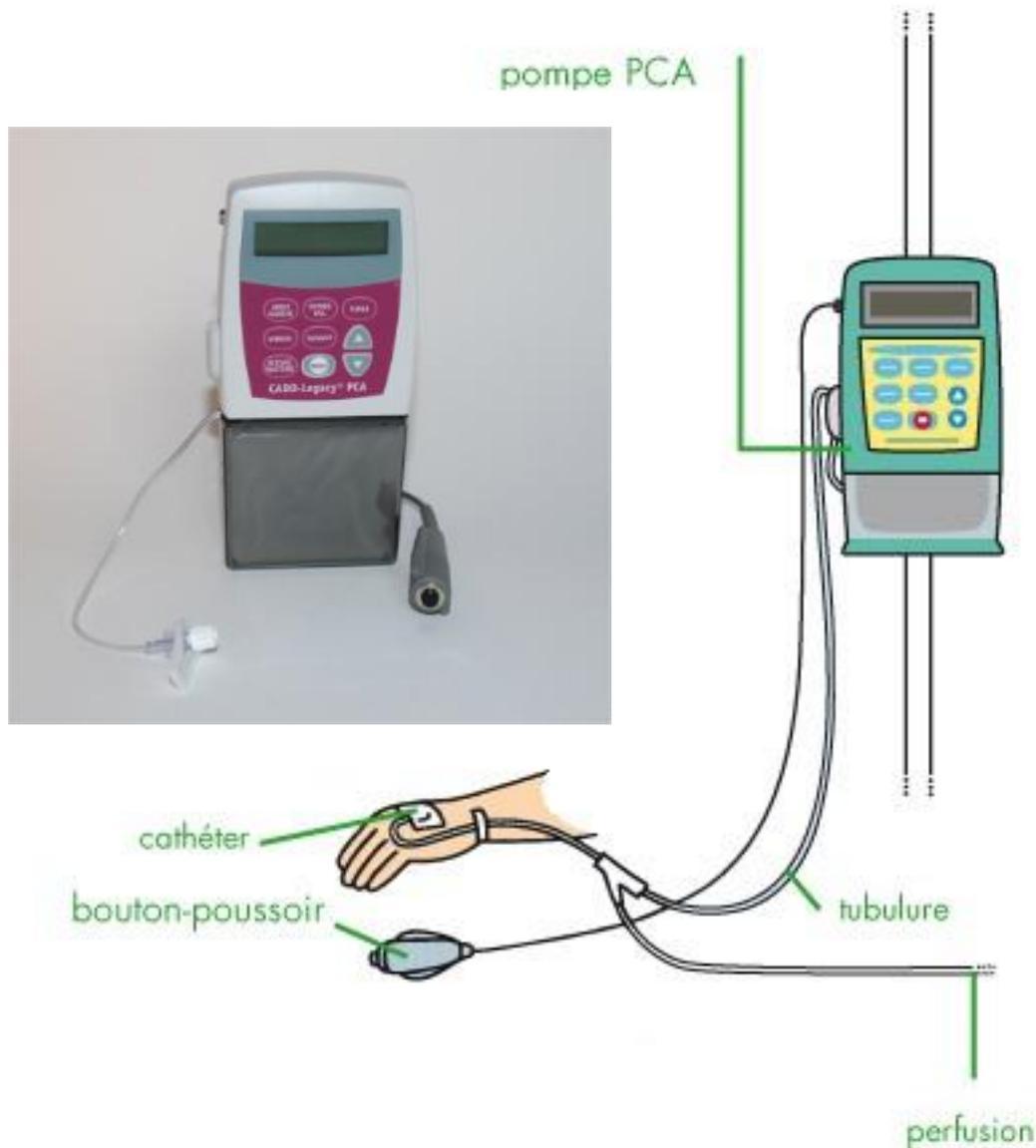


Figure 24 : Schéma d'une pompe pour PCA d'après [69]

Ce mode d'administration est indiqué dans plusieurs situations : pour traiter des accès douloureux paroxystiques fréquents nécessitant des suppléments antalgiques rapidement efficaces ; dans le cadre d'un traitement morphinique chez un patient pour qui la voie orale ou transdermique devient impossible ou inadaptée ; ou en cas d'effets indésirables ou de douleurs non contrôlés après différents traitements per os ou transdermiques.

L'initiation du traitement par PCA doit être menée ou instaurée en milieu hospitalier avant un retour possible au domicile. La prise en charge sera alors assurée par un service

d'hospitalisation à domicile ou un prestataire de service disposant d'un personnel formé [50][68].

4.4.3. Voies perimédullaire, péridurale, intrathécale, intraventriculaire

Les voies perimédullaire, péridurale, intrathécale ou intraventriculaire, peuvent également être utilisées chez les patients chez qui la douleur et/ou les effets indésirables des opioïdes ne sont pas correctement contrôlés. Elles nécessitent cependant une technicité élevée avec un risque infectieux plus important. Seule la morphine sans conservateur possède une AMM dans cette indication, à une posologie inférieure à celle des autres voies parentérales [50].

4.5. Synthèse

Il est important tout d'abord d'adapter l'antalgique à l'intensité de la douleur. Suivant l'approche classique du traitement de la douleur, tel que préconisé par l'OMS, le traitement pharmacologique devrait être adapté à la sévérité de la douleur. Ainsi, pour une douleur légère, des analgésiques non-opioïdes (paracétamol, AINS) seront suffisants, alors qu'une douleur d'intensité modérée nécessitera des opioïdes faibles, et la douleur sévère nécessitera des opioïdes forts. Une bonne connaissance des propriétés pharmacologiques de chaque analgésique est essentielle à un traitement adéquat et sûr de la douleur chez les patients âgés [24].

En reprenant les recommandations de l'OMS [40] et de l'HAS [37], il est possible de donner plusieurs principes. Ainsi, pour chaque médicament, il est conseillé :

- « d'utiliser la voie d'administration la plus simple ;
- d'administrer les médicaments à heure fixe ;
- d'utiliser la posologie minimale efficace pour calmer la douleur ;

- d'adapter les intervalles de prise et la dose unitaire selon les résultats de réévaluation la douleur, en tenant compte de la durée d'efficacité du médicament et de l'évolution nyctémérale de la douleur ;
- d'augmenter progressivement la posologie ;
- d'utiliser des médicaments à élimination rapide ;
- d'informer le patient sur les modalités du traitement, ses objectifs et ses limites ».

4.5.1. Utilisation de la voie d'administration la plus simple

La voie d'administration de l'antalgique utilisée dépend principalement du sujet. Celle qui est recommandée en première intention est la voie orale, il faut l'utiliser dès que cela est possible et pour tous les patients, mais il existe des situations où cela n'est pas toujours envisageable. On peut différencier plusieurs cas selon l'état fonctionnel et les capacités de la personne.

Si la personne est consciente et ne présente pas de troubles cognitifs importants, on peut utiliser, pour le traitement de fond, une forme à libération immédiate toutes les 4 heures ou une forme à libération prolongée toutes les 12 heures par voie orale. Il est également possible d'utiliser un patch de fentanyl par voie transdermique. Pour le traitement aigu, on peut utiliser les voies orale, sublinguale, gingivale, nasale ou rectale, en fonction de la compréhension, du confort, de la tolérance et de la préférence du patient. Il faut cependant faire attention chez les patient alités à l'utilisation de gélules qui peuvent se coller dans l'œsophage et créer des ulcérations, ainsi qu'à l'utilisation du fentanyl par voie nasale qui ne peut se faire correctement lorsque le patient est allongé [43][38][10].

Si la personne est consciente mais présente une perte d'autonomie liée à des troubles cognitifs, on utilise pour le même traitement de fond que précédemment. En cas de douleur aiguë, on préfère les voies orale, sublinguale ou rectale car elles présentent moins de risques de mauvaise utilisation pouvant entraîner la prise de doses inefficaces ou de surdosages [43][10].

Si le patient est inconscient ou présente des difficultés lors de la déglutition, on utilise plutôt la voie parentérale notamment par PCA pour le traitement aigu ou de fond, ou du fentanyl transdermique pour le traitement de fond [47][10].

4.5.2. Prise en compte de la pharmacologie des molécules administrées

Ce paragraphe regroupe les recommandations suivantes : administrer les médicaments à heure fixe, utiliser la posologie minimale efficace pour calmer la douleur, adapter les intervalles de prise et la dose unitaire selon les résultats de réévaluation la douleur, en tenant compte de la durée d'efficacité du médicament et de l'évolution nyctémérale de la douleur, augmenter progressivement la posologie et utiliser des médicaments à élimination rapide.

Ces recommandations permettent d'éviter la survenue d'effets indésirables, souvent plus fréquents chez le sujet âgé. L'administration à heures fixes permet un contrôle de la cinétique d'action du médicament, il ne faut pas prendre la dose suivante trop tôt (risque de surdosage), ni trop tard (intervalle de temps non couvert par l'antalgique). L'utilisation de la posologie minimale efficace permet d'éviter l'apparition d'effets indésirables gênants qui pourraient compromettre le traitement. L'adaptation des intervalles et prise et de la prise unitaire permet de contrôler la douleur et d'éviter la survenue d'accès aigus. L'augmentation progressive des posologies se fait notamment pour les antalgiques de palier 3 par la méthode de titration, elle permet d'éviter l'apparition d'effets indésirables, très fréquents en début de traitement. L'utilisation de médicaments à élimination rapide permet de limiter l'accumulation du PA dans l'organisme qui pourrait se faire en cas d'insuffisance rénale du patient ou lorsque la demi-vie du PA est longue [24].

4.5.3. Informer le patient sur les modalités du traitement, ses objectifs et ses limites

L'information du patient est très importante pour la réussite du traitement. Elle permet une meilleure utilisation des médicaments (plus adapté à l'intensité et au type de douleur), une

meilleure tolérance et moins d'effets indésirables, tout ceci dans le but d'éviter un échec du traitement. Ceci est d'autant plus important dans les douleurs chroniques où il est possible d'associer des traitements de fond et d'autres destinés aux douleurs aiguës [10].

En premier lieu, il importe d'apporter au patient une représentation la plus rassurante possible de sa douleur et de l'aider à éliminer les imaginations négatives et la peur qui favorisent les comportements mal adaptés. Le patient doit s'évaluer régulièrement, tenir un journal de bord de ses douleurs, analyser les situations problématiques. L'objectif est d'aider le patient à accroître sa tolérance à la douleur, à mieux l'accepter et à mener des activités aussi normales que possible [10].

La notion d'éducation thérapeutique du patient (ETP) intervient donc dans le traitement de la douleur chronique. C'est un terme défini par l'OMS en 1996. Selon l'OMS, l'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie [70].

La population âgée représente une cible privilégiée de l'ETP, compte tenu de la complexité de son contexte physiopathologique et thérapeutique qui entraîne des problèmes d'observance thérapeutique et une fréquence élevée de iatrogénie médicamenteuse. De plus, les nombreuses évolutions dans le domaine du médicament ces dernières années (arrivée des médicaments génériques, évolution des formes galéniques...), sont utiles et très intéressantes, mais peuvent rendre difficile, chez la personne âgée, l'adhésion au traitement [71].

Il n'est pas possible d'appliquer une seule stratégie thérapeutique chez toutes les personnes âgées, il faut se centrer sur la personne et prendre en compte son individualité. L'éducation thérapeutique chez la personne âgée se heurte à des facteurs limitants : diminution des fonctions sensorielles, de la mémoire, de la résistance physique, de la

motricité et/ou des facultés mentales (notamment d'adaptation). Par ailleurs, elle est en revanche favorisée par le savoir, l'expérience, la disponibilité, et le maintien des capacités d'apprentissage. Des techniques de pédagogie adaptées aux personnes âgées ont été développées. Il est possible de mettre au point des formations spécifiques : individualisées ou par groupes autogérés, accompagnée, expérientielle. De plus, les personnes âgées sont parfois dépendantes et il faut également former les aidants, non pas à faire à la place de la personne âgée, mais pour lui apprendre à l'autonomiser [72].

Conclusion

La douleur est un phénomène complexe faisant intervenir de nombreuses structures périphériques ou centrales. Parallèlement au cheminement physiologique de l'influx douloureux, de nombreuses structures situées à proximité du stimulus, dans la moelle épinière, ou encore au niveau cérébral peuvent moduler cette information de manière positive ou négative. La compréhension de ces phénomènes est primordiale pour une prise en charge globale de la douleur.

Cette approche est d'autant plus importante chez la personne âgée car le vieillissement peut s'accompagner de pathologies, souvent à l'origine de douleurs. Les modifications pharmacologiques liées à l'âge peuvent sensibiliser ou au contraire désensibiliser le patient à la douleur ou à certains traitements. Or les sujets âgés sont souvent exclus des études cliniques des médicaments. Et les données sont souvent insuffisantes, surtout pour les produits récents. Par prudence et pour éviter l'apparition d'effets indésirables, notamment chez les patients polymédiqués, il est généralement recommandé d'utiliser des doses plus faibles que chez l'adulte et de les augmenter progressivement. En fonction des changements pharmacologiques, mais également physiques et cognitifs, il convient d'adapter les spécialités utilisées, tout d'abord au type de douleur, mais surtout au patient.

Le nombre de formes galéniques concernant le traitement de la douleur récemment sorties sur le marché montre que c'est un domaine de recherche actif. Par exemple, de nouvelles formes, administrées par voie transmuqueuse, sont utilisées principalement pour le traitement des ADP dans la douleur cancéreuse. Du fait de leur rapidité d'action et de leur efficacité, l'AMM de ces spécialités pourrait être étendue à d'autres types de douleur aiguë, notamment les douleurs induites par les soins (avant pansement de plaies douloureuses ou post-opératoires ou lors de la toilette de certains patients). L'apparition de ces formes ne prend pas la place des formes galéniques plus classiques, largement utilisées dans tous les types de douleurs, mais cela permet d'élargir l'arsenal thérapeutique pour être efficace contre la douleur dans chaque situation.

Références bibliographiques

- [1] LE BARS D., WILLER J.-C. Physiologie de la douleur. EMC-Anesthésie Réanimation, 2004, 1, 227-266.
- [2] Société Française de Gériatrie et Gérologie, Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. Douleur et personnes âgées : repérer, évaluer, organiser une prise en charge de qualité, 2005, 43 p.
- [3] BOUREAU F. Douleur. Encyclopaedia Universalis. [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.universalis-edu.com/encyclopedie/douleur/#>>. (consulté le 20/11/10)
- [4] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Plans de lutte contre la douleur. [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.sante-sport.gouv.fr/plans-de-lutte-contre-la-douleur.html>>. (consulté le 20/11/10)
- [5] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Prise en charge de la douleur : l'engagement fort du ministère chargé de la santé. [en ligne]. Disponible sur : <www.sante.gouv.fr/prise-en-charge-de-la-douleur-l-engagement-fort-du-ministere-charge-de-la-sante.html>. (consulté le 20/03/12)
- [6] International Association for the Study of Pain. International Association for the Study of Pain - Pain definitions. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Definitions&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=1728>. (consulté le 16/09/10)
- [7] EMC (Elsevier Masson SAS). Traitement de la douleur : connaissances de base. Savoirs et soins infirmier, 2009, 6 p.
- [8] DUPUIS J.-L., NATHAN-DENIZOT N. Prise en charge de la douleur dans un service d'accueil d'urgences. Responsabilité, 2011, 11, 6 p.
- [9] BOCCARD E., DEYMIER V. Pratique du traitement de la douleur. Rueil-Malmaison, Institut UPSA de la douleur, 2006, 197 p.
- [10] GUY-COICHARD C., ROSTAING-RIGATTIERI S., DOUBRERE J.-F., BOUREAU F. Conduite à tenir vis-à-vis d'une douleur chronique. EMC-Anesthésie Réanimation, 2005, 2, 1-22.

- [11] MARCHAND S. Le phénomène de la douleur ; comprendre pour soigner. 2ème édition. Issy-les-moulineaux, Elsevier Masson, 2009, 378 p.
- [12] BOUREAU F. Douleur aiguë, douleur chronique, soins palliatifs. Paris, Med-Line éditions, 2001, 435 p. (Modules transdisciplinaires : 6)
- [13] BEAULIEU P. Pharmacologie de la douleur. . Montréal, Les presses de l'Université de Montréal, 2005, 593 p.
- [14] Institut UPSA de la Douleur. Neurophysiologie de la douleur. La douleur, des recommandations à la pratique, 2010, 9, 12 p.
- [15] BONNET F., ROSTAING-RIGATTIERI S. Médecine de la douleur et médecine palliative. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2009, 618 p. (Collection Le livre de l'interne)
- [16] GUIRIMAND F. Physiologie de la douleur : données récentes. Néphrologie, 2003, 24, 401-407.
- [17] Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique, OSTERMANN G., QUENEAU P. Le médecin, le malade et la douleur. 4ème édition. Paris, Masson, 2004, 616 p.
- [18] GUIRIMAND F., LE BARS D. Physiologie de la nociception. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 1996, 15, 1048-1079.
- [19] VIBES J. Guide de la douleur ; le syndrome douloureux chronique. Paris, Editions ESTEM, 2001, 518 p.
- [20] CALVINO B., GRILO R. Le contrôle central de la douleur. Revue du Rhumatisme, 2006, 73, 10-18.
- [21] BINOCHÉ T., MARTINEAU C. Guide pratique du traitement des douleurs. Paris, MMI Editions Masson, 2001, 403 p. (Collection Médiguides)
- [22] BORNAND A., MOULIAS S., PIETTE F. Polyalgies du sujet âgé. Revue du Rhumatisme, 2004, 71, 462-467.
- [23] DENIS B., MULLER F., TEILLET L., VALENTIN C. Vieillesse humaine : évolution démographique et implication médicales. Nutrition Clinique et Métabolisme, 2004, 18, 171-174.
- [24] BEROUD F. Douleur et personnes âgées. Rueil-Malmaison, Institut UPSA de la douleur, 2010, 200 p.
- [25] ANTOINE V., FERCHICHI S. Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. La Revue de Médecine Interne, 2004, 25, 582-590.

- [26] SERVIN F. Pharmacologie du sujet âgé. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 1990, 9, 233-236.
- [27] GRIMA M., LOICHOT C. Médicaments chez la personne âgée. Faculté de Médecine de Strasbourg, 2004, Module de Pharmacologie générale DCEM 1, 5 p.
- [28] BERETZ L., COLIAT P., LEMACHATTI J., LEVEQUE D., NIVOIX Y., SANTUCCI R., UBEAUD-SEQUIER G., VINZIO S. Mécanisme des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. La Revue de Médecine Interne, 2010, 31, 170-179.
- [29] ALBENGRES E. Pharmacologie. Encyclopaedia universalis. [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.universalis-edu.com/encyclopedie/pharmacologie/#/>>. (consulté le 20/02/11)
- [30] MOLIMARD M., PEHOURCQ F. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. Revue des Maladies Respiratoires, 2002, 19, 356-362.
- [31] LAURENT B., NAVEZ M.-L., PEYRON R., QUENEAU P. La douleur en gastroentérologie. Introduction à la physiopathologie de la douleur, applications aux douleurs viscérales. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2003, 27, 1S59-1S67.
- [32] FALLET C. Prise en charge des accès douloureux paroxystiques. Utilisation des fentanyl transmuqueux avant la mise à disposition de PECFENT(r). Douleurs : Evaluation, Diagnostic, Traitement, 2011, 12, 3-5.
- [33] PICARD S., VIALARD M.-L. Fentanyl et accès douloureux paroxystiques chez les patients souffrant de cancer. Médecine palliative - Soins de support - Accompagnement - Ethique, 2011, 10, 265-271.
- [34] BERTIN P., VERGNE-SALLE P. Douleurs neuropathiques. Revue du Rhumatisme, 2009, 76, 550-555.
- [35] ALLEN R., BELLAMY N., BRANDEBURG N., CARR D., CLEELAND C., DIONNE R., DWORKIN R., FARRAR J., GALER B., HEWITT D., JADAD A., KATZ N., KRAMER L., MANNING D., MC CORMICK C., MC DERMOTT M., MC GRATH P., QUESSY S., RAPPAPORT B., ROBINSON J., ROYAL M., SIMON L., STAUFFER J., STEIN W., TOLETT J., TURK D., WITTER J. Core outcome domains for chronic pain clinical trials : IMMPACT recommendations. Pain, 2003, 106, 337-345.
- [36] Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire, 1999, 124 p.

- [37] Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Évaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale, 2008, 18 p.
- [38] Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer. Standards, options et recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. Montrouge, Edditions John Libbey Eurotest, 2003, 129 p. (Collection Standard, Options et Recommandations : 15)
- [39] BARLESI F., FERRI-DESSENS R.-M., KLEISBAUER J.-P., THOMAS P. Procédures de prise en charge de la douleur chronique chez le malade cancéreux : applications pratiques. *Revue des Maladies Respiratoires*, 20001, 18, 79-85.
- [40] Organisation Mondiale de la Santé. Cancer pain relief, 1996, 70 p.
- [41] BERENBAUM F. La COX-3 existe-t-elle ? *Revue du Rhumatisme*, 2004, 71, 1095-1097.
- [42] BARRIERE D., ESCHALIER A., MALLET C. Le paracétamol, de nouvelles cibles pour un vieux médicament. *La lettre de l'institut UPSA de la douleur*, 2010, 33, 88 p.
- [43] VIDAL®. Dictionnaire Vidal 2011. Issy-les-Moulineaux, Editions Vidal, 2011, 2680 p.
- [44] GIROUD J.-P., MATHE G., MEYNIEL G. Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique. 2ème édition. Paris, Expansion scientifique française, 1988, 2352 p.
- [45] DACERO J.-P. Prise en charge des douleurs aiguës en médecine ambulatoire. Place du néfopam. *La Presse Médicale*, 2004, 33, 277-280.
- [46] FAURE S. Analgésiques morphiniques. *Actualités pharmaceutiques*, 2009, 491, 51-55.
- [47] LAVAL G., MALLARET M., SANG B., VILLARD M.-L. Nouveaux antalgiques de niveau III de l'Organisation Mondiale de la Santé. *Revue de Médecine Interne*, 2002, 23, 55-70.
- [48] ADAM F. Antalgiques de palier 2. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2009, 28, 61-66.
- [49] GUIRIMAND F. Le fentanyl en soins palliatifs : de la pharmacologie à la clinique. *Médecine palliative-Soins de support-Accompagnement-Éthique*, 2011, 10, 296-305.
- [50] JAVERLIAT M., PENET E., TERRIER G. Prise en charge médicamenteuse de la douleur cancéreuse. *Actualités pharmaceutique hospitalières*, 2011, 27, 18-30.
- [51] ATTAL N. Avancées dans le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. *Revue neurologique*, 2011, 167, 930-937.

- [52] ATTAL N., BOUHASSIRA D., LANTERI-MINET M., MARTINEZ V. 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. Douleurs : Évaluation- Diagnostic-Traitement, 2010, 11, 3-21.
- [53] AIACHE J.-M., AIACHE S., RENOUX R. Initiation à la connaissance et à la délivrance du médicament. 4ème édition. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson SAS, 2006, 337 p.
- [54] AIACHE J.-M., DEVISSAGUET J.-P., GUYOT-HERMANN A.-M. Galenica 2 Biopharmacie. 2ème édition. Paris, Technique et Documentation, 1982, 588 p.
- [55] Conseil de l'Europe. Pharmacopée Européenne 7ème édition. Strasbourg, Conseil de l'Europe, 2011.
- [56] RIVET A. Voies d'administration et formes galéniques : enquête sur la réceptivité des patients. Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en Pharmacie. Limoges : Faculté de Pharmacie, 1995, 125 p.
- [57] REY C. Comment traiter les douleurs sévères à intenses ? Le Moniteur des pharmacies, 2005, 2601, Cahier II, 13 p.
- [58] FALSON-RIEG F., FAIVRE V., PIROT F. Nouvelles formes médicamenteuses. . Paris, Tec & Doc, 2004, 320 p.
- [59] DRENO B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Annales de Dermatologie, 2009, 136, S247-S251.
- [60] Bioderma Laboratoire Dermatologique. Mieux comprendre votre peau. [en ligne]. Disponible sur : <www.bioderma.com/fr/mieux-comprendre-votre-peau/la-peau-est-un-organe.html>. (consulté le 20/03/12)
- [61] HENRY DE HASSONVILLE S., PETIT L., PIERARD G.-E., PIERARD-FRANCHIMONT C., UHODA I. Absorption cutanée. Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier SAS), Cosmétologie et Dermatologie Esthétique, 2003, 5 p.
- [62] BENOIS A., DARDARE E., FONTAINE B., FRITSCH N., GENTILE A., TRAN-VAN D. Gestion des thérapeutiques transdermiques en anesthésie. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 2009, 28, 311-320.
- [63] BOCHON A., CHAMBIN O., PILON F. Les formes transmuqueuses, des alternatives intéressantes. Actualités pharmaceutiques, 2011, 508, 15-18.
- [64] FAVRAUD S., GANNE A., LEVESQUE S., RATSIMBASAFY V. Le fentanyl revisité, ou comment concilier puissance antalgique à risque et usage courant en 2010 ? Actualités pharmaceutiques hospitalières, 2010, 22, 12-24.

- [65] Haute Autorité de Santé. Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer, 2010, 4 p.
- [66] VIDAL®. INPEX Information nouveaux produits. [en ligne]. Disponible sur : <www.inpex.fr>. (consulté le 13/05/12)
- [67] ALLENET B., BARBOU DES COURIERES S., BAUDRANT-BOGA M., BEZIAUD N., DURAND A., LAVAL G., MAINDET-DOMINICI C., ROUSTIT M. Satisfaction des patients et des soignants vis-à-vis des différentes formes pharmaceutiques de fentanyl transmuqueux dans le traitement des accès douloureux paroxystiques en cancérologie : étude observationnelle, comparative au CHU de Grenoble. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 2012, 47, S62-S63.
- [68] ADAM F. Analgésie autocontrôlée par le patient. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2009, 28, e49-e59.
- [69] Association SPARADRAP. Pour guider les enfants dans le monde de la santé. [en ligne]. Disponible sur : <[www.sparadrapp.org/Catalogue/Tout-le-catalogue/Une pompe-pour-avoir-moins-mal-Ref.F01](http://www.sparadrapp.org/Catalogue/Tout-le-catalogue/Une-pompe-pour-avoir-moins-mal-Ref.F01)>. (consulté le 12/03/12)
- [70] Haute Autorité de Santé. Éducation thérapeutique du patient : définition, finalités et organisation, 2007, 8 p.
- [71] ALBRAND G., BOURGUIGNON L., DUCHER M., MAIRE P., PASQUIER F. Représentation du médicament chez les patients âgés et chez les professionnels du médicament : intérêt pour l'éducation thérapeutique. *Annales Médico-Psychologiques*, 6 p, 2011.
- [72] ARTAUD-MACARI E. L'âge influence-t-il l'information donnée aux patients ? *Revue des Maladies Respiratoires*, 2011, 3, 244-246.

Annexe 1 : Questionnaire de la douleur de Saint Antoine abrégé

Vous trouverez ci-dessous une liste de mots pour décrire une douleur. Pour préciser le type de douleur que vous ressentez habituellement (depuis les 8 derniers jours), répondez en mettant une croix pour la réponse correcte.

	0 absent non	1 faible un peu	2 modéré modérément	3 fort beaucoup	4 extrêmement fort extrêmement
Élancements					
Pénétrante					
Décharges électriques					
Coups de poignard					
En étau					
Tiraillement					
Brûlure					
Fourmillements					
Lourdeur					
Épuisante					
Angoissante					
Obsédante					
Insupportable					
Énervante					
Exaspérante					
Déprimante					

VÉRIFIEZ QUE VOUS AVEZ RÉPONDU À TOUTES LES QUESTIONS !

Annexe 2 : Echelle Doloplus 2

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

Annexe 3 : Échelle comportementale de la douleur chez la personne âgée

I - OBSERVATION AVANT LES SOINS

1/ EXPRESSION DU VISAGE : REGARD ET MIMIQUE

Visage détendu	0
Visage soucieux	1
Le sujet grimace de temps en temps	2
Regard effrayé et/ou visage crispé	3
Expression complètement figée	4

2/ POSITION SPONTANÉE au repos (recherche d'une attitude ou position antalgique)

Aucune position antalgique	0
Le sujet évite une position	1
Le sujet choisit une position antalgique	2
Le sujet recherche sans succès une position antalgique	3
Le sujet reste immobile comme cloué par la douleur	4

3/ MOUVEMENTS (OU MOBILITÉ) DU PATIENT (hors et/ou dans le lit)

Le sujet bouge ou ne bouge pas comme d'habitude*	0
Le sujet bouge comme d'habitude* mais évite certains mouvements	1
Lenteur, rareté des mouvements contrairement à son habitude*	2
Immobilité contrairement à son habitude*	3
Absence de mouvement** ou forte agitation contrairement à son habitude*	4

* se référer au(x) jour(s) précédent(s) ** ou prostration

NB : les états végétatifs correspondent à des patients ne pouvant être évalués par cette échelle

4/ RELATION À AUTRUI

Il s'agit de toute relation, quel qu'en soit le type : regard, geste, expression...

Même type de contact que d'habitude*	0
Contact plus difficile à établir que d'habitude*	1
Évite la relation contrairement à l'habitude*	2
Absence de tout contact contrairement à l'habitude*	3
Indifférence totale contrairement à l'habitude*	4

* se référer au(x) jour(s) précédent(s)

II - OBSERVATION PENDANT LES SOINS

5/ Anticipation ANXIEUSE aux soins

Le sujet ne montre pas d'anxiété	0
Angoisse du regard, impression de peur	1
Sujet agité	2
Sujet agressif	3
Cris, soupirs, gémissements	4

6/ Réactions pendant la MOBILISATION

Le sujet se laisse mobiliser ou se mobilise sans y accorder une attention particulière	0
Le sujet a un regard attentif et semble craindre la mobilisation et les soins	1
Le sujet retient de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins	2
Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins	3
Le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins	4

7/ Réactions pendant les SOINS des ZONES DOULOUREUSES

Aucune réaction pendant les soins	0
Réaction pendant les soins, sans plus	1
Réaction au TOUCHER des zones douloureuses	2
Réaction à l'EFFLEUREMENT des zones douloureuses	3
L'approche des zones est impossible	4

8/ PLAINTES exprimées PENDANT le soin

Le sujet ne se plaint pas	0
Le sujet se plaint si le soignant s'adresse à lui	1
Le sujet se plaint dès la présence du soignant	2
Le sujet gémit ou pleure silencieusement de façon spontanée	3
Le sujet crie ou se plaint violemment de façon spontanée	4

PATIENT

NOM :

Prénom :

Sexe :

Âge :

Date :

Service :

Heure :

Nom du Cotateur :

SCORE

Annexe 4 : Table d'Equianalgésie des opioïdes

Table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception (ratio calculé à partir du passage par la morphine orale)

Version 5 - Janvier 2010
Fédération nationale des associations de patients atteints de cancer - FNA
coordonnateur@patients-associations.fr - site internet : www.patients-associations.fr
CHU de Grenoble
coordonnateur@patients-associations.fr - site internet : www.patients-associations.fr

Morphine en mg			Oxycodone en mg			Fentanyl en µg		
Dose / 24h	PO	Dose du bolus**	SC	IV	PO		Transdermique	Transmuqueux
					Dose / 24h	Dose / 24h		
Morcontin op LP	Acicléstan gel U	5 - 10 - 20 - 30 mg	Morphine sol inj amp 1 - 10 - 20 - 50 - 100 - 200 - 400 - 500 mg	Dose du bolus**	Targinact* oxycodone / naloxone cp LP 5/2,5 - 10/5 - 20/10 - 40/20 mg	Oxycodone gel U 5 - 10 - 20 mg	Duragesic Fentanyl Ratiopharm Fentanyl Sandoz Fentanyl Winthrop Meaktin patch 12 - 25 - 50 - 75 - 100 µg/h	Abstral cp sublingual 100 - 200 - 300 - 400 - 600 - 800 µg
10 - 30 - 60 - 100 - 200 mg	10 - 30 - 60 - 100 - 200 mg	10 - 30 - 60 - 100 - 200 mg	10 - 30 - 60 - 100 - 200 mg	10 - 30 - 60 - 100 - 200 mg	10 - 30 - 60 - 100 - 200 mg	10 - 30 - 60 - 100 - 200 mg	10 - 30 - 60 - 100 - 200 mg	10 - 30 - 60 - 100 - 200 µg
20	2	3,5	1	1,5	10	1	1,5	6,5
30	3	5	1,5	2,5	15	1,5	2,5	10
60	6	10	3	5	30	3	5	20
90	9	15	4,5	7,5	45	4,5	7,5	30
120	12	20	6	10	60	6	10	40
160	16	27	8	13	80	8	13	53
180	18	30	9	15	90	9	15	60
200	20	33	10	17	100	10	17	67
240	24	40	12	20	120	12	20	80
280	28	47	14	23	140	14	23	93
300	30	50	15	25	150	15	25	100
360	36	60	18	30	180	18	30	120
400	40	67	20	33	200	20	33	133
480	48	80	24	40	240	24	40	160
540	54	90	27	45	270	27	45	180
600	60	100	30	50	300	30	50	200
720	72	120	36	60	360	36	60	240
900	90	150	45	75	450	45	75	300
1000	100	167	50	83	500	50	83	333

Notes :

- * A partir de
- ** Dose de supplémentation - 1/6 à 1/10 de la dose totale par 24 heures par la même voie.
- LP = Libération prolongée - durée d'action 12h.
- U = Libération immédiate - durée d'action 4 à 6h.
- 4. Alcoolé d'une dose de 60 mg par 24h, l'augmentation de la posologie se fait en associant Oxycodone LP à Targinact.

Index des figures

Figure 1 : Schéma général de la nociception, d'après [14].....	21
Figure 2 : Les principaux récepteurs cutanés [1]	23
Figure 3 : Première et seconde douleurs, d'après [13]	28
Figure 4 : Projections centrales des fibres périphériques [1]	29
Figure 5 : Réponse des neurones spinaux à différentes stimulations [19].....	30
Figure 6 : Localisation des aires corticales impliquées dans la nociception [1]	32
Figure 7 : Schéma de la théorie de la porte [9]	34
Figure 8 : Répartition des principaux compartiments de l'organisme en fonction de l'âge [27]	43
Figure 9 : Échelle visuelle analogique [36]	52
Figure 10 : Échelle numérique [36].....	52
Figure 11 : Échelle de visage [11].....	54
Figure 12 : Schéma des zones douloureuses [36]	55
Figure 13 : Schéma des trois paliers de l'OMS [40]	61
Figure 14 : Représentation des profils de libérations immédiate et prolongée	86
Figure 15 : Conduite à tenir pour l'instauration d'un traitement opioïde [57].....	95
Figure 16 : Structure de la peau [60]	97
Figure 17 : Schéma des différentes zones de la muqueuse buccale [58].....	102
Figure 18 : Méthode de titration pour le traitement des ADP [65]	104
Figure 19 : Schéma d'ouverture du blister d'ABSTRAL® [43].....	105
Figure 20 : Comprimé gingival avec applicateur d'ACTIQ® [66]	106
Figure 21 : Paroi latérale d'une coupe nasale [58]	108
Figure 22 : Présentation d'INSTANYL®[66].....	109
Figure 23 : Présentation de PECFENT® [66]	110
Figure 24 : Schéma d'une pompe pour PCA d'après [69]	115

Index des tableaux

Tableau I : Substances chimiques périphériques, d'après [11]	26
Tableau II : Échelle verbale simple [36].....	53
Tableau III : Classification des opioïdes d'après [13][17]	67
Tableau IV : Spécialités sous forme de solutions ou suspensions buvables [43]	87
Tableau V : Spécialités sous forme de poudres solubles [43]	87
Tableau VI : Spécialités sous formes solides sèches [43]	89
Tableau VII : Spécialités à libération accélérée [43]	91
Tableau VIII : Spécialités à libération modifiée [43]	94
Tableau IX : Spécialités utilisées par voie transdermique [43]	99
Tableau X : Spécialités utilisées par voie sublinguale [43]	103
Tableau XI : Spécialités utilisées par voie gingivale [43]	106
Tableau XII : Spécialités disponibles par voie nasale [43].....	108
Tableau XIII : Spécialités utilisées par voie parentérale [43].....	113

Index des annexes

Annexe 1 : Questionnaire de la douleur de Saint Antoine abrégé	117
Annexe 2 : Echelle Doloplus 2.....	118
Annexe 3 : Échelle comportementale de la douleur chez la personne âgée	119
Annexe 4 : Table d'Equianalgésie des opioïdes	120

Table des matières

1. La douleur et ses conséquences pour le patient.....	14
1.1. Définition	16
1.1.1. Définition de l' <i>International Association for the Study of Pain</i>	16
1.1.2. Les composantes de la douleur	16
1.1.2.1. Composante sensori-discriminative	16
1.1.2.2. Composante motivo-affective	17
1.1.2.3. Composante cognitive	17
1.1.2.4. Composante comportementale	18
1.1.3. Rôle physiologique de la douleur	18
1.1.4. Aspect temporel	19
1.1.4.1. Douleur aiguë.....	19
1.1.4.2. Douleur chronique.....	20
1.2. Neurophysiologie de la douleur.....	20
1.2.1. Nociception.....	21
1.2.1.1. Récepteurs.....	22
1.2.1.1.1. Nocicepteurs.....	22
1.2.1.1.1.1. Au niveau cutané	22
1.2.1.1.1.2. Au niveau musculaire et viscéral.....	24
1.2.1.1.2. Récepteurs biochimiques	24
1.2.1.2. Neuromédiateurs impliqués	25
1.2.2. Transmission.....	27
1.2.2.1. De la périphérie à la moelle épinière : neurone n°1	27
1.2.2.1.1. Les fibres de conduction de l'influx nerveux.....	27

1.2.2.1.2. Relais médullaire	28
1.2.2.2. Projections centrales provenant de la moelle épinière : neurone n°2.....	29
1.2.2.2.1. Types de neurones	30
1.2.2.2.2. Principales voies vers le thalamus	31
1.2.2.3. Du thalamus vers les aires corticales : neurone n°3	31
1.3. Modulations de la sensation douloureuse	32
1.3.1. Contrôle endogène	33
1.3.1.1. Contrôles au niveau spinal	33
1.3.1.1.1. Théorie de la porte ou <i>gate control</i>	33
1.3.1.1.2. Théorie des enképhalines	34
1.3.1.2. Contrôles au niveau central.....	34
1.3.1.2.1. Contrôles inhibiteurs descendants	34
1.3.1.2.2. Contrôles facilitateurs descendants	35
1.3.1.2.3. Contrôles inhibiteurs diffus	35
1.3.2. Modifications des messages par la cognition et l'émotion.....	36
1.4. Conséquences de la douleur	36
2. Les particularités physiologiques et pharmacologiques de la personne âgée	38
2.1. Définitions	39
2.2. Vieillesse et perception de la douleur	40
2.3. Modifications pharmacologiques liées à l'âge	41
2.3.1. Variations biopharmaceutiques et pharmacocinétiques	41
2.3.1.1. Absorption.....	41
2.3.1.2. Distribution	42
2.3.1.3. Métabolisme.....	43
2.3.1.4. Élimination.....	44
2.3.2. Variations pharmacodynamiques	45
2.3.2.1. Altération des systèmes de régulation	45

2.3.2.2. Altération des récepteurs ou voies de signalisation.....	46
2.4. Étiologies de la douleur.....	46
2.4.1. Douleur par excès de nociception	46
2.4.1.1. Douleur inflammatoire	47
2.4.1.2. Douleur mécanique.....	47
2.4.1.3. Douleur particulières	47
2.4.2. Douleur neuropathique	48
2.4.3. Douleur psychogène	49
2.5. Évaluation de la douleur en gériatrie	49
2.5.1. Principes méthodologiques.....	49
2.5.2. Auto-évaluation.....	51
2.5.2.1. Échelles d'intensité.....	51
2.5.2.1.1. Échelle visuelle analogique.....	51
2.5.2.1.2. Échelle numérique	52
2.5.2.1.3. Échelle verbale simple	52
2.5.2.1.4. Échelle de visages.....	53
2.5.2.2. Topographie	54
2.5.2.3. Caractéristiques de la douleur	55
2.5.3. Cas de la personne âgée non communicante : hétéro-évaluation	56
2.5.4. Limites des outils	58
3. Moyens thérapeutiques médicamenteux	60
3.1. Traitement des douleurs par excès de nociception : antalgiques selon la classification OMS.....	61
3.1.1. Palier 1.....	61
3.1.1.1. Paracétamol.....	62
3.1.1.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	63
3.1.1.3. L'aspirine	64

3.1.1.4. Néfopam.....	65
3.1.2. Paliers 2 et 3 : les antalgiques opioïdes	66
3.1.2.1. Mécanismes d'action des opioïdes	66
3.1.2.2. Principaux effets indésirables et contre-indications des opioïdes.....	69
3.1.2.2.1. Effets centraux.....	69
3.1.2.2.2. Effets périphériques	70
3.1.2.2.3. Contre-indications des antalgiques opioïdes	71
3.1.2.3. Palier 2 : les opioïdes faibles	71
3.1.2.3.1. Codéine	71
3.1.2.3.2. Le tramadol	72
3.1.2.4. Palier 3 : les opioïdes forts.....	73
3.1.2.4.1. Principales molécules	73
3.1.2.4.1.1. Morphine	74
3.1.2.4.1.2. Buprénorphine	74
3.1.2.4.1.3. Fentanyl	75
3.1.2.4.1.4. Hydromorphone	75
3.1.2.4.1.5. Oxycodone.....	76
3.1.2.4.2. Rotation d'opioïdes.....	76
3.1.2.4.3. Titration.....	76
3.2. Traitement des douleurs neuropathiques.....	77
3.2.1.1.1. Antidépresseurs	77
3.2.1.1.2. Antiépileptiques.....	79
3.3. Traitement des autres types de douleurs : les co-analgésiques.....	79
3.3.1.1. Douleurs osseuses.....	80
3.3.1.2. Autres types de douleur	80
3.4. Recommandations concernant l'utilisation des antalgiques chez la personne âgée	81
4. Formes d'administration et population âgée	83

4.1. Voie orale et formes galéniques	84
4.1.1. Modalités d'absorption par la muqueuse gastro-intestinale	84
4.1.2. Formes à libération immédiate	85
4.1.2.1. Spécialités à libération immédiate disponibles	86
4.1.2.1.1. Solutions ou suspensions buvables.....	86
4.1.2.1.2. Poudres solubles	87
4.1.2.1.3. Formes solides	88
4.1.2.1.4. Formes à libération accélérée	90
4.1.2.2. Utilisation des formes à libération immédiate chez la personne âgée.....	91
4.1.3. Formes à libération modifiée	93
4.1.3.1. Spécialités disponibles à libération modifiée.....	93
4.1.3.2. Utilisation chez la personne âgée des formes à libération modifiée	95
4.2. Voie transdermique et formes galéniques	96
4.2.1. Passage à travers la peau	96
4.2.1.1. Structure de la peau	96
4.2.1.2. Absorption cutanée.....	98
4.2.2. Spécialités disponibles par voie transdermique	98
4.2.3. Utilisation des formes transdermiques chez la personne âgée.....	100
4.3. Voie transmuqueuse et formes galéniques	101
4.3.1. Organisation de la muqueuse buccale	101
4.3.1.1. Voie sublinguale.....	102
4.3.1.1.1. Spécialités disponibles par voie sublinguale	102
4.3.1.1.2. Utilisation des formes sublinguales chez la personne âgée	105
4.3.1.2. Voie gingivale	106
4.3.1.2.1. Spécialités disponibles par voie gingivale	106
4.3.1.2.2. Utilisation des formes gingivales chez la personne âgée	107
4.3.2. Voie nasale et formes galéniques.....	107

4.3.2.1. Spécialités disponibles par voie nasale.....	108
4.3.2.2. Utilisation des formes nasales chez la personne âgée	111
4.3.3. Voie rectale et formes galéniques	111
4.4. Voie parentérale et formes galéniques	112
4.4.1. Voies SC/IM/IV	112
4.4.1.1. Caractéristiques de ces voies d'administration	112
4.4.1.2. Spécialités disponibles par voie parentérale	113
4.4.1.3. Utilisation des formes injectables chez la personne âgée	114
4.4.2. Administration contrôlée par le patient	114
4.4.3. Voies perimédullaire, périurale, intrathécale, intraventriculaire.....	116
4.5. Synthèse	116
4.5.1. Utilisation de la voie d'administration la plus simple.....	117
4.5.2. Prise en compte de la pharmacologie des molécules administrées	118
4.5.3. Informer le patient sur les modalités du traitement, ses objectifs et ses limites ...	118

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RESUME :

La douleur est un phénomène complexe qui nous touche tous. Les mécanismes intervenant dans la genèse et le contrôle du message douloureux sont très étudiés, ils ne sont pas tous encore connus.

Les personnes âgées forment une population plus fréquemment touchée par la douleur, qu'elle soit due au vieillissement ou à l'apparition de certaines pathologies. Les modifications pharmacologiques et pharmacocinétiques liées à l'âge sont à prendre en compte lors de l'administration d'un traitement à un sujet âgé. Il est important de bien évaluer l'intensité de la douleur et d'essayer d'en comprendre son mécanisme afin de la traiter efficacement.

De nombreuses molécules permettent de soulager la douleur, en fonction de son étiologie et de son intensité. Le manque de données concernant les études cliniques chez la personne âgée fait qu'il est préférable d'utiliser des molécules dont on connaît bien la pharmacologie et les effets indésirables, pour éviter tout accident de surdosage dans cette population.

Les formes galéniques sont primordiales pour permettre l'observance du patient. Les attentes de la population âgées sont parfois différentes. Il existe un grand nombre de formes, plusieurs d'entre elles ont fait leur apparition sur le marché ces dernières années. La diversité de ces formes permet de s'adapter au mieux à la situation douloureuse.

MOTS-CLES : douleur, traitement de la douleur, sujet âgé, vieillissement, voies d'administration, formes galéniques.

RESUME :

La douleur est un phénomène complexe qui nous touche tous. Les mécanismes intervenant dans la genèse et le contrôle du message douloureux sont très étudiés, ils ne sont pas tous encore connus.

Les personnes âgées forment une population plus fréquemment touchée par la douleur, qu'elle soit due au vieillissement ou à l'apparition de certaines pathologies. Les modifications pharmacologiques et pharmacocinétiques liées à l'âge sont à prendre en compte lors de l'administration d'un traitement à un sujet âgé. Il est important de bien évaluer l'intensité de la douleur et d'essayer d'en comprendre son mécanisme afin de la traiter efficacement.

De nombreuses molécules permettent de soulager la douleur, en fonction de son étiologie et de son intensité. Le manque de données concernant les études cliniques chez la personne âgée fait qu'il est préférable d'utiliser des molécules dont on connaît bien la pharmacologie et les effets indésirables, pour éviter tout accident de surdosage dans cette population.

Les formes galéniques sont primordiales pour permettre l'observance du patient. Les attentes de la population âgées sont parfois différentes. Il existe un grand nombre de formes, plusieurs d'entre elles ont fait leur apparition sur le marché ces dernières années. La diversité de ces formes permet de s'adapter au mieux à la situation douloureuse.

MOTS-CLES : douleur, traitement de la douleur, sujet âgé, vieillissement, voies d'administration, formes galéniques.