

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 23 septembre 2024

Par

Maëva FAUCHER

Née le 25 octobre 1999 à Limoges (87)

**Recommandations des prescriptions des antalgiques chez la
personne âgée de plus de 65 ans : étude du respect des
recommandations sur données officielles**

Thèse dirigée par Claire-Elise DEMIOT

Examineurs :

Mme. Claire-Elise DEMIOT, Maître de Conférence des Universités – Hospitalo-Universitaire, Faculté de Pharmacie, Présidente

M. François-Xavier TOUBLET, Maître de Conférence des Universités, Faculté de Pharmacie, Juge

Mme. Nathalie MARIAUD, Docteur en pharmacie, Pharmacie des Bayles, Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 23 septembre 2024

Par

Maëva FAUCHER

Née le 25 octobre 1999 à Limoges (87)

**Recommandations des prescriptions des antalgiques chez la
personne âgée de plus de 65 ans : étude du respect des
recommandations sur données officinales**

Thèse dirigée par Claire-Elise DEMIOT

Examineurs :

Mme. Claire-Elise DEMIOT, Maître de Conférence des Universités – Hospitalo-Universitaire, Faculté de Pharmacie, Présidente

M. François-Xavier TOUBLET, Maître de Conférence des Universités, Faculté de Pharmacie, Juge

Mme. Nathalie MARIAUD, Docteur en pharmacie, Pharmacie des Bayles, Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} octobre 2023

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
--------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

A l'ensemble des membres de mon jury,

Madame Claire-Elise Démiot,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger et présider cette thèse. Votre expérience a été précieuse pour la réalisation de l'étude de données et son analyse. Merci d'avoir pris le temps de m'aider et me guider dans cet exercice long et difficile.

Monsieur François-Xavier Toublet,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de prendre de votre temps pour juger ce travail.

Madame Nathalie Mariaud,

Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser mon stage dans votre officine et de récolter les données utiles à l'élaboration de cette thèse. Vos conseils m'ont toujours été bénéfiques, tant sur le plan professionnel qu'universitaire. C'est donc en toute logique que j'ai souhaité que vous soyez présente aujourd'hui pour juger cette thèse, je vous remercie d'avoir accepté.

A mes collègues.

A l'équipe de la pharmacie des Bayles,

Merci à Nathalie, Déborah, Benjamin, Marie, Clément et Johanna de m'avoir accueillie aussi chaleureusement parmi vous. Vous avez été patients et bienveillants avec moi, ce qui m'a permis de m'épanouir pleinement pendant mon stage. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez appris. Tut tut !

A l'équipe de la pharmacie Morin,

Merci à M. Morin de m'avoir permis de faire mes premiers pas de jeune diplômée dans votre officine et de me faire confiance. Merci à mes collègues Sophie, Karen, Claire, Nathalie, Martine et Chloé de m'avoir accompagnée pendant mes stages, pendant mes débuts en tant que pharmacien et de m'avoir aussi bien intégrée au sein de votre équipe, je n'aurais pas pu espérer mieux. Les journées seraient bien plus tristes sans vous !

A mes amis et ma famille.

A mes copains du bad et d'ailleurs,

Vous être trop nombreux pour tous vous citer mais vous avez contribué sans le savoir à l'écriture de cette thèse. Vous m'avez vu grandir et aidé à devenir la femme que je suis maintenant, m'accompagnant sans le savoir dans les moments les plus difficiles. Alors merci pour ces merveilleux moments, et qu'il y en ait beaucoup d'autres.

A Emma, Marie-Sandra et Elodie,

Il y a eu des hauts et des bas mais on s'est toujours serré les coudes. Je suis heureuse de vous avoir dans ma vie, vous aurez toujours une place spéciale dans mon cœur.

A Alexia, Corentin, Théophane et Zoé,

A nos 6 ans de galère, 6 ans de rire, 6 ans de pleures... On a vécu nos meilleurs et nos pires moments ensemble, on se quitte la tête pleine de souvenirs mais prêts à s'en construire de nouveaux. Efkarîsto !

A ma famille,

Merci à ma petite famille de toujours croire en moi, plus que je ne crois en moi. Je sais que vous serez fiers du travail qui a été accompli.

A ma moitié,

Merci d'être là dans les bons comme les mauvais moments, de me faire rire, de m'aimer, et surtout de m'avoir supporté, et soutenu, tout au long de l'écriture de cette thèse. On va enfin pouvoir se consacrer à tous nos projets. Je t'aime.

A ma maman,

Merci de m'avoir poussée, soutenue et supportée (il en faut pour tout le monde) pendant toutes ces années compliquées. Si j'ai pu réussir c'est en grande partie grâce à toi, je t'aime.

A mes grands-parents,

J'aime à penser qu'ils seraient très fiers de ce que je suis devenue, ils ont contribué à faire de moi ce que je suis aujourd'hui et je garde toujours avec moi un petit bout d'eux.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

- AAC** Autorisation d'Accès Compassionnel
- ACB** *Anticholinergic Cognitive Burden* (Impact cognitif lié aux anticholinergiques)
- ADP** Accès Douloureux Paroxystique
- AGS** *American Geriatrics Society*
- AINS** Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
- AIT** Accident Ischémique Transitoire
- AMM** Autorisation de Mise sur le Marché
- ANAES** Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- AOD** Anticoagulant oral direct
- APEC** Association à prendre en compte
- ARA II** Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
- ARS** Agence Régionale de Santé
- ASDEC** Association déconseillée
- ATC** Anatomique thérapeutique et clinique (classification)
- ATCD** Antécédents
- AVC** Accident Vasculaire Cérébral
- AVK** Antivitamine K
- BPCO** Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
- CBD** Cannabidiol
- CGRP** *Calcitonin Gene-Related Peptide* (Peptide associé au gène de la calcitonine)
- CHU** Centre Hospitalier Universitaire
- CI** Contre-indication
- CIA** Coefficient d'imprégnation anticholinergique
- CIDN** Contrôle Inhibiteur Diffus Induit par la Nociception
- COX** Cyclo-oxygénase
- DCI** Dénomination Commune Internationale
- DN** Douleur Neuropathique
- DRESS** *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)
- ECG** Electrocardiogramme
- ECPA** Echelle Comportementale de la douleur chez la Personne Agée
- EEG** Electroencéphalogramme
- EHPAD** Etablissement pour Personnes Âgées Dépendantes

EN Echelle numérique

EVA Echelle Visuelle Analogique

EVS Echelle Verbale Simple

FBSS *Failed Back Surgery Syndrome* (Syndrome d'échec de la chirurgie du dos)

FPS-R *Faces Pain Scale – Revised* (Echelle des visages révisée)

GABA Acide gamma-aminobutyrique

HTA Hypertension artérielle

HVG Hypertrophie Ventriculaire Gauche

IASP *International Association for the Study of Pain* (Association internationale pour l'étude de la douleur)

IEC Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMAO Inhibiteur de la monoamine oxydase

INSEE Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IRSNA Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISRS Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

IV Intravasculaire - Intraveineuse

LI Libération Immédiate

LP Libération Prolongée

MAI *Medication Appropriateness Index*

MME *Morphine Milligram Equivalents* (Equivalent en milligrammes de morphine)

ND Non défini

NET Nécrolyse épidermique toxique

NGF *Nerve Growth Factor* (Facteur de croissance nerveuse)

OMEDIT Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

OMS Organisation Mondiale de la Santé

PAR Polyarthrite Rhumatoïde

PE Précaution d'emploi

pH Potentiel Hydrogène

PCA *Patient Controlled Analgesia* (Analgésie contrôlée par le patient)

PMI Prescriptions Médicales Inappropriées

PSE Pousse seringue électrique

RCP Résumé des Caractéristiques du Produit

rTMS *Repetitive Transmagnetic Stimulation* (Stimulation magnétique transcrânienne répétitive)

SB Si besoin

SC Sous-cutanée

SGPA Substance Grise Périaqueducale

SSJ Syndrome de Stevens-Johnson

TAG Trouble Anxieux Généralisé

TENS *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator* (Neurostimulation électrique transcutanée)

THC Tétrahydrocannabinol

TUO Trouble de l'Usage des Opiacés

VAS Voies Aériennes Supérieures

WDR *Wide Dynamic Range* (Neurone à large spectre)

Table des matières

Introduction	18
I. Revue bibliographique : la personne âgée et la douleur	19
I.1. La personne âgée	19
I.1.1. Définitions	19
I.1.2. Physiologie du vieillissement	19
I.1.3. Modifications pharmacocinétiques liées à l'âge	22
I.1.4. Modifications pharmacodynamiques liées à l'âge	23
I.1.5. Introgénie médicamenteuse chez la personne âgée	24
I.2. La douleur	25
I.2.1. Définitions	25
I.2.2. Neurophysiologie de la douleur	27
I.2.2.1. Les voies de la douleur	27
I.2.2.2. Les nocicepteurs périphériques	28
I.2.2.3. Les médiateurs chimiques	29
I.2.2.4. Le relais spinal	29
I.2.2.5. Les structures supraspinales impliquées dans la douleur	30
I.2.2.6. Les mécanismes de contrôle de la douleur	30
I.2.2.7. Les mécanismes de la douleur neuropathique	31
I.2.3. Evaluation de la douleur	32
I.2.3.1. Auto-évaluation de la douleur	32
I.2.3.2. Hétéro-évaluation de la douleur	34
I.2.3.3. Echelles multidimensionnelles	34
I.2.4. Modification de la perception de la douleur chez la personne âgée	35
I.3. Les traitements de la douleur	35
I.3.1. Les antalgiques de palier I	35
I.3.1.1. Les anti-inflammatoires	35
I.3.1.1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	35
I.3.1.1.2. L'acide acétylsalicylique (aspirine)	38
I.3.1.1.3. Les coxibs	39
I.3.1.2. Le paracétamol	39
I.3.1.3. Le néfopam ACUPAN®	40
I.3.2. Les antalgiques opioïdes de palier II	41
I.3.2.1. Le tramadol	41
I.3.2.2. Les associations avec l'opium	43
I.3.2.2.1. L'opium/paracétamol IZALGI®	43
I.3.2.2.2. L'opium/paracétamol/caféine LAMALINE®	44
I.3.2.3. La dihydrocodéine DICODIN®	45
I.3.2.4. La codéine	46
I.3.3. Les antalgiques opioïdes de palier III	47
I.3.3.1. La morphine	50
I.3.3.1.1. La voie orale	50
I.3.3.1.2. La voie injectable	50
I.3.3.2. Le fentanyl	51
I.3.3.2.1. Les formes transmuqueuses	51
I.3.3.2.1.1. Les formes buccales	51

I.3.3.2.1.2. Les solutions pour pulvérisation nasale.....	52
I.3.3.2.2. Les dispositifs transdermiques.....	53
I.3.3.3. L'hydromorphone SOPHIDONE®	54
I.3.3.4. L'oxycodone.....	55
I.3.3.5. La méthadone ZORYON®	56
I.3.4. Les antalgiques opioïdes partiels de palier III	57
I.3.4.1. La buprénorphine TEMGESIC®	58
I.3.4.2. La nalbuphine	59
I.3.5. Les antalgiques locaux	59
I.3.5.1. La lidocaïne.....	60
I.3.5.2. L'amitriptyline LAROXYL® topique.....	61
I.3.6. Les antidépresseurs	61
I.3.6.1. L'amitriptyline LAROXYL®	61
I.3.6.2. La clomipramine ANAFRANIL®	62
I.3.6.3. L'imipramine TOFRANIL®	63
I.3.6.4. La duloxétine CYMBALTA®	64
I.3.7. Les antiépileptiques.....	65
I.3.7.1. La carbamazépine TEGRETOL®	65
I.3.7.2. La gabapentine NEURONTIN®.....	67
I.3.7.3. La prégabaline LYRICA®	68
I.4. Les recommandations de prise en charge.....	69
I.4.1. Douleur par excès de nociception.....	70
I.4.2. Douleur neuropathique	71
I.4.3. Douleur cancéreuse	74
I.4.4. Outils d'aide à la prescription.....	76
II. Enquête sur données	79
II.1. Contexte	79
II.2. Objectifs de l'enquête.....	79
II.3. Matériel et méthode	79
II.3.1. Chronologie de l'étude.....	79
II.3.2. Recueil des données	79
II.3.3. Définition des critères de respect des recommandations de prescription des antalgiques chez la personne âgée	80
II.4. Résultats.....	81
II.4.1. Caractéristiques de la population.....	81
II.4.2. Caractéristiques des prescripteurs	83
II.4.3. Antalgiques prescrits	84
II.4.4. Respect des recommandations de prescription des antalgiques pour la personne âgée.....	85
III. Discussion autour des résultats	89
III.1. Caractéristiques des prescripteurs	91
III.2. Antalgiques prescrits.....	91
Conclusion	94
Références bibliographiques	95
Annexes	99
Serment De Galien.....	130

Table des illustrations

Figure 1 Modèle 1 + 2 + 3 ou modèle de Bouchon	20
Figure 2 Effets indésirables anticholinergiques chez la personne âgée (4).....	25
Figure 3 Schéma du tractus spinothalamique. (45).....	28
Figure 4 Médiateurs chimiques impliqués dans la nociception. Cours du Professeur F.Billet29	
Figure 5 Contrôle inhibiteur de la corne postérieure de la moelle (théorie du Gate control). (28).....	31
Figure 6 Transmission du message douloureux en présence d'une lésion nerveuse (39).....	32
Figure 7 Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens, par la Revue Médicale Suisse	36
Figure 8 Affinité des différents opioïdes forts pour les récepteurs opioïdes (7)	47
Figure 9 Effets pharmacologiques des opioïdes selon les récepteurs (43)	48
Figure 10 Récepteurs cibles des traitements topiques de la douleur neuropathique (39)	60
Figure 11 Algorithme de prise en charge des douleurs neuropathiques, adapté de Moisset et al., 2020 (46).....	73
Figure 12 Les 3 paliers de l'OMS, adaptés à la douleur du cancer (6).....	75
Figure 13 Diagramme circulaire représentant la répartition des patients en fonction de leur sexe	81
Figure 14 Diagramme représentant la répartition des patients selon leur tranche d'âge	81
Figure 15 Diagramme représentant les pathologies identifiées chez les patients de l'échantillon.....	82
Figure 16 Diagramme représentant la répartition des spécialités des prescripteurs	83
Figure 17 Diagramme représentant la fréquence de prescription des antalgiques.....	84
Figure 18 Graphique représentant la proportion de prescriptions respectant les recommandations pour chaque molécule	88
Figure 19 Graphique représentant la répartition des personnes déclarant une "maladie chronique" issu du rapport de 2017 sur l'état de santé de la population en France (18)	89
Figure 20 Classes ATC de médicaments concernant le plus de bénéficiaires (18).....	90

Table des tableaux

Tableau 1 Modifications pharmacocinétiques chez la personne âgée, application aux benzodiazépines	23
Tableau 2 Tableau récapitulatif des posologies recommandées chez la personne âgée lors de la prescription d'anti-inflammatoires, d'après les RCP (liste non exhaustive).....	37
Tableau 3 Adaptation posologique du paracétamol selon la clairance de la créatinine	40
Tableau 4 Tableau comparatif des spécialités à base de poudre d'opium	45
Tableau 5 Titration et posologie des spécialités de fentanyl administrées par voie buccale .	52
Tableau 6 Titration et posologie des spécialités de fentanyl en solution pour pulvérisation nasale	53
Tableau 7 Schéma posologique d'initiation de la gabapentine.....	67
Tableau 8 Adaptation posologique de la gabapentine selon la fonction rénale	68
Tableau 9 Adaptation posologique de la prégabaline selon la fonction rénale	69
Tableau 10 Liste non exhaustive des spécialités pouvant être utilisées selon le type de douleur et la forme de libération	75
Tableau 11 Tableau de synthèse des prescriptions répondant aux critères de respect des recommandations.....	85

Introduction

La France connaît depuis plusieurs années un vieillissement de sa population, en lien avec l'augmentation de l'espérance de vie. En effet, en 2020 environ 20% de la population française est âgée d'au moins 65 ans. La population très âgée se retrouve alors de plus en plus exposée aux médicaments, ce qui accroît les risques de iatrogénie. Le patient âgé est un patient particulier, nécessitant de prendre des précautions particulières lors de la prescription et de la délivrance des médicaments. En effet, une personne âgée subit des modifications physiopathologiques qui modifient le devenir du médicament dans l'organisme ou qui le rendent plus sensibles à certains médicaments. L'enjeu est alors de ne pas provoquer d'évènements qui entraîneraient une décompensation de l'état de santé du patient.

Nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la prescription des médicaments antalgiques chez la personne âgée. En effet, la douleur semble être un phénomène très présent chez la personne âgée, et bien que souvent associée au vieillissement elle ne doit pas être ignorée. Le traitement de la douleur devient un enjeu tant par la nécessité de soulager des maux susceptibles de provoquer la perte d'autonomie du patient que par le risque de provoquer un évènement indésirable en introduisant d'autres médicaments.

Afin de prévenir ces évènements indésirables, des listes de médicaments inappropriés, des outils d'aide à la prescription chez la personne âgée et des recommandations spécifiques ont été élaborées. Malgré cela, nous pouvons toujours constater de nombreuses hospitalisations de personnes âgées liées à la survenue d'un effet indésirable médicamenteux. Pour cette thèse, une étude a été menée dans une officine afin de mettre en évidence d'éventuelles prescriptions inappropriées d'antalgiques chez la personne âgée. Face à ces prescriptions, le rôle du pharmacien prend tout son sens.

I. Revue bibliographique : la personne âgée et la douleur

I.1. La personne âgée

I.1.1. Définitions

Ancien, vieux, sénior, aîné, papi, vioque... Autant de synonymes, plus ou moins appréciés, pour désigner une personne âgée. A l'origine, le mot « vieux » vient du latin *vetulus* qui signifiait principalement l'usure, tandis que « sénior » est issu du mot latin *senex*, désignant une personne âgée, un ancien. Plusieurs définitions de la personne âgée ont été établies. Selon le Larousse, un « vieux » est une personne « qui est très avancée en âge, dans la dernière période de sa vie ». Pour le Robert, c'est une personne « qui a vécu longtemps ; qui est dans la vieillesse ». Les définitions étant très subjectives, il serait plus aisé de définir un âge limite à partir duquel on désigne une personne comme « personne âgée ». Là encore les réponses divergent. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) fixe la limite à 60 ans, puis plus récemment désigne la personne âgée comme une personne qui a dépassé l'espérance de vie attendue à sa naissance (« *A person whose age has passed the median life expectancy at birth* »(1)). Du point de vue français, l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), les séniors vont désigner les plus de 65 ans tandis que les services de gériatrie accueillent les patients à partir de 75 ans.

En France, en 2020, on compte 13 561 430 personnes, hommes et femmes confondus, âgées de 65 ans et plus, ce qui représente environ 20% de la population en France¹.

I.1.2. Physiologie du vieillissement

D'un point de vue littéraire, le vieillissement se définit par un « affaiblissement naturel des facultés physiques et psychiques dû à l'âge », d'après le Larousse.

L'OMS définit le vieillissement d'un point de vue biologique, comme étant « le produit de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps. Celle-ci entraîne une dégradation progressive des capacités physiques et mentales, une majoration du risque de maladie et, enfin, le décès. » (2)

Le Collège national des enseignants de gériatrie définit quant à lui le vieillissement comme « l'ensemble des processus physiologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr. Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques, de facteurs environnementaux mais également de facteurs aléatoires auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie ». Le vieillissement physiologique est à distinguer du vieillissement pathologique qui, lui, est lié à une maladie aiguë ou chronique, pouvant être favorisée par les altérations liées au vieillissement.

¹ INSEE. Evolution et structure de la population en 2020.

<https://www.insee.fr/fr/statistiques/7633060?sommaire=7633086&geo=FE-1>

Le modèle de décompensation gériatrique 1 + 2 + 3, ou modèle de Bouchon (3), permet de modéliser la décompensation fonctionnelle de la personne âgée. La courbe 1 représente les effets du vieillissement physiologique sur la fonction des organes. La courbe 2 représente la maladie chronique, représentant un facteur prédisposant ou favorisant la décompensation, telles que l'insuffisance cardiaque, la bronchopneumopathie chronique obstructive, etc... La courbe 3 représente quant à elle les facteurs précipitants, déclenchant, ou de décompensation, qui sont les situations aiguës telles qu'une infection intercurrente ou un événement iatrogène. Il est possible d'intervenir sur les facteurs précipitants afin d'améliorer la situation aiguë et de prévenir les récurrences, contrairement aux facteurs favorisant ou au vieillissement physiologique.

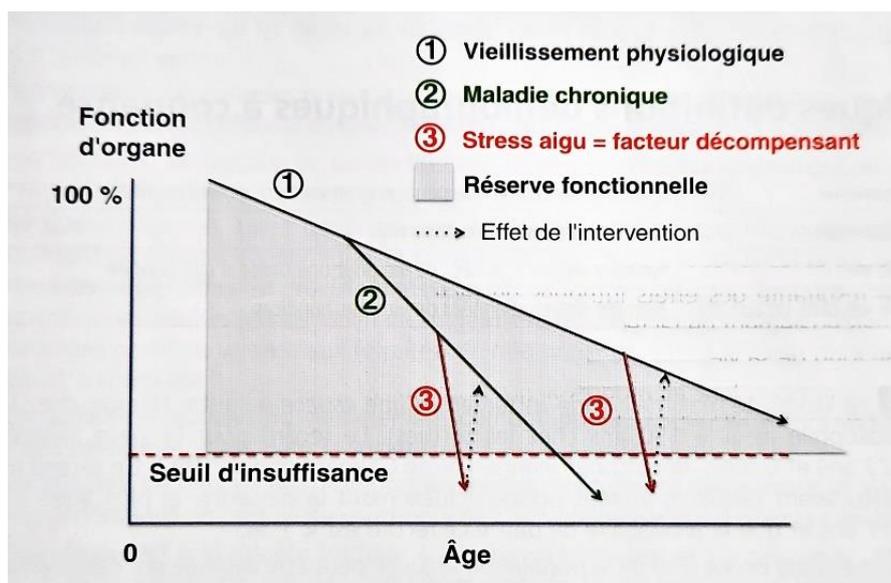


Figure 1 Modèle 1 + 2 + 3 ou modèle de Bouchon

Comme le représente la courbe 1, les fonctions de l'organisme décroissent et se modifient au gré du temps. Ainsi, nous constatons :

Au niveau locomoteur : une réduction de la masse musculaire, ou sarcopénie, accompagnée d'une réduction de la densité minérale osseuse ainsi que d'un amincissement et une fragilité accrue du cartilage articulaire. La masse musculaire est remplacée par de la masse grasseuse et du collagène, à cela s'ajoutant une diminution du volume hydrique extra-cellulaire.

Au niveau du système nerveux central : le nombre de neurones corticaux diminue et la plasticité neuronale est altérée. Ces modifications ont pour conséquences une augmentation du temps de réaction, une confusion, une réduction et déstructuration du sommeil, une diminution modérée des performances mnésiques ainsi qu'une réduction de la sensation de soif pouvant mener à la déshydratation. L'attention sélective dirigée et l'attention sélective partagée diminuent tandis que l'attention soutenue est conservée. Concernant le langage, la dénomination et la fluence verbale diminueront tandis que la capacité à utiliser la structure grammaticale et la syntaxe restera inchangée.

Au niveau du système nerveux périphérique : une altération de la sensibilité proprioceptive entraînant un risque majoré d'instabilité posturale et de chutes.

Au niveau du système nerveux autonome : une diminution de la fréquence cardiaque à l'effort et une diminution de la sensibilité des récepteurs aux β -mimétiques et β -bloqueurs, ce qui s'observe par une altération de la sensibilité des baroréflexes provoquant une hypotension orthostatique². Celle-ci peut se manifester par exemple par des sensations vertigineuses, des étourdissements ou des troubles cognitifs.

Le système neurosensoriel comprenant les cinq sens (vue, ouïe, odorat, goût, toucher) est également touché lors du vieillissement. On constate une réduction de l'accommodation (presbytie) et une opacification du cristallin (cataracte) provoquant une baisse de l'acuité visuelle et des éblouissements. L'acuité auditive diminue également, touchant principalement la perception des sons aigus (presbyacousie). On observe également des modifications du goût et de l'odorat, perturbant la prise alimentaire du sujet âgé.

Au niveau du système cardio-vasculaire : la pression artérielle systolique augmente du fait d'un accroissement de la rigidité artérielle. Ces modifications favorisent l'apparition d'une hypertension artérielle systolique et d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). En plus de l'HVG, on constate des modifications au sein de la matrice extracellulaire, associées à une modification du fonctionnement des myocytes, entraînant un défaut de compliance, ou relaxation, myocardique. En outre, cela entraîne un défaut de remplissage du ventricule gauche et donc la mise en place d'un système de compensation, prépondérant après 80 ans : l'augmentation de la part de remplissage par la systole auriculaire en fin de diastole. On observe également une augmentation de la fréquence des troubles du rythme et de la conduction, favorisés par la présence de fibrose, une diminution de la fréquence cardiaque maximale et une plus grande sensibilité à l'ischémie myocardique.

Au niveau de l'appareil respiratoire : les muscles respiratoires s'affaiblissent, la cage thoracique se rigidifie et le diamètre des bronchioles distales diminue, le tout provoquant une baisse des capacités ventilatoires et une augmentation du volume résiduel pulmonaire. Les capacités d'adaptation en cas d'hypercapnie, d'hypoxie et d'effort physique diminuent progressivement.

Au niveau du système digestif : on observe un ralentissement du transit intestinal, une augmentation du temps de vidange gastrique et une diminution des sécrétions chlorhydro-peptiques. La masse et le débit sanguins hépatiques sont également diminués, modifiant le métabolisme de certains médicaments. L'appareil bucco-dentaire est modifié et le flux salivaire diminué, diminuant les capacités de mastication et de déglutition.

Au niveau de l'appareil urinaire : une diminution du nombre de néphrons fonctionnels, provoquant une diminution du débit de filtration glomérulaire et modifiant le métabolisme de certains médicaments.

Au niveau du système endocrinien : chez la femme ménopausée, on constate une diminution des sécrétions et une atrophie vulvo-vaginales dues à la diminution d'œstrogènes, favorisant le développement d'infections urinaires. Chez l'homme on observe la diminution de testostérone pouvant être à l'origine d'une sarcopénie et du développement d'une obésité abdominale ainsi qu'une augmentation du volume de la prostate. Chez l'homme et la femme,

² L'hypotension orthostatique est diagnostiquée lorsque la pression artérielle systolique diminue d'au moins 20 mmHg ou lorsque la pression artérielle diastolique diminue d'au moins 10 mmHg dans les 3 minutes suivant le passage en position debout.

on constate une insulino-résistance plus ou moins importante, se traduisant par une tolérance à la charge en glucose réduite.

Au niveau de la peau et des phanères : une altération des fibres élastiques de la peau, formant des rides, une réduction de la croissance des cheveux et du nombre de mélanocytes, provoquant le grisonnement des cheveux, et une réduction de l'activité des glandes sudoripares. L'atrophie dermique s'accompagne d'une modification des composants de la matrice extra-cellulaire dermique, modifiant la cinétique des médicaments utilisés par voie transdermique.

I.1.3. Modifications pharmacocinétiques liées à l'âge

La pharmacocinétique est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme, elle comprend 4 étapes qui sont : l'absorption (ou résorption), la distribution, le métabolisme et l'élimination (ou excrétion). De nombreuses fonctions sont modifiées au cours du temps ce qui a pour conséquence une modification du devenir du médicament.

La première étape est l'étape d'absorption, c'est le passage du médicament dans le sang à partir de son lieu d'administration.

Cette étape n'est que faiblement impactée. L'augmentation du pH gastrique peut légèrement modifier l'absorption des acides faibles comme l'aspirine mais sans conséquence clinique majeure. Autre conséquence de l'augmentation du pH gastrique, la libération précoce de formes gastro-résistantes. Nous savons également que la motilité gastro-intestinale est ralentie avec l'âge, pouvant retarder l'absorption et les effets pharmacologiques du médicament.

L'étape suivante est l'étape de distribution, lors de laquelle a lieu la répartition du médicament dans l'ensemble de l'organisme, par transport plasmatique ou diffusion tissulaire.

L'augmentation du compartiment graisseux et la diminution du volume d'eau totale font accroître le volume de distribution des médicaments lipophiles et augmentent leur demi-vie d'élimination. La diminution de l'albumine sérique et des protéines de liaison n'est pas suffisamment importante pour provoquer une réelle modification de la distribution des médicaments, hormis chez le patient dénutri ou atteint d'une maladie aiguë. La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique augmente avec l'âge, les personnes âgées deviennent donc plus sensibles aux médicaments traversant cette barrière.

L'étape de métabolisme correspond à la transformation du médicament dans l'organisme par des processus enzymatiques (oxydation, hydrolyse, réduction, conjugaison), produisant des « métabolites ». Les médicaments sont principalement métabolisés dans le foie. Le métabolisme d'un médicament aboutit à 3 possibilités : l'inactivation du médicament, la transformation du médicament en métabolite inactif ou la formation d'un composé toxique. Certains médicaments sont quant à eux éliminés sans transformation.

Le système enzymatique du cytochrome P-450 (oxydation) diminue avec le vieillissement, impactant fortement le métabolisme des médicaments transformés par ce système. On estime que la clairance diminue de 30 à 40%, les doses quotidiennes des médicaments impactés devraient donc être diminuées d'autant. Les médicaments métabolisés par conjugaison sont quant à eux moins affectés par l'âge. L'effet de premier passage est également diminué, ayant pour conséquence des taux de médicaments circulants plus élevés et donc un risque plus élevé de présenter des effets toxiques.

Enfin, l'étape d'élimination, correspondant à l'élimination du médicament de l'organisme. Les deux voies d'élimination les plus fréquentes sont les voies rénale et hépatique. Les autres voies d'élimination existantes sont les voies pulmonaire, sudorale, salivaire, lacrymale et lactée.

Etape la plus impactée, l'élimination, majoritairement rénale, est fortement réduite par la diminution du débit de filtration glomérulaire. Cette diminution a pour conséquence une accumulation du médicament ou de ses métabolites dans l'organisme, augmentant le risque de toxicité.

Tableau 1 Modifications pharmacocinétiques chez la personne âgée, application aux benzodiazépines

Absorption (en pratique, ces modifications sont considérées comme négligeables)	<u>Augmentation du temps nécessaire à l'absorption du médicament :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Allongement du temps de vidange gastrique et diminution de la motilité intestinale - Augmentation du pH gastrique (diminution de la synthèse des sucs gastriques) - Diminution du flux sanguin splanchnique - Diminution de la surface du tube digestif <u>Conséquences :</u> atteinte du Cmax retardé => le délai d'action augmente
Distribution	<u>Modifications physiologique des compartiments tissulaires :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la masse grasseuse (tissu adipeux) - Diminution de la masse maigre (muscles) <u>Conséquences :</u> Augmentation du volume de distribution et de la demi-vie des molécules lipophiles comme les benzodiazépines.
Métabolisation	<u>Modification de la fixation protéique :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la capacité de synthèse protéique du foie - Malnutrition voire dénutrition <u>Conséquences :</u> Diminution de l'albumine sérique qui va entraîner une augmentation de la fraction libre (active) des médicaments à forte liaison protéique comme les benzodiazépines.
Élimination	<u>Modifications physiologiques de la fonction hépatique :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la masse hépatique et du flux sanguin hépatique - Diminution de l'activité enzymatique (pouvoir métabolique) <u>Conséquences :</u> Diminution de la métabolisation des benzodiazépines en métabolites actifs ou inactifs.
Élimination	<u>Diminution physiologique de la fonction rénale :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution du flux sanguin rénal - Diminution du débit de filtration Glomérulaire - Diminution de la réabsorption tubulaire <u>Conséquences :</u> diminution de la vitesse de l'élimination et augmentation de la demi-vie des métabolites hydrophiles actifs ou non.

I.1.4. Modifications pharmacodynamiques liées à l'âge

La pharmacodynamie est définie comme l'action du médicament sur l'organisme. On distingue trois grands types : l'action sur les récepteurs, l'action sur les mécanismes de transport et l'action sur les systèmes enzymatiques.

Il semblerait que le nombre de récepteurs varie peu avec l'âge, cependant leur capacité de reconnaissance de la molécule active et leur sensibilité sont modifiés. En effet, on peut noter une augmentation de la sensibilité, comme c'est le cas pour les médicaments anticholinergiques, ou bien une diminution de la sensibilité, comme on peut le constater pour les médicaments agissant sur les récepteurs β -adrénergiques. De plus, les patients âgés sont plus sensibles vis-à-vis de la dépression respiratoire lors de l'administration de médicaments sédatifs en raison d'une diminution de la sensibilité des récepteurs à l'hypoxie et l'hypercapnie. Autre phénomène constaté, la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique est altérée,

permettant à des substances de se fixer sur les récepteurs centraux, normalement pas ou peu accessibles, ce qui explique l'augmentation du risque de confusion chez la personne âgée.

I.1.5. Iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée

Comme expliqué dans les précédentes parties, la personne âgée est un patient particulier, plus à risque de développer des pathologies iatrogènes. En effet, en plus des modifications physiologiques liées au vieillissement, on a souvent affaire à des patients polypathologiques, plus fragiles et plus à risque de présenter des effets indésirables liés à la prise de médicaments. Leurs multiples pathologies entraînent bien souvent une polymédication, augmentant ainsi le risque d'interactions entre les médicaments. De plus, la faible inclusion des personnes âgées dans les essais cliniques donne lieu à des modalités d'utilisation des médicaments établies de façon purement théorique.

Avant toute prescription il est important de connaître l'état d'hydratation du patient, son état nutritionnel, sa fonction rénale et sa fonction hépatique afin d'adapter au mieux les posologies et de prévenir les événements iatrogènes, responsables de nombreuses hospitalisations.

Parmi les responsables d'évènements iatrogéniques, on compte les prescriptions médicales inappropriées (PMI). Elles associent les sur-prescriptions (« *overuse* »), les non-prescriptions (« *under-use* »), et les prescriptions dont la balance bénéfique/risque est défavorable (« *misuse* » ou mésusage). Les sur-prescriptions concernent les médicaments dont le bénéfice est incertain et la durée de traitement est excessive, entraînant un risque de surdosage. On peut classer dans cette catégorie les benzodiazépines, les inhibiteurs de la pompe à protons et les hypolipidémiants. Ces classes médicamenteuses font désormais l'objet de déprescriptions. A l'inverse, l'« *under-use* » désigne l'absence de prescription d'une molécule nécessaire ou son sous-dosage systématique. Les prescriptions d'anticoagulants dans la fibrillation auriculaire mais aussi d'antalgiques chez le patient non-communicant sont des « *under-use* ». Parmi les « *mis-use* », on peut citer l'utilisation de benzodiazépines à demi-vie longue ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Parmi les médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée, on compte les médicaments à effet anticholinergique. Ces molécules sont utilisées pour traiter diverses pathologies, telles que la dépression, l'incontinence urinaire, les troubles du comportement, ou encore la douleur. Comme indiqué précédemment, on constate une plus grande sensibilité aux effets indésirables anticholinergiques chez la personne âgée. Ces effets indésirables se manifestent tant au niveau central qu'au niveau périphérique, pouvant par la suite provoquer l'apparition de syndromes gériatriques tels qu'une chute ou une dénutrition. Afin de mesurer le risque associé à la prescription d'un médicament anticholinergique, il est possible de calculer sa charge anticholinergique. En effet, en cas de prescription de plusieurs médicaments anticholinergiques, ou d'apparition d'effets indésirables anticholinergiques, il est recommandé de calculer cette charge. Deux principales échelles sont utilisées pour calculer la charge anticholinergique : l'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (ACB) qui prend en compte les effets indésirables centraux et l'échelle du coefficient d'imprégnation anticholinergique (CIA) qui prend en compte les effets indésirables périphériques (Cf. Annexe 1). Un score de 1 (faible charge anticholinergique) à 3 (forte charge anticholinergique) est attribué à chaque molécule. Un score de 0 signifie que la charge anticholinergique est nulle. Les scores sont cumulatifs, ainsi si on prescrit deux molécules ayant une charge anticholinergique forte, le score sera de 6. Pour l'échelle ACB, l'impact cognitif est considéré comme significatif dès lors que le score est supérieur ou égal à 4. Pour l'échelle CIA,

l'imprégnation anticholinergique est élevée dès lors que le score est supérieur à 5. L'utilisation de ces échelles permet d'identifier les molécules à fort potentiel anticholinergique afin de surveiller leur impact et limiter l'apparition d'effets indésirables pouvant être dangereux chez la personne âgée.

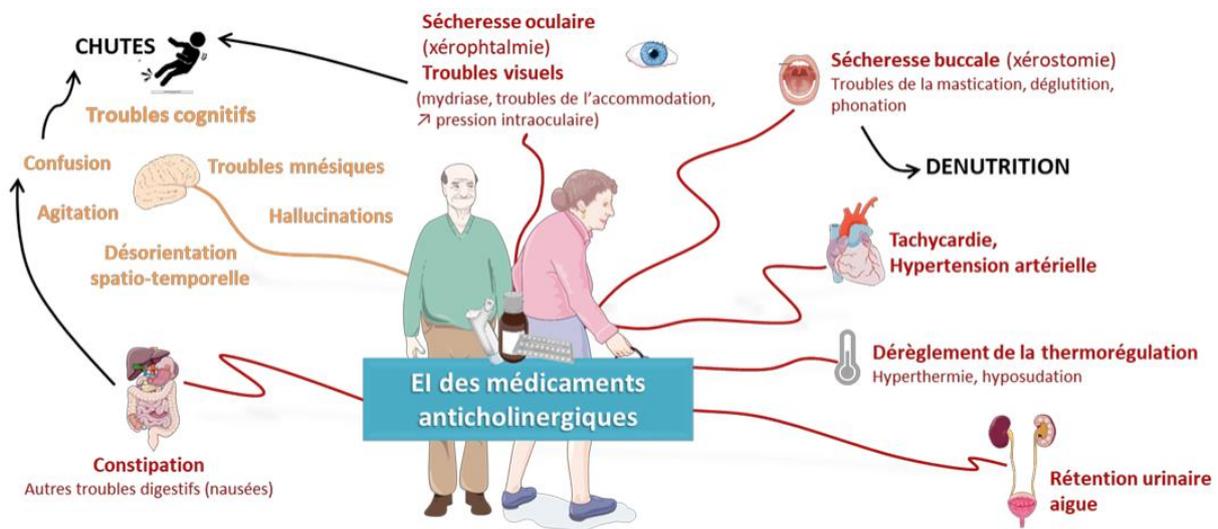


Figure 2 Effets indésirables anticholinergiques chez la personne âgée (4)

I.2. La douleur

I.2.1. Définitions

Le mot douleur tient son origine du latin *dolor*, *-oris*, signifiant « douleur, souffrance physique ou morale », dérivé de *dolere* (souffrir).

En 1664, René Descartes, mathématicien, physicien et philosophe français, qualifie la douleur comme n'étant « ni plus ni moins qu'un système d'alarme dont la seule fonction est de signaler une lésion corporelle ». En effet, la douleur aiguë est toujours considérée comme un signal d'alarme nous permettant d'éviter les situations dangereuses. Elle déclenche les réflexes de protection « permettant de nous soustraire aux stimuli nocifs et de soulager les parties de notre corps soumises à de trop fortes tensions. »

Selon la définition du dictionnaire de l'Académie Française, la douleur est une « sensation physique anormale et pénible ressentie dans une partie du corps, provoquée par le mauvais fonctionnement d'un organe ou par une agression extérieure » ou encore un « sentiment pénible, détruisant la quiétude de l'âme, provoqué par une peine morale ».

L'International Association for the Study of Pain (IASP) donne cette définition en 2020 : « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes ». Cette définition s'accompagne de six points clés pour qualifier la douleur :

- « La douleur est toujours une expérience personnelle, influencée à plusieurs degrés par des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux.
- La douleur et la nociception sont des phénomènes différents. On ne peut supposer que la douleur soit uniquement due à l'activité des neurones sensoriels.
- Les individus apprennent le concept de douleur à travers leurs expériences de vie.

- La plainte d'une personne ayant mal doit être respectée.
- Bien que la douleur joue le plus souvent un rôle adaptatif, elle peut causer des effets néfastes sur le bien-être professionnel, social et psychologique.
- L'expression verbale n'est qu'un moyen parmi d'autres d'exprimer la douleur. L'incapacité à communiquer ne signifie pas l'impossibilité pour un humain ou un animal de faire l'expérience de la douleur. » (5)

La douleur est un terme général désignant plusieurs types de douleurs. On définit d'un côté la douleur aiguë et de l'autre la douleur chronique.

La douleur aiguë apparaît lors d'une atteinte d'un tissu ou d'un organe, elle est vive, relativement brève, et réversible. Elle agit, comme cité précédemment, comme un signal d'alarme pour notre corps.

La douleur chronique, elle, dure plus de 3 à 6 mois et persiste alors que la cause principale a bien souvent disparu, c'est-à-dire qu'il n'y a plus de stimulus nociceptif. Elle est envisagée comme une situation où le signal d'alarme est toujours présent alors que le danger a disparu. La douleur n'est à ce moment-là plus considérée comme un symptôme mais comme une maladie devant être soignée.

Il est également possible de définir le type de douleur en fonction du mécanisme en cause : les douleurs par excès de nociception, les douleurs neuropathiques, les douleurs psychogènes et les douleurs nociplastiques. Il est possible de définir une cinquième catégorie : les douleurs associées ou mixtes.

Le mécanisme le plus commun est la douleur par excès de nociception. Ce sont les douleurs liées à une activation des nocicepteurs périphériques par une lésion tissulaire locale. Autrement dit, « lorsqu'il y a destruction, compression, inflammation des tissus (arthrose, polyarthrite rhumatoïde, tassement vertébral, escarre, artérite, etc.). » Les situations les plus fréquentes de douleurs nociceptives sont : les douleurs post-traumatiques (chute), péri et post-opératoires, inflammatoires (arthrite), les douleurs liées aux soins (pansements) et induites par le mouvement (arthrose).

La douleur neuropathique, ou neurogène, est secondaire à une lésion ou une maladie du système somatosensoriel. On distingue la douleur neuropathique périphérique, les lésions concernant le tronc nerveux, le ganglion sensitif, le plexus ou la racine nerveuse, et la douleur neuropathique centrale, les lésions se situant au niveau de la moelle épinière ou du cerveau. L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) définit l'origine des douleurs neuropathiques par des « lésions centrales et/ou périphériques altérant les mécanismes inhibiteurs de la douleur et conduisant à des douleurs neuropathiques (amputations, cicatrices, neuropathie diabétique ou éthylique, zona, cytomégalovirus, post-radique, chimiothérapie, etc...) ». Le patient présente généralement des douleurs paroxystiques à type de décharges électriques, des paresthésies ou des dysesthésies³, c'est-à-dire une exagération de la sensibilité, et va par exemple ressentir des brûlures ou des picotements sans atteinte tissulaire apparente.

³ La paresthésie et la dysesthésie sont des troubles de la sensibilité. L'un désigne une sensation d'engourdissement notamment aux niveaux des membres tandis que l'autre désigne une diminution ou une exagération de la sensibilité se manifestant entre autres par une sensation de picotement ou de brûlure.

Les douleurs psychogènes sont des douleurs dont l'origine est uniquement psychique. Elle est évoquée « quand les facteurs psychologiques sont jugés prépondérants dans la genèse, l'intensité et la durée de la douleur ». On peut citer comme exemple les douleurs thoraciques ressenties lors d'une attaque de panique ou les douleurs somatiques au cours de la dépression, à laquelle les personnes âgées sont souvent confrontées.

Les douleurs nociplastiques, ou dysfonctionnelles, sont liées à une altération du système de perception de la douleur. Il n'y a ni activation des nocicepteurs (nociception), ni lésion neurologique (neuropathie). Il s'agit d'une hypersensibilité centrale associée à une perte du contrôle inhibiteur descendant. Les céphalées de tension, la fibromyalgie ou encore le syndrome de l'intestin irritable, sont associés aux douleurs nociplastiques.

Les douleurs associées, ou mixtes, sont les douleurs impliquant plusieurs des mécanismes d'action cités précédemment.

Les douleurs cancéreuses font partie d'une classe à part, relevant de plusieurs mécanismes : nociceptifs, neuropathiques, mixtes et nociplastiques. Elles sont classées en deux catégories, on distingue les douleurs liées à la tumeur et les douleurs liées au traitement par chimiothérapie, par radiothérapie ou au traitement chirurgical. La douleur est évolutive et peut être catégorisée en fonction de sa durée et son intensité. Ainsi, on parlera de « douleur de fond » pour évoquer la douleur permanente du patient qui nécessitera un traitement de fond. On distingue également les accès douloureux « classiques », qui désignent une douleur aiguë d'intensité modérée à sévère s'étalant sur une courte durée – de quelques minutes à quelques heures – et les accès douloureux paroxystiques (ADP), ou « *breakthrough pain* », qui sont caractérisés par une exacerbation brutale de la douleur pendant une très courte durée – moins d'une heure.

I.2.2. Neurophysiologie de la douleur

I.2.2.1. Les voies de la douleur

Il existe deux grandes voies ascendantes de transmission des informations somesthésiques : les systèmes lemniscal et extralemniscal.

La sensibilité non-douloureuse (toucher, vibrations, proprioception...) est transmise par la voie lemniscale tandis que la sensibilité douloureuse (douleur, température) est véhiculée par la voie extralemniscale. La voie de transmission est composée de trois neurones : le premier périphérique (nocicepteurs + fibres A δ et C), le second médullaire (spinothalamique) et le troisième cérébral (thalamocortical).

Classiquement, la physiopathologie de la douleur inclut 4 processus : la transduction, la transmission, la perception et la modulation. La transduction est l'étape durant laquelle l'énergie apportée par un stimulus douloureux (mécanique, thermique ou chimique) est convertie en énergie électrique (potentiel de récepteur) par les nocicepteurs. La seconde étape est la transmission de ce signal électrique vers la moelle épinière et le cerveau. Les signaux arrivant aux structures de la douleur sont analysés, c'est l'étape de perception. Enfin, l'étape de modulation a lieu par le biais des voies descendantes inhibitrices, tant au niveau périphérique qu'au niveau cortical.

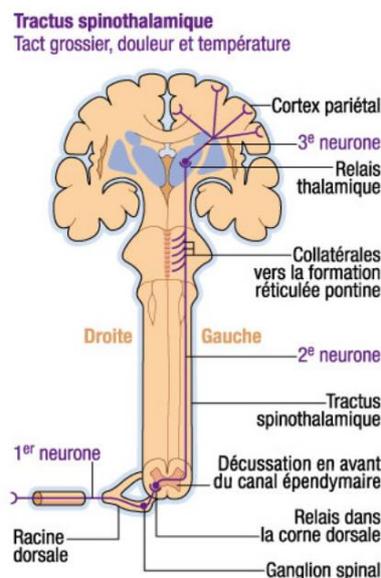


Figure 3 Schéma du tractus spinothalamique. (45)

I.2.2.2. Les nocicepteurs périphériques

Les nocicepteurs, ou récepteurs de la douleur, correspondent aux terminaisons nerveuses libres des fibres sensorielles présentes dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires ou la paroi des viscères. Il existe plusieurs types de fibres, ne transmettant pas les informations à la même vitesse. Les fibres A δ , myélinisées, provoquent un picotement pouvant se transformer en douleur aiguë si la stimulation est forte. Leur vitesse de conduction est rapide, de 5 à 30 m/s. Les fibres C, non myélinisées, provoquent une douleur plus sourde et plus durable. Leur vitesse de conduction est plus lente, allant de 0,5 à 2 m/s.

Les fibres A α et A β sont des fibres somesthésiques myélinisées de gros diamètre, non nociceptives.

On distingue 3 classes de nocicepteurs en fonction de la nature du stimulus :

- Les mécanonocicepteurs, activés par des stimuli mécaniques intenses tels qu'une piqûre, un pincement ou un étirement de la peau ;
- Les thermonocicepteurs, répondant soit à des températures basses (<10°C) lorsqu'il s'agit de thermonocicepteurs au froid, soit à des températures élevées (>43°C) lorsqu'il s'agit de thermonocicepteurs au chaud ;
- Les chémonocicepteurs, activés par des molécules chimiques algogènes telles que la capsaïcine, les prostaglandines...

Une quatrième classe peut être créée pour les nocicepteurs polymodaux, répondant à la fois à des stimuli mécaniques, thermiques et chimiques. Par exemple, les récepteurs vanilloïdes TRPV1, qui sont liés à des canaux sodiques permettant la transmission de l'influx nerveux, répondent à la fois à des stimuli mécaniques et thermiques.

I.2.2.3. Les médiateurs chimiques

Lors d'une lésion tissulaire, la destruction des tissus entraîne la libération de substances qui vont venir activer ou sensibiliser les nocicepteurs : potassium, ions H⁺, bradykinine, histamine, sérotonine, prostaglandines, leucotriènes... L'ensemble de ces substances est appelé « soupe inflammatoire ». En réponse à cette stimulation, les nocicepteurs libèrent des neuromédiateurs comme le CGRP (calcitonin gene-related peptide), qui a une action vasodilatatrice, ou la substance P, qui a également une action vasodilatatrice, et qui va favoriser la sécrétion d'histamine et de sérotonine. Il est également important de citer le NGF (Nerve Growth Factor) qui constitue un facteur de croissance au stade fœtal puis qui devient un facteur de synthèse de neuromédiateurs, notamment la substance P et le CGRP. Il va aussi activer la synthèse de récepteurs pour des peptides sensibilisant à la douleur. Le NGF fait actuellement l'objet de recherches pour le développement de nouveaux antalgiques, des anticorps monoclonaux anti-NGF.

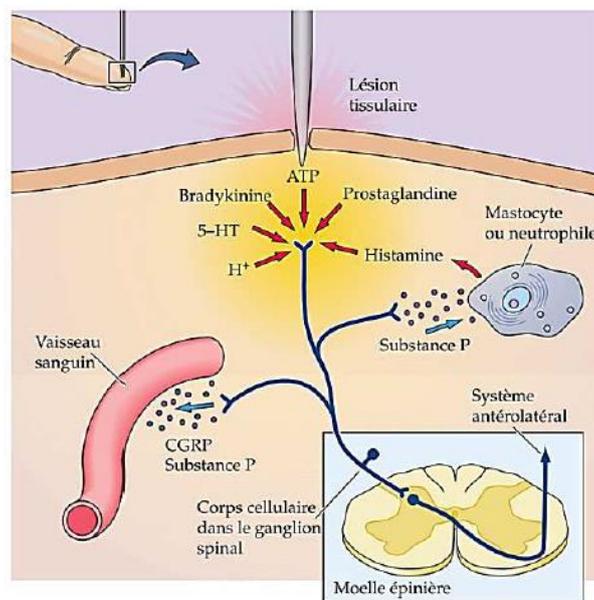


Figure 4 Médiateurs chimiques impliqués dans la nociception. Cours du Professeur F.Billet

I.2.2.4. Le relais spinal

Les fibres nociceptives A δ et C font relais dans les couches superficielles de la corne dorsale de la moelle épinière (I et II), mais se prolongent également dans les couches profondes (V, VI, VII et X). Trois classes de neurones ont pu être identifiées dans la corne dorsale de la moelle épinière : les neurones nociceptifs spécifiques, les neurones nociceptifs non spécifiques et les neurones non nociceptifs spécifiques.

Les neurones nociceptifs spécifiques sont majoritairement situés dans les couches superficielles de la corne dorsale de la moelle épinière, bien que présents en plus faible

quantité dans les couches profondes. Ces neurones ne répondent qu'à des stimuli périphériques de haute intensité, provenant des afférences des fibres A δ et C.

Les neurones nociceptifs non-spécifiques, neurones WDR (Wide Dynamic Range) ou neurones polymodaux, sont majoritaires dans les couches profondes de la corne dorsale de la moelle épinière et présents en plus faible quantité dans les couches superficielles. Contrairement aux neurones nociceptifs spécifiques, ils répondent aussi bien à des stimuli de haute intensité qu'à des stimuli de faible intensité.

Les neurones non nociceptifs spécifiques sont principalement situés dans les couches intermédiaires (III et IV) de la corne dorsale de la moelle épinière. Ils ne répondent qu'à des stimuli périphériques de faible intensité et n'interviennent pas dans la transmission de l'information nociceptive.

I.2.2.5. Les structures supraspinales impliquées dans la douleur

Les fibres arrivant dans la moelle forment les faisceaux néo-spinothalamique et paléo-spinothalamique qui décussent et remontent dans le cordon antérolatéral de la moelle spinale. Le faisceau néo-spinothalamique, plutôt connecté aux fibres A δ rejoint le noyau ventro-postéro-latéral du thalamus, spécifique de la sensibilité tactile et de la nociception. Les axones des neurones du thalamus ventro-postéro-latéral sont projetés sur les aires S1 et S2 du cortex pariétal, initiant la perception de la sensation douloureuse (qualité, localisation, intensité, durée). Le faisceau paléo-spinothalamique, qui est plutôt connecté aux fibres C, rejoint les noyaux intralaminaires pour faire relais vers les structures limbiques (mémoire et émotions) et le cortex frontal (coordination musculaire, mémoire, prise de décision, raisonnement), responsable des composantes affective et émotionnelle de la douleur ainsi que des réactions motrices.

Le trajet des faisceaux médullaires étant controlatéral, les sites de projection supraspinaux seront donc eux aussi controlatéraux.

I.2.2.6. Les mécanismes de contrôle de la douleur

La douleur est une sensation dont la perception peut être modulée selon l'environnement, tant affectif, que religieux, géographique ou psychologique. Cette modulation résulte de mécanismes de contrôles inhibiteurs intervenant aux niveaux spinal et supraspinal.

Le premier mécanisme est le contrôle inhibiteur de la corne dorsale de la moelle, ou théorie du Gate control. La régulation se fait par des interneurones à enképhalines, inhibiteurs des neurones WDR qui sont des neurones nociceptifs non spécifiques, responsables aussi bien de la transmission des messages nociceptifs que des messages non nociceptifs. Ces interneurones sont inhibés par les fibres nociceptives A δ et C, et excités par les fibres A β qui ne sont pas nociceptives mais uniquement sensibles. En définitif, lorsque les terminaisons non nociceptives stimulent les interneurones à enképhaline, elles inhibent la transmission du message nociceptif au niveau des neurones WDR qui ne peuvent désormais transmettre que les messages sensitifs, on appelle cela la sensibilité épicritique. Ainsi, lors d'une blessure, on aura tendance à frotter la zone douloureuse. En faisant cela, on active les fibres de la sensibilité A β , augmentant ainsi l'activité des interneurones inhibiteurs et bloquant la transmission de l'information nociceptive véhiculée par les fibres A β et C. Cette théorie est mise en pratique avec l'utilisation de TENS (neurostimulation électrique transcutanée).

Les enképhalines sont des neurotransmetteurs opioïdes agissant à la fois au niveau présynaptique, via les récepteurs aux opioïdes κ , en bloquant la libération de substance P, et au niveau postsynaptique, via les récepteurs μ et δ , en hyperpolarisant les neurones WDR. C'est au niveau de ces récepteurs que vont agir les médicaments opioïdes.

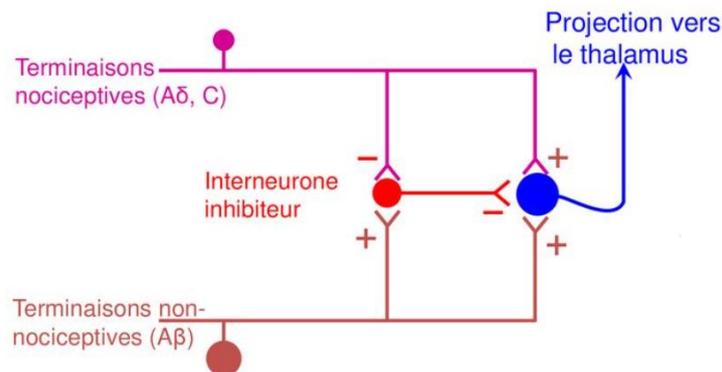


Figure 5 Contrôle inhibiteur de la corne postérieure de la moelle (théorie du Gate control). (28)

Le deuxième mécanisme est le contrôle par les centres supra-médullaires ou contrôle inhibiteur descendant. Il s'agit soit de contrôles sérotoninergiques, soit de contrôles noradrénergiques. En effet, la stimulation des neurones présents dans la substance grise périaqueducule (SGPA) permet de déclencher un effet analgésique par le biais des voies descendantes sérotoninergiques et/ou adrénérgiques se projetant dans la corne dorsale de la moelle épinière.

A contrario, on a également identifié des contrôles facilitateurs descendants, qui eux, exacerbent les conséquences d'une stimulation nociceptive au niveau spinal. C'est l'équilibre entre ces deux mécanismes contraires, l'un inhibiteur descendant et l'autre excitateur descendant, qui va déterminer le degré global d'excitabilité des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière et va donc moduler la transmission de l'information douloureuse vers les structures supraspinales.

Le dernier mécanisme identifié est le contrôle inhibiteur diffus induit par la nociception (CIDN). Le déclenchement d'une douleur en une zone précise active les faisceaux du contrôle par les centres supra-médullaires et diminue l'activité des neurones nociceptifs situés en dehors de la zone douloureuse. Ce mécanisme permet de concentrer l'attention sur la nouvelle zone douloureuse pour inhiber une douleur plus sourde et plus diffuse. Cette technique est notamment utilisée dans l'acupuncture.

1.2.2.7. Les mécanismes de la douleur neuropathique

Comme décrit précédemment, la douleur neuropathique résulte d'une lésion ou d'un dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique. Il existe trois mécanismes différents :

- Une lésion nerveuse périphérique génère des décharges spontanées au niveau des afférences primaires en l'absence d'activation du nocicepteur (A).
- En fonction du degré d'atteinte des afférences primaires, les décharges spontanées peuvent naître directement au niveau de la corne dorsale de la moelle, dans le système nerveux central, et « déconnecter » le système nerveux périphérique (B).

- Suite à une lésion nerveuse, l'excitabilité dans la corne dorsale peut être augmentée par la perte des systèmes d'inhibition centrale, générant une activité sans stimulation par les fibres afférentes primaires (C).

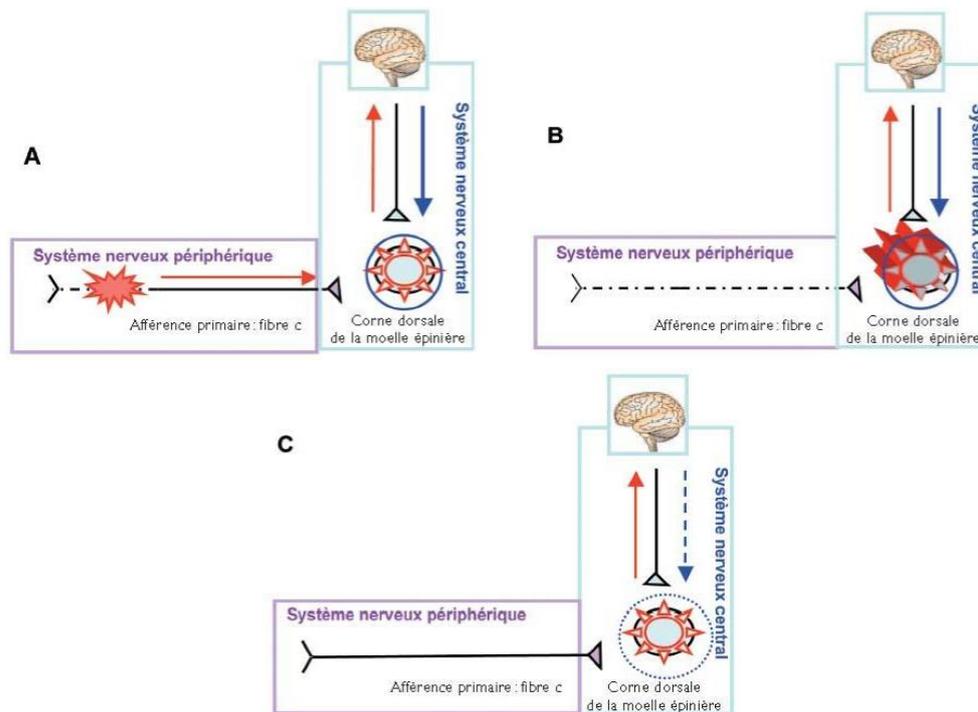


Figure 6 Transmission du message douloureux en présence d'une lésion nerveuse (39)

I.2.3. Evaluation de la douleur

Les échelles d'évaluation de la douleur sont des outils aidant à identifier, quantifier, qualifier ou décrire une douleur, le tout permettant d'optimiser la prise en charge de la douleur, notamment en aiguillant sur le choix de la thérapeutique à utiliser, sa forme galénique, son dosage... Certaines échelles définissent un seuil thérapeutique, c'est-à-dire le seuil permettant de diagnostiquer la présence d'une douleur et d'instaurer une prise en charge antalgique. L'évaluation est donc une étape importante et ne doit pas être oubliée dans la prise en charge de la douleur. L'évaluation chez la personne âgée est particulière compte tenu des difficultés de communication liées à des troubles de l'audition, de la vision, de la mémoire, des difficultés de concentration, ou une démence, courants à partir d'un certain âge. Plusieurs échelles d'évaluation ont été conçues, spécifiques ou non au patient âgé. Parmi elles, on distingue les échelles d'auto-évaluation et les échelles d'hétéro-évaluation. Certaines échelles sont qualifiées de « multidimensionnelles ».

I.2.3.1. Auto-évaluation de la douleur

L'auto-évaluation de la douleur, méthode la plus commune, est réalisable par le patient qui est capable de communiquer sur l'intensité ou les caractéristiques de sa douleur. Quelques exemples sont cités ci-dessous.

- ❖ Echelle visuelle analogique (EVA) (Cf. Annexe 2.1)

L'échelle se présente sous la forme d'une règle comportant deux faces, le côté recto destiné au patient allant de « pas de douleur » à « douleur maximale imaginable », et le côté verso destiné à l'évaluateur présentant une échelle numérique graduée de 0 à 10. Le patient déplace le curseur de la règle côté recto et l'évaluateur relève le chiffre correspondant à l'endroit où le curseur a été placé pour quantifier la douleur. Le seuil thérapeutique pour cette échelle est fixé à 3/10. L'échelle EVA est simple, reproductible, sensible aux variations d'intensité douloureuse et les réponses ne sont pas mémorisables par le patient d'une évaluation à l'autre. En revanche, elle peut être incompréhensible par certains patients, et est inadaptée aux patients mal-voyants ou aux personnes ayant des troubles de la préhension, ne pouvant manipuler le curseur.

❖ Echelle numérique (EN) (Cf. Annexe 2.2)

Le patient quantifie sa douleur avec l'échelle numérique en indiquant un chiffre sur une règle allant de 0 à 10, 0 étant l'absence de douleur et 10 la douleur maximale imaginable. Bien que les réponses soient mémorisables par les patients, cette échelle reste une des plus utilisées du fait de son utilisation rapide, reproductible et demandant peu de matériel.

❖ Echelle verbale simple (EVS) (Cf. Annexe 2.3)

L'échelle comprend 5 items, chacun étant attribué à un score de 0 à 4 : absence de douleur (0), douleur faible (1), douleur modérée (2), douleur intense (3) et douleur extrêmement intense (4). Le patient choisit un qualificatif correspondant à l'intensité de sa douleur. Le seuil thérapeutique est ici fixé à 1/4. Tout comme l'échelle numérique, l'échelle EVS est simple, compréhensible et reproductible. Cependant, elle est moins sensible que d'autres échelles car il y a seulement 5 niveaux d'intensité et les réponses sont mémorisables par le patient.

❖ Echelle des visages (FPS-R) (Cf. Annexe 2.4)

Sur cette échelle sont dessinés 6 visages représentant différentes intensités de douleur, le visage le plus à gauche représentant l'absence de douleur et celui le plus à droite une douleur extrême. Le patient doit désigner le visage représentant le mieux l'intensité de sa douleur, chaque visage étant associé à un score. Chaque score correspond à une intensité de douleur : 0 = absence de douleur, 2 = douleur légère, 4 = douleur modérée, 6 = douleur intense, 8/10 = douleur très intense. La prise en charge thérapeutique est mise en place à partir de 4/10. L'échelle des visages est très utilisée en pédiatrie car elle est facilement compréhensible et utilisable chez le patient non communicant. En revanche, les réponses sont mémorisables par le patient.

❖ Questionnaire DN4 (Cf. Annexe 2.5)

Le questionnaire DN4 est réalisé afin d'aider à diagnostiquer une douleur neuropathique chez l'adulte. Il est réalisé par le soignant et comprend 4 questions de plusieurs items. A chaque item doit être apportée la réponse « oui » ou « non », comptabilisant respectivement 1 et 0 points. Le total obtenu donne le score du patient, sur 10. Le seuil thérapeutique est fixé à 4/10. Bien que la réalisation du questionnaire soit simple et rapide, il présente comme inconvénient de n'être destiné qu'aux patients communicant.

I.2.3.2. Hétéro-évaluation de la douleur

Contrairement à l'auto-évaluation, la douleur du patient est évaluée par un soignant lorsqu'il n'est pas en mesure de coopérer, notamment chez le nouveau-né/nourrisson, en cas de handicap ou chez le patient âgé...

❖ Echelle Doloplus (Cf. Annexe 2.6)

L'échelle Doloplus permet l'évaluation comportementale de la douleur chez la personne présentant des troubles de la communication verbale. Elle est plutôt réservée aux douleurs chroniques et ne convient pas aux douleurs aiguës. La grille d'évaluation comporte 10 items répartis en 3 groupes : retentissement somatique, retentissement psychomoteur et retentissement psychosocial. Chaque item est coté de 0 à 3. La prise en charge thérapeutique débute dès lors que le score est supérieur ou égal à 5/30. L'échelle Doloplus est validée par les sociétés savantes, garantissant sa reproductibilité et sa fiabilité. L'utilisation de cette grille ne prend que quelques minutes mais nécessite tout de même un apprentissage afin d'être utilisée correctement.

❖ Echelle Algoplus (Cf. Annexe 2.7)

L'échelle Algoplus évalue la douleur aiguë chez la personne présentant des troubles de la communication verbale. Il s'agit d'une grille d'évaluation comportant cinq items à observer dans l'ordre (visage, regard, plaintes, corps, comportement), chacun décrivant des comportements exprimant la douleur. La présence d'un seul comportement suffit pour cocher « oui » à l'item considéré. Le seuil thérapeutique de cette échelle est fixé à 2/5. Contrairement à l'échelle Doloplus, l'échelle Algoplus permet d'évaluer une douleur aiguë. Son utilisation est rapide mais nécessite également un apprentissage. En effet, certains comportements peuvent être attribués à tort à la douleur et fausser le résultat.

❖ Echelle ECPA (Echelle Comportementale de la douleur chez la Personne Agée) (Cf. Annexe 2.8)

Cette échelle permet l'évaluation comportementale de la douleur chez la personne âgée non communicante avant et après les soins. L'échelle comprend 8 items, 4 à observer avant la réalisation des soins puis 4 autres à observer après les soins. Chaque item est coté de 0 à 4, le score varie donc de 0 (absence de douleur) à 32 (douleur totale). L'utilisation de cette échelle est facilitée par le vocabulaire utilisé, adapté aux soignants réalisant l'évaluation. Cette échelle est spécifique de la douleur liée aux soins et ne doit pas être utilisée pour évaluer une douleur aiguë ou chronique.

I.2.3.3. Echelles multidimensionnelles

❖ Questionnaire QDSA (Questionnaire Douleur Saint Antoine) (Cf. Annexe 2.9)

Le questionnaire douleur Saint-Antoine permet d'obtenir des indications sur la tonalité des douleurs ainsi que le vécu de celles-ci par le patient. La version présentée en annexe est la version abrégée comprenant 15 qualificatifs. Pour chaque qualificatif, allant de A à P, le patient choisit le mot le plus exact parmi le groupe de mots correspondants. Puis pour chaque qualificatif choisit, le patient doit donner une note de 0 à 4 indiquant l'intensité du symptôme.

❖ Questionnaire QCD (Questionnaire Concis de la Douleur) (Cf. Annexe 2.10)

Le questionnaire concis de la douleur est une échelle permettant d'évaluer le retentissement de la douleur sur le comportement quotidien. Dans un premier temps le questionnaire cible les

douleurs récentes du patient, leur localisation, leur intensité et le soulagement apporté ou non par les médicaments. Dans la seconde partie du questionnaire, le patient évalue l'impact de la douleur sur son quotidien. Pour cela, il lui est demandé de noter de 0 à 10, 0 étant l'absence de gêne et 10 une gêne complète, la gêne occasionnée par la douleur dans les situations indiquées.

I.2.4. Modification de la perception de la douleur chez la personne âgée

Bien que les mécanismes nociceptifs restent inchangés chez la personne âgée, la perception et l'interprétation de la douleur peuvent être différentes selon l'état physique et psychologique du patient. L'incapacité à verbaliser la douleur est un obstacle fréquent mais peu rencontré à l'officine. Bien souvent, les plaintes du patient âgé révèlent une intrication de la souffrance psychologique et de la souffrance physique. En effet, l'état émotionnel de la personne âgée est un facteur déterminant.

Au contraire, on note la volonté de certains patients d'intérioriser la douleur par peur des médicaments et/ou de la prise en charge médicale parfois longue et contraignante. D'autres patients auront tendance à normaliser la douleur en évoquant « des douleurs de vieux » et n'auront pas de prise en charge adaptée.

Des pathologies de la personne âgée, comme le diabète, peuvent également modifier la perception de la douleur en provoquant des neuropathies périphériques, ce qui diminue la perception de la sensation douloureuse aux extrémités.

I.3. Les traitements de la douleur

Bien que les méthodes et traitements non médicamenteux tendent à prendre de l'essor ces dernières années, les thérapeutiques médicamenteuses restent majoritaires dans la prise en charge de la douleur, y compris chez la personne âgée. Dans la partie suivante je détaillerai donc tous les traitements disponibles à l'officine pour le traitement de la douleur et évoquerai particulièrement le cas du patient âgé. Ainsi, seront traités les antalgiques de palier I, II et III, les antalgiques locaux ainsi que les traitements de la douleur neuropathique : les antidépresseurs et les antiépileptiques.

I.3.1. Les antalgiques de palier I

Les antalgiques de palier I regroupent les antalgiques non opioïdes, souvent utilisés en première intention dans les accès douloureux d'intensité légère à modérée.

I.3.1.1. Les anti-inflammatoires

I.3.1.1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la production de prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases COX-1 et COX-2. La COX-1 a un rôle physiologique, permettant la synthèse des prostaglandines ayant un rôle cytoprotecteur dans l'estomac et maintenant le flux sanguin rénal. La COX-1 permet également la synthèse du thromboxane A2 plaquettaire, provoquant une vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire. L'inhibition de la COX-1 est donc responsable des effets indésirables des AINS non sélectifs.

Les AINS possèdent des propriétés antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et antiagrégantes plaquettaires. Ils sont indiqués principalement dans le traitement symptomatique des douleurs d'origine inflammatoire, des douleurs dentaires, des

dysménorrhées... En fonction de la dose utilisée ils ne présentent pas toutes les propriétés des anti-inflammatoires.

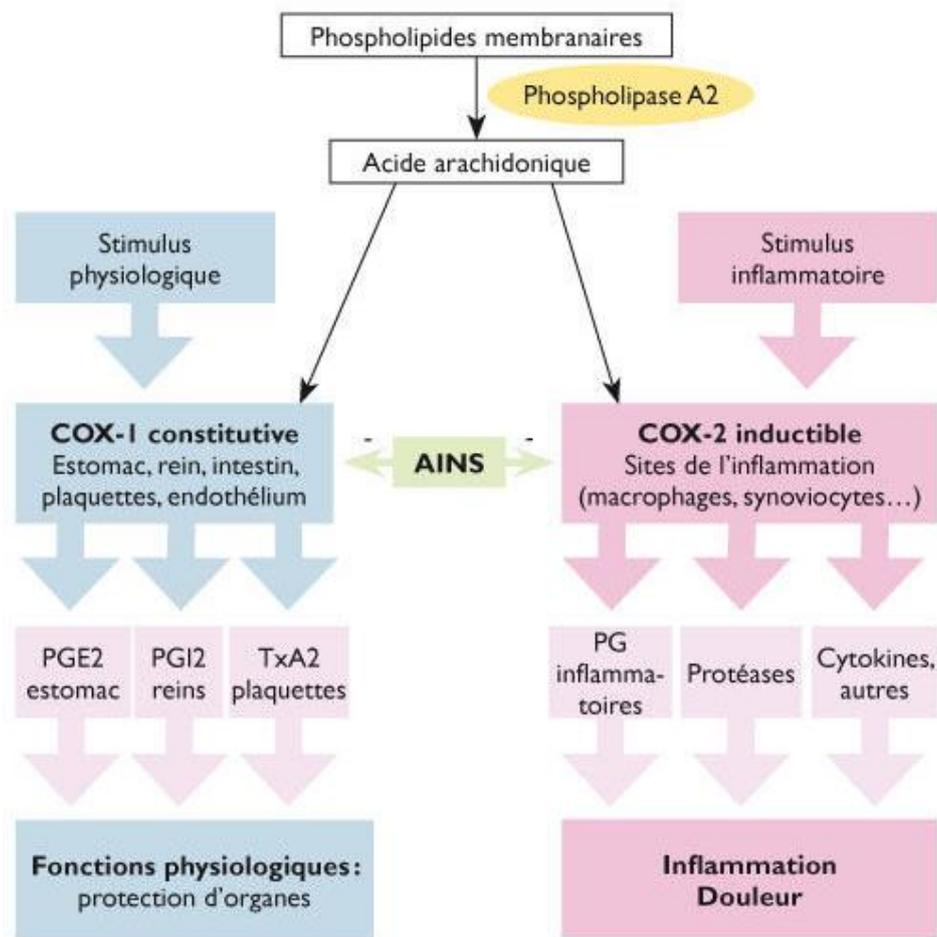


Figure 7 Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens, par la Revue Médicale Suisse

La prescription d'AINS doit toujours débiter à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible. Le choix et la dose de l'AINS sont à définir en fonction du risque individuel du patient, notamment le risque digestif, qui augmente avec la dose, au cours de la première semaine de traitement, en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal, en association à un autre AINS, aux anticoagulants ou aux antidépresseurs ISRS. Les effets indésirables les plus fréquents sont des gastralgies, nausées, vomissements, l'hémorragie digestive, l'ulcère gastro-duodéal, la rétention hydro-sodée, l'insuffisance rénale aiguë, l'hyperkaliémie... Il est recommandé de prendre les AINS au cours d'un repas afin de limiter la survenue d'effets indésirables digestifs. De même, la prescription d'un protecteur gastrique, tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, est souvent associée, bien qu'elle ne soit recommandée que chez les personnes âgées de 65 ans et plus, en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal ou s'il y a une association avec un corticoïde/anticoagulant.

Une allergie aux AINS ou aux salicylés, un ulcère gastro-duodéal et une insuffisance hépatique ou rénale sévère contre-indiquent l'utilisation des AINS. De même, ils sont contre-

indiqués à partir du 3^{ème} trimestre de grossesse en raison d'une toxicité fœtale et chez les enfants de moins de 15 ans.

L'association de plusieurs AINS est déconseillée, tout comme l'association avec l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques (> 500 mg/prise), les AOD, les AVK, les héparines à des doses curatives et le nicorandil, qui augmente le risque hémorragique. Le méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg/semaine ne doit pas être associé aux AINS, au risque d'augmenter la toxicité hématologique du méthotrexate. De même, les AINS peuvent augmenter la lithiémie s'ils sont associés à la prise de lithium. L'association avec des antihypertenseurs de la classe des IEC, des ARA II et des diurétiques requiert des précautions d'emploi en raison du risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë (réversible) par diminution du débit de filtration glomérulaire, notamment chez les patients âgés, à risque de déshydratation. Les autres interactions sont à prendre en compte en raison de l'augmentation du risque hémorragique. Elles concernent principalement les antiagrégants plaquettaires, l'acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes (< 375 mg/jour), les antidépresseurs de la classe des ISRS et les glucocorticoïdes.

Chez la personne âgée, l'utilisation des AINS doit rester très prudente en raison du risque de mauvaise tolérance digestive et du risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (IRA). Le risque d'hémorragie gastro-intestinale et d'ulcère chez les patients de plus de 75 ans est important, notamment en cas d'association avec un corticoïde, un anticoagulant ou un antiagrégant plaquettaire.

L'indométacine, présente dans les spécialités INDOCID[®] et CHRONO-INDOCID[®], doit tout particulièrement être évitée en raison d'effets indésirables neuropsychiques.

La liste STOPP/START estime la prescription d'AINS comme étant potentiellement inappropriée dans les cas suivants : insuffisance rénale modérée (DFG < 50 mL/min), HTA sévère ou insuffisance cardiaque sévère, ischémie cardiaque non contrôlée, association avec un anticoagulant oral ou un antiagrégant plaquettaire sans IPP, antécédent d'ulcère gastroduodéal ou de saignement digestif sans IPP, corticothérapie sans IPP...

Dans tous les cas, le traitement doit être aussi court que possible et ne doit pas associer plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il est également recommandé d'associer un inhibiteur de la pompe à protons à partir de 65 ans afin de diminuer le risque de toxicité digestive (6).

Tableau 2 Tableau récapitulatif des posologies recommandées chez la personne âgée lors de la prescription d'anti-inflammatoires, d'après les RCP (liste non exhaustive)

DCI	Spécialité	Posologie recommandée chez la personne âgée
Ibuprofène	ADVILMED [®] SPIFEN [®]	200 à 400 mg par prise, renouvelable si besoin au bout de 6 heures, maximum 1200 mg par jour Débuter à la posologie la plus faible possible
Kétoprofène	PROFENID [®] BI-PROFENID [®]	50 à 100 mg par prise, maximum 200 mg par jour 12 heures d'intervalle entre les prises pour la forme LP Réduire la posologie initiale puis adapter en fonction de la tolérance rénale

Naproxène	APRANAX®	275 à 1100 mg par prise, à répartir en 1 ou 2 prises Débuter à la posologie la plus faible possible Réduire la posologie en cas d'altération de la fonction rénale
Flurbiprofène	CEBUTID®	100 mg par prise, 2 à 3 fois par jour, maximum 300 mg par jour, ou 200 mg LP une fois par jour Débuter à la posologie la plus faible possible
Acide niflumique	NIFLURIL®	250 mg par prise, 3 à 4 fois par jour, maximum 1000 mg par jour Débuter à la posologie la plus faible possible
Méloxicam	MOBIC®	7,5 mg en une prise par jour Débuter à la posologie la plus faible possible
Piroxicam	BREXIN® FELDENE®	10 à 20 mg par prise, maximum 20 mg par jour Débuter à la posologie la plus faible possible Non recommandé après 80 ans
Acide méfénamique	PONSTYL®	250 à 500 mg par prise, 3 fois par jour, maximum 1500 mg par jour Débuter à la posologie la plus faible possible
Acéclofénac	CARTREX®	100 mg par prise, 2 fois par jour, maximum 200 mg par jour Débuter à la posologie la plus faible possible
Etodolac	LODINE®	200 à 300 mg par prise, maximum 600 mg par jour Débuter à la posologie la plus faible possible

I.3.1.1.2. L'acide acétylsalicylique (aspirine)

L'acide acétylsalicylique appartient également au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens et possède les mêmes propriétés. L'effet anti-inflammatoire se manifeste pour des doses $\geq 1\text{g/prise}$ ou $\geq 3\text{g/jour}$, tandis que les doses antalgiques et antipyrétiques sont $\geq 500\text{mg/prise}$ et $< 3\text{g/jour}$, et les doses antiagrégantes sont comprises entre 50 mg et 375 mg par jour.

Les effets indésirables de l'aspirine sont également les mêmes que ceux des anti-inflammatoires non stéroïdiens mais il existe en plus un risque de survenue du syndrome de Reye, forme rare mais grave d'encéphalopathie et de dysfonctionnement hépatique, chez les enfants présentant des signes d'infection virale.

Les interactions avec l'acide acétylsalicylique sont sensiblement les mêmes que les autres AINS. Cependant, son utilisation est contre-indiquée avec les anticoagulants oraux pour des

doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique ou à des doses antalgiques/antipyrétiques en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.

Chez la personne âgée, la posologie quotidienne maximale est réduite, la dose recommandée est de 2g d'acide acétylsalicylique par jour, en espaçant les prises d'au moins 4 heures.

D'après la liste STOPP/START, la prescription d'aspirine ne devrait pas être poursuivie dans les cas suivants : dose > 160 mg/j, antécédent d'ulcère gastro-duodéal sans IPP, association à un anticoagulant oral pour une fibrillation atriale...

Dans tous les cas, la prescription d'aspirine demande une surveillance étroite des fonctions rénales, hépatiques et cardiaques en raison du risque accru de survenue d'effets indésirables, au même titre que les autres AINS.

I.3.1.1.3. Les coxibs

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ou coxibs, sont des anti-inflammatoires indiqués dans le traitement symptomatique de l'arthrose. La production de thromboxane n'est pas diminuée par les coxibs, ils n'ont donc pas d'effet antiagrégant plaquettaire. L'inhibition sélective de la COX-2 a donc pour avantage de ne pas provoquer les effets indésirables gastriques des autres AINS, qui inhibent également la COX-1. En revanche, leur efficacité n'est pas supérieure à celle des AINS classiques et ils exposent à des effets indésirables cardiovasculaires potentiellement graves, tel qu'un infarctus du myocarde.

Aucune diminution de la posologie n'est envisagée chez la personne âgée. En revanche, son utilisation doit être la plus brève possible et est contre-indiquée dans de nombreux cas, notamment en cas de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisances hépatique ou rénale sévères. Il est à noter également qu'un des effets indésirables les plus fréquents de ces médicaments est l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension artérielle.

I.3.1.2. Le paracétamol

Le paracétamol est sans doute la molécule antalgique la plus prescrite, du fait de ses rares effets indésirables. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, son mécanisme d'action, bien que l'on sache qu'il est à la fois périphérique et central, est inconnu. En revanche, ses propriétés sont bien connues, le paracétamol est antalgique et antipyrétique. Il est indiqué en première intention dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée mais également des états fébriles, utilisé largement en pédiatrie et gériatrie. La posologie recommandées sont les suivantes :

- Chez l'enfant : 60 mg/kg/jour
- Chez l'adulte et l'enfant à partir de 50 kg : 1 comprimé à 1000 mg jusqu'à 3 fois/jour, en respectant un intervalle d'au moins 4h entre chaque prise (la dose peut exceptionnellement être augmentée à 4000 mg/jour)

La dose de paracétamol ne doit pas excéder 3000 mg/jour pour les adultes de moins de 50 kg, en cas de déshydratation ou en cas d'anorexie, cachexie ou malnutrition.

En cas d'insuffisance hépatique, il est recommandé d'augmenter l'intervalle entre 2 prises et de ne pas dépasser 2000 mg/jour. La posologie doit également être adaptée en cas d'insuffisance rénale, selon la clairance de la créatinine (Cf. Tableau 3).

Tableau 3 Adaptation posologique du paracétamol selon la clairance de la créatinine

Clairance de la créatinine	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
10-50 mL/min	6 heures minimum	3000 mg/j (3 g/jour)
<10 mL/min	8 heures minimum	2000 mg/j (2 g/jour)

Le risque d'intoxication grave est accru chez les sujets âgés, les jeunes enfants et les patients présentant une atteinte hépatique ou rénale. La dose toxique est ≥ 150 mg/kg en 24h. Les premiers symptômes d'un surdosage sont : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation et douleurs abdominales. Les symptômes d'une atteinte hépatique surviennent généralement après 1 ou 2 jours et sont au maximum après 3 à 4 jours. La conduite à tenir en cas d'intoxication consiste à l'arrêt du traitement et la prise en charge immédiate en milieu hospitalier pour administrer un antidote : la N-acétylcystéine. Celle-ci est administrée le plus précocement possible, soit par voie IV (150 mg/kg) soit par voie orale (140 mg/kg). Le charbon actif peut éventuellement être utilisé si le paracétamol est susceptible d'être toujours présent dans le tube digestif, généralement lorsque le délai post-ingestion est inférieur à 4h.

Le paracétamol ne présente que peu de contre-indications, qui sont une hypersensibilité à la substance active ou ses excipients et une insuffisance hépatique sévère. Néanmoins, il semblerait que la prise de paracétamol aux doses maximales (4g) pendant au moins 4 jours, concomitante à la prise d'AVK, augmente le risque hémorragique associé aux AVK et nécessite un contrôle plus fréquent de l'INR pendant le traitement par le paracétamol.

Certaines spécialités associent le paracétamol à la caféine (CLARADOL CAFEINE[®], DALFEINE[®]), qui a pour rôle de potentialiser l'effet antalgique du paracétamol et stimuler l'état d'éveil. Cette association est indiquée dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Le paracétamol est préféré chez la personne âgée en raison de sa bonne tolérance et de l'absence d'interactions médicamenteuses. Il est tout de même recommandé de diminuer la posologie. Souvent, la dose de 500 mg par prise requise chez le patient de moins de 50 kg peut suffire chez le patient âgé. Quoi qu'il en soit, la dose journalière de 3 g ne devrait pas être dépassée. Il convient également de prendre en compte les doses de « paracétamol caché », dans les associations contenant du paracétamol (FERVEX[®], DOLIRHUME[®], LAMALINE[®]...).

L'association paracétamol/caféine ne fait pas l'objet de recommandations vis-à-vis de la personne âgée. Néanmoins, il convient de respecter la posologie maximale de paracétamol et de prendre en compte les éventuels effets indésirables liés à la caféine tels que la survenue d'une insomnie ou de palpitations.

I.3.1.3. Le néfopam ACUPAN[®]

Le néfopam est un analgésique central non morphinique dont la structure chimique n'est apparentée à aucun des antalgiques connus. Son mécanisme d'action est par ailleurs inconnu, bien qu'*in vitro* il ait montré des effets inhibiteurs de la recapture des catécholamines et de la sérotonine. Il possède également une activité anticholinergique, dont le score est de 2 avec l'échelle ACB. De par ses propriétés antalgiques et antihyperalgésiques, il est indiqué pour le

traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires. Bien que sa monographie indique une utilisation par injection intramusculaire ou intraveineuse, il est majoritairement utilisé hors AMM par voie orale, en versant le contenu de l'ampoule sur un sucre. *Per os*, la posologie est de 20 mg, soit une ampoule de 2 mL, jusqu'à 6 fois par jour. Dans tous les cas, la dose journalière ne doit pas dépasser 120 mg par 24h.

Contrairement aux autres antalgiques non opioïdes, il existe un risque de dépendance pour le néfopam et n'est pas indiqué dans le traitement des affections douloureuses chroniques. Son utilisation doit être prudente en cas d'insuffisance hépatique, insuffisance rénale, chez les patients ayant des troubles cardio-vasculaires en raison d'un effet tachycardisant et chez le sujet âgé en raison des effets anticholinergiques.

En l'occurrence, les effets indésirables du néfopam sont fortement liés à ses propriétés anticholinergiques. On constate très fréquemment une somnolence, des nausées et une hyperhidrose. Sont également fréquemment reportés, des vertiges, une bouche sèche, une rétention urinaire, une tachycardie. Une confusion peut également être rapportée.

Le néfopam est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, de convulsions ou antécédents de troubles convulsifs, de risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthroprostatiques et de risque de glaucome par fermeture de l'angle. Il ne peut pas être utilisé chez l'enfant de moins de 15 ans et chez la femme enceinte ou allaitante par mesure de précaution.

La consommation d'alcool est déconseillée sous peine d'augmenter les effets sédatifs de ces substances. De même, la prise de médicaments sédatifs tels que les morphiniques, neuroleptiques, benzodiazépines, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihypertenseurs centraux et antihistaminiques H1, majore le risque de dépression centrale et doit être évitée.

Le score ACB, appréciant l'impact cognitif lié aux effets anticholinergiques des médicaments, est de 2, considéré comme modéré, et ne doit donc pas être négligé chez les personnes âgées qui sont plus sensibles à ces effets. Le coefficient CIA n'est quant à lui pas déterminé.

Le néfopam n'est pas recommandé chez la personne âgée en raison de ses effets anticholinergiques et de son effet tachycardisant. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire mais une surveillance étroite doit être mise en place en cas d'instauration de ce traitement.

I.3.2. Les antalgiques opioïdes de palier II

Les antalgiques opioïdes sont tous des agonistes des récepteurs μ (μ), δ (δ) et κ (κ), chaque molécule ayant un profil d'affinité propre vis-à-vis de ces récepteurs. Ils exercent un effet antalgique central en inhibant la transmission nociceptive, en augmentant les contrôles inhibiteurs descendants et en bloquant les contrôles facilitateurs descendants. Les antalgiques de palier II sont des opioïdes dits « faibles », ayant un effet moins important que celui de la morphine. On retrouve dans cette classe le tramadol, l'opium, la codéine et la dihydrocodéine.

I.3.2.1. Le tramadol

Le tramadol est un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ , δ et κ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . On considère que sa puissance équivaut à 1/10 voire 1/6 de celle de la morphine. D'autres mécanismes participent aux effets analgésiques comme l'inhibition de la recapture neuronale de la noradrénaline et l'augmentation de la libération de la sérotonine. Bien qu'il présente aussi des propriétés antitussives, il n'est utilisé

que pour son effet antalgique. Il est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans dans le traitement des douleurs modérées à sévères.

Chez l'adulte, les posologies recommandées sont :

- Formes orales à libération immédiate : 50 à 100 mg/prise, en respectant un intervalle de 4 voire 6h entre chaque prise
- Formes orales à libération prolongée : 50 à 100 mg/prise, 2 fois par jour à 12h d'intervalle pour les formes biquotidiennes ; 1 fois par jour pour les formes à une prise quotidienne

Chez l'enfant, la posologie dépend du poids du patient :

- Posologie habituelle par prise : 1 mg/kg soit $0,4 \times \text{poids (kg)} = \text{nombre de gouttes/prise}$
- Posologie maximale par prise : 2 mg/kg soit $0,8 \times \text{poids (kg)} = \text{nombre de gouttes/prise}$

La prise peut être renouvelée 3 à 4 fois par jour, avec un intervalle de 6 à 8 heures entre les prises.

Dans tous les cas, la posologie devra être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chacun, en respectant, quelle que soit la forme, la dose quotidienne maximale de 400 mg.

La demi-vie d'élimination du tramadol est d'environ 6h et peut être multipliée par 1,4 chez les patients âgés de plus de 75 ans. Il n'y a pas lieu d'adapter la posologie chez le patient ayant des fonctions rénales et hépatiques normales mais il peut être nécessaire d'augmenter l'intervalle entre les prises si besoin.

Comme tout antalgique opioïde à action centrale, les symptômes attendus lors d'un surdosage sont un myosis, des vomissements, un collapsus cardiovasculaire, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, des convulsions et une dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire. Le tramadol ayant un effet sérotoninergique, un syndrome sérotoninergique peut également être rapporté. La prise en charge d'un surdosage repose sur les mesures d'urgence habituelles : aspiration des voies respiratoires, maintien de la ventilation et de la circulation. La naloxone, antidote spécifique des opioïdes, est utilisée en cas de dépression respiratoire. Le lavage gastrique ou l'administration de charbon actif ne peuvent être envisagés que si la substance a été administrée *per os* il y a moins de 2h.

Les principaux effets indésirables rapportés sont des vertiges, des nausées, de la somnolence, une constipation, une sécheresse buccale, des vomissements, une hyperhidrose, une asthénie et dans de rares cas une dépression respiratoire.

Son usage est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, en cas d'intoxication aiguë à un psychotrope (alcool, hypnotiques, analgésiques, opioïdes...), en cas d'insuffisance respiratoire sévère et en cas d'épilepsie non contrôlée.

De plus, son usage est contre-indiqué en cas de traitement concomitant avec un IMAO irréversible, l'iproniazide, ou en cas de traitement par IMAO dans les 14 jours précédents l'introduction du tramadol, en raison d'une augmentation d'apparition du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Celui-ci peut se manifester dans les 24h suivant un changement de traitement ou de posologie par une altération de l'état mental (anxiété, agitation et nervosité, hypervigilance, syndrome confusionnel), une hyperactivité du système nerveux neurovégétatif (tachycardie, HTA, hyperthermie, transpiration, frissons,

vomissements, diarrhée) et une hyperactivité neuromusculaire (tremblements, hypertonie ou rigidité musculaires, myoclonie, hyperréflexie, clonus oculaire). L'utilisation des IMAO A réversibles reste déconseillée.

La prise de tramadol est également déconseillée avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine), les morphiniques antagonistes partiels et la naltrexone en raison du risque de diminution de l'effet antalgique, avec un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. Certains antidépresseurs (paroxétine, fluoxétine, duloxétine) et la terbinafine sont également déconseillés en raison de leur effet inhibiteur, pouvant provoquer l'inefficacité du tramadol. Le risque de dépression respiratoire est majoré en cas d'association avec d'autres analgésiques morphiniques agonistes, les antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine) et les antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine).

De manière générale, le tramadol présente des interactions avec tous les médicaments et substances sédatives, les médicaments abaissant le seuil épileptogène et les médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique.

On notera également qu'une surveillance particulière doit être mise en place chez le sujet âgé traité par antivitamine K (AVK). En effet, le tramadol augmenterait l'effet de l'AVK et par conséquent le risque hémorragique. L'INR doit donc être contrôlé plus fréquemment et la posologie de l'AVK adaptée.

Le coefficient d'imprégnation anticholinergique (CIA) pour le tramadol est de 1. L'imprégnation anticholinergique est donc faible mais ne doit pas être négligée en cas d'association à d'autres médicaments anticholinergiques. L'impact cognitif, apprécié grâce à l'échelle ACB, est nul.

Le tramadol existe également en association avec des antalgiques de palier I comme dans ces spécialités : IXPRI[®], dans laquelle il est associé au paracétamol, et SKUDEXUM[®], où il est associé à un AINS, le dexkétoprofène. Ces spécialités sont indiquées dans le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée à sévère, lorsqu'une association entre un antalgique de palier I et un antalgique de palier II est nécessaire.

Le tramadol n'est pas recommandé chez la personne âgée et ne doit être utilisé qu'exceptionnellement. Il est conseillé de ne pas dépasser la dose de 100 mg afin de limiter le risque de mauvaise tolérance et de confusion. L'intervalle entre les prises doit être de 12 heures si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min et il ne doit pas être utilisé si celle-ci est inférieure à 10 mL/min. Une association avec le paracétamol peut être préférée au tramadol en monothérapie afin d'utiliser des doses plus faibles. Autrement, il est possible d'effectuer une titration en utilisant la forme buvable du tramadol – forme initialement réservée à un usage pédiatrique - afin de trouver la dose efficace la plus faible. De plus, il convient de rappeler que le tramadol peut augmenter l'effet des AVK, médicaments souvent prescrits chez la personne âgée, et ne devrait pas être associé aux antidépresseurs sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), la venlafaxine, les IMAO-B et les IMAO-A réversibles.

I.3.2.2. Les associations avec l'opium

I.3.2.2.1. L'opium/paracétamol IZALGI[®]

L'IZALGI[®] est une association entre le paracétamol, antalgique non opioïde (cf. I.3.1.2 Le paracétamol), et l'opium, un analgésique opiacé avec un mécanisme central et périphérique.

Cette association est indiquée dans le traitement symptomatique de la douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier I utilisés seuls. Son usage est strictement réservé à l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans, et ne devrait pas dépasser 10 jours de traitement.

L'opium est une substance naturelle issue du Pavot à opium (*Papaver somniferum*), contenant des alcaloïdes comme la morphine ou la codéine. Dans la spécialité IZALGI[®], la poudre d'opium est titrée à 10% de morphine ce qui correspond à 2,5 mg de morphine par gélule.

La posologie recommandée est d'une gélule par prise, à renouveler au bout de 4 à 6 heures si besoin. Dans tous les cas, il ne faudra pas dépasser la dose maximale journalière de paracétamol qui est de 4 g. La posologie devra être réduite et la dose maximale de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g chez le sujet âgé. Dans le cas d'une insuffisance rénale sévère, l'intervalle entre les prises sera d'au minimum 8h. L'augmentation de l'intervalle entre les prises est également recommandée chez les personnes âgées et très âgées, qui sont plus sensibles aux effets antalgiques, centraux (confusion) et digestifs.

Il existe un risque de surdosage associé à la prise de paracétamol (cf. I.3.1.2 Le paracétamol), il convient donc de vérifier la composition de tout médicament pris durant le traitement par IZALGI[®]. S'ajoute à ce risque, un risque d'intoxication à la poudre d'opium. Les symptômes liés à un surdosage de poudre d'opium et la prise en charge sont ceux d'une intoxication aux opioïdes d'action centrale (cf. I.3.2.1 Le tramadol).

La présence de poudre d'opium implique un risque de dépendance et éventuellement un syndrome de sevrage lors d'une utilisation prolongée à des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Les autres effets indésirables sont peu fréquents, voire rares, et sont comparables à ceux des autres opioïdes : insomnie, somnolence, constipation, nausées, vomissements, dépression respiratoire...

Son utilisation est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux substances actives, d'insuffisance hépatocellulaire sévère et chez la femme allaitante.

De plus, il est contre-indiqué en association avec les morphiniques agonistes-antagonistes et les morphiniques agonistes partiels, tandis que la consommation d'alcool est déconseillée. Les interactions avec les autres médicaments sont celles du paracétamol et des analgésiques agonistes morphiniques. Les médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou autres médicaments apparentés, associés à l'IZALGI[®] peuvent entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma, voire la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée sauf en l'absence d'alternative thérapeutique et sous étroite surveillance.

Concernant la personne âgée, il est recommandé de diminuer la posologie initiale puis d'augmenter les doses en fonction de la tolérance et en respectant la dose maximale journalière de paracétamol de 3 g. L'intervalle entre deux prises sera augmenté à 8 heures si la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min, c'est-à-dire en cas d'insuffisance rénale sévère. Comme tous les opioïdes, il existe un risque de constipation, à prendre en compte chez la personne âgée, dont la motilité intestinale est déjà physiologiquement réduite.

I.3.2.2.2. L'opium/paracétamol/caféine LAMALINE[®]

La LAMALINE[®] associe, tout comme l'IZALGI[®], le paracétamol et l'opium, mais également la caféine. La caféine est utilisée à la fois pour potentialiser l'effet du paracétamol et comme psychostimulant. Elle est aussi indiquée dans le traitement symptomatique de la douleur aiguë

d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier I utilisés seuls.

La posologie usuelle de la LAMALINE® est de 1 à 2 gélules par prise, 1 à 6 fois par jour, sans dépasser 10 gélules par jour. Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures, intervalle devant être augmenté à 8 heures chez les patients âgés et en cas d'insuffisance rénale sévère.

Tableau 4 Tableau comparatif des spécialités à base de poudre d'opium

Substances actives	IZALGI®	LAMALINE®
Paracétamol	500 mg	300 mg
Poudre d'opium (titrée à 10% en morphine base anhydre)	25 mg	10 mg
Caféine	/	30 mg

Les effets indésirables, contre-indications et interactions sont communs aux spécialités contenant du paracétamol et de la poudre d'opium (cf. I.3.2.2.1 L'opium/paracétamol IZALGI®). Une excitation, des insomnies et des palpitations peuvent également être rapportées en lien avec la présence de caféine.

Concernant la personne âgée, les recommandations sont les mêmes que pour l'IZALGI. La présence de caféine doit également être prise en compte, notamment la tolérance des effets indésirables cités ci-dessus.

I.3.2.3. La dihydrocodéine DICODIN®

La dihydrocodéine est un analgésique agoniste opioïde pur, dont la structure est très proche de celle de la codéine. Elle possède des propriétés antalgiques dont la puissance équivaut environ à un dixième de celle de la morphine, mais agit également sur le système respiratoire en exerçant une action dépressive. Son usage est réservé à l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans, pour le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée.

La posologie recommandée est d'1 comprimé à libération prolongée de 60 mg par prise, à renouveler au bout de 12 heures si besoin, sans dépasser la dose maximale journalière de 120 mg, soit 2 comprimés par jour. La posologie initiale doit être diminuée chez la personne âgée et les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale, puis adaptée en fonction des résultats cliniques.

S'agissant d'un antalgique opioïde, des cas de pharmacodépendance ont été rapportés. Afin de prévenir un syndrome de sevrage, il est conseillé de diminuer progressivement les doses avant d'arrêter le traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents touchent le système nerveux (sommolence, céphalées) et le système gastro-intestinal (douleurs abdominales, constipation, sécheresse de la bouche, nausées, vomissements). On peut également rapporter des hallucinations, des vertiges, une hyperhidrose ainsi qu'une asthénie. Compte tenu de son action sur le tractus digestif, l'utilisation de la dihydrocodéine nécessite une surveillance particulière chez les patients présentant une constipation.

Son action dépressive des centres respiratoires contre-indique son utilisation en cas d'insuffisance respiratoire, notamment en cas d'apnée du sommeil, de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou de dépression respiratoire avec hypoxie.

Parmi les interactions communes aux antalgiques opioïdes de palier II, on retrouve la contre-indication avec l'oxybate de sodium, médicament utilisé dans le traitement de la narcolepsie, et les associations déconseillées avec les morphiniques agonistes partiels, l'alcool, les médicaments sédatifs et les morphiniques agoniste-antagonistes. D'autres associations médicamenteuses ne sont pas à négliger en raison d'une majoration du risque de dépression respiratoire, telles que : les autres analgésiques morphiniques agonistes, les antitussifs morphine-like, les antitussifs morphiniques vrais, les médicaments sédatifs et les barbituriques. Les médicaments atropiniques sont à éviter également en raison du risque accru de survenue d'une constipation sévère.

La posologie initiale chez la personne âgée doit être réduite puis peut être augmentée en fonction de la tolérance. Une adaptation posologique est également nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. On rappellera également que cette molécule ne devrait pas être associée à d'autres médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines, et entraîne un risque de constipation, de dépression respiratoire et de dépendance.

I.3.2.4. La codéine

La codéine est, au même titre que la dihydrocodéine un agoniste opioïde pur, dont la puissance équivaldrait à environ 1/6 de celle de la morphine. Elle est utilisée aussi bien seule pour ses propriétés antitussives, qu'en association pour ses propriétés antalgiques. Ainsi, on la retrouve en association avec le paracétamol (CODOLIPRANE®...), avec le paracétamol et la caféine (PRONTALGINE®) ou avec l'ibuprofène (ANTARENE CODEINE®). Ces spécialités sont indiquées dans le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène utilisés seuls.

La posologie maximale de ces spécialités est conditionnée par les doses maximales de paracétamol et d'ibuprofène mais également par la dose maximale de codéine qui est de 240 mg par jour. Chez le sujet âgé la posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte et sera modifiée selon les besoins.

L'association ibuprofène/codéine n'est pas recommandée chez la personne âgée en raison de la présence d'ibuprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien (Cf. I.3.1.1.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)). En revanche, l'association paracétamol/codéine est utilisée en première intention parmi les antalgiques de palier II. La posologie journalière maximale recommandée chez la personne âgée est de 3 g pour le paracétamol et 180 mg pour la codéine, soit 6 comprimés par jour pour les spécialités dosées à 500 mg/30 mg ou 8 comprimés par jour pour les spécialités dosées à 400 mg/20 mg⁴. Les effets indésirables de la codéine (somnolence, vertiges, nausées, rétention urinaire) doivent être pris en compte lors de la prescription. De plus, il est conseillé de mettre en place un traitement préventif de la constipation.

Les scores ACB et CIA de la codéine sont de 1. On considère donc que la charge anticholinergique et le coefficient d'imprégnation sont « faibles ».

⁴ 8 comprimés dosés à 400 mg de paracétamol et 20 mg de codéine correspondent à une dose journalière de paracétamol de 3,2 g. Cette dose est supérieure aux doses maximales recommandées chez la personne âgée et n'est pas adaptée aux personnes de moins de 50 kg.

I.3.3. Les antalgiques opioïdes de palier III

Comme dit précédemment, les antalgiques opioïdes sont tous des agonistes des récepteurs μ (mu), δ (delta) et κ (kappa), chaque molécule ayant un profil d'affinité propre vis-à-vis de ces récepteurs (cf. Figure 8 ci-dessous). Ils exercent un effet antalgique central en inhibant la transmission nociceptive, en augmentant les contrôles inhibiteurs descendants et en bloquant les contrôles facilitateurs descendants. La morphine mime les effets des endorphines, ou des enképhalines, qui sont des neuropeptides opioïdes endogènes ayant une capacité analgésique et procurant une sensation de bien-être. Elle agit au niveau des 3 sous-types de récepteurs opioïdes et provoque ainsi une élévation du seuil de perception de la douleur.

Les antalgiques opioïdes de palier III sont des opioïdes dits « forts » dont le représentant est la morphine. Ces molécules sont prescrites dans les douleurs intenses ou ne répondant pas aux autres analgésiques, notamment les douleurs d'origine cancéreuse. Elles possèdent, en plus de leurs propriétés analgésiques, des propriétés antitussives, provoquent également une diminution du péristaltisme intestinal et un spasme des sphincters, ce qui justifie l'utilisation de certaines molécules comme antitussifs (TUSSIDANE®...) ou comme anti-diarrhéique (élixir parégorique).

INTERACTIONS DES OPIOÏDES AVEC LES RÉCEPTEURS	RÉCEPTEUR μ	RÉCEPTEUR δ	RÉCEPTEUR κ
Morphine	+++	+	+
Oxycodone	+++	+	+
Hydromorphone	+++	+	+
Fentanyl	+++	+	-
Buprénorphine	(+ + +)	-	*
Pentazocine	*	+	++
Nalbuphine	*	+	(++)
Naloxone	***	*	**
+ : agoniste () : agoniste partiel * : antagoniste			

Figure 8 Affinité des différents opioïdes forts pour les récepteurs opioïdes (7)

	Récepteurs	Effets pharmacologiques
Mu (μ)	μ_1	Analgesie supraspinale (produit la plus grande partie de l'effet analgesique), analgesie peripherique
	μ_2	Analgesie spinale, myosis, depression respiratoire, euphorie, dependance physique, diminution de la motilite gastrique (constipation)
Kappa (κ)	κ_1	Analgesie spinale, myosis (moins que μ_2)
	κ_2	Dysphorie, <i>psychotomimesis</i> (desorientation et/ou impression de depersonnalisation)
	κ_3	Analgesie supraspinale
Delta (δ)	δ	Analgesie spinale

Figure 9 Effets pharmacologiques des opioïdes selon les récepteurs (43)

La morphine et ses dérivés synthétiques ou semi-synthétiques existent sous différentes formes : orale, parentérale, transdermique, transmuqueuse... La posologie des opioïdes doit être déterminée individuellement en fonction de la voie d'administration, selon les besoins et la tolérance du patient. Dans tous les cas, l'initiation d'un traitement chez un patient naïf d'opioïdes devra inclure une phase de titration avec des formes à libération immédiate ou orale à libération prolongée. Il est possible d'utiliser des formes à libération prolongée (LP) en respectant un intervalle de 12 heures entre les prises, et d'associer des interdoses à libération immédiate (LI), toutes les 4 heures minimum, correspondant à 10% de la dose journalière en morphine LP. Il n'existe pas de dose maximale tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés. Il est possible d'effectuer une « rotation des opioïdes », c'est-à-dire de passer d'un opioïde à un autre opioïde, afin d'obtenir le meilleur équilibre entre analgésie et effets indésirables. Cette rotation peut s'effectuer en se basant sur une table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts (Cf. Annexe 3.3), tout en gardant à l'esprit les variations individuelles possibles.

L'arrêt du traitement par opioïdes ne doit s'effectuer qu'après une diminution progressive des doses afin d'éviter un syndrome de sevrage. Celui-ci peut survenir après l'arrêt brutal d'un traitement par opioïdes ou après administration d'un antagoniste. Dans les premières heures (6 à 8h), le sevrage se manifeste par des larmoiements, une rhinorrhée sonore et des bâillements. Après 12 heures, apparaissent une mydriase, des frissons avec piloérection, une hypersudation, une asthénie, une sensation de chaud/froid et de l'anxiété. Des douleurs abdominales, lombaires et au niveau des membres se manifestent après 24h, s'accompagnant de crampes et d'une insomnie. Des diarrhées, nausées et vomissements apparaissent au-delà de 48h. Bien que le sevrage soit douloureux pour le patient, il n'est pas mortel.

Les signes d'un surdosage en opioïdes sont : un myosis extrême, une rhabdomyolyse pouvant évoluer vers une insuffisance rénale, une bradycardie, une hypotension, et une somnolence pouvant aboutir à un coma. L'apparition d'une insuffisance respiratoire peut causer le décès. Il est important de respecter les modalités d'utilisation des différentes formes galéniques afin de ne pas provoquer un surdosage. En effet, les microgranules contenus dans les gélules à libération prolongée de SKENAN® ne doivent pas être écrasés, au risque de libérer plus rapidement la morphine et provoquer un surdosage. De même que les dispositifs transdermiques de fentanyl ne doivent pas être coupés ou appliqués sur une peau lésée sous peine de modifier la cinétique et provoquer un surdosage. La prise en charge d'urgence repose sur le maintien de la ventilation et l'administration de naloxone, antidote spécifique. La naloxone doit être administrée prudemment en raison du risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Les agonistes opioïdes présentent des effets indésirables communs, notamment les nausées, vomissements et la constipation. Ils sont fréquemment associés à un effet sédatif et des effets psychodysléptiques (confusion, hallucinations...). L'inhibition de la toux peut exposer le patient à un risque d'encombrement bronchique. De plus, il existe un risque de dépression respiratoire, dépendant de la dose administrée. L'apparition de ces effets indésirables nécessite souvent la co-prescription de médicaments contrant ces effets. Il est notamment recommandé de prévenir le risque de constipation en prescrivant des médicaments laxatifs ou les vomissements avec des antiémétiques.

Une insuffisance respiratoire décompensée, une insuffisance hépatocellulaire sévère, une épilepsie non contrôlée, un iléus et une hypertension intracrânienne contre-indiquent la prise d'opioïdes. L'insuffisance rénale constitue une source de variabilité des concentrations mais ne constitue pas une contre-indication, la posologie initiale doit cependant être réduite puis adaptée progressivement. La même prudence doit être accordée lors d'une prescription chez une personne âgée, qui présente une plus grande sensibilité aux effets antalgiques mais aussi aux effets indésirables centraux et digestifs, et pouvant également présenter une insuffisance rénale. Une vigilance accrue est de mise en raison du risque de dépendance associé à la prise d'analgésiques morphiniques.

Les analgésiques morphiniques de palier III sont tous contre-indiqués en association aux morphiniques agonistes-antagonistes – un blocage compétitif des récepteurs provoquerait un syndrome de sevrage - aux morphiniques antagonistes partiels - qui risqueraient de diminuer l'effet antalgique – et à l'oxybate de sodium – qui entraîne une majoration du risque de dépression respiratoire pouvant s'avérer fatale. Une majoration des effets indésirables sédatifs peut se produire en associant les agonistes morphiniques à d'autres médicaments sédatifs, dans ce cas une surveillance renforcée doit être mise en place. Pour cette raison, la consommation d'alcool ou de médicaments contenant de l'alcool est déconseillée pendant la durée du traitement. Il convient également d'être prudent en cas d'association avec d'autres analgésiques morphiniques agonistes, avec des antitussifs morphiniques vrais – à base de codéine ou d'éthylmorphine (POLERY®, NEO-CODION®...) - ou des antitussifs morphine-like – à base de dextrométhorphan ou de noscapine (TUSSIDANE®, TUSSISEDAL®...), en raison du risque majoré de dépression respiratoire. Une association avec des médicaments anticholinergiques n'est également pas recommandée car il existe un risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère, et une majoration du risque de confusion.

En raison du risque important de mésusage lié à ces molécules, elles sont soumises à une législation particulière. En effet, leur prescription doit être faite sur une ordonnance sécurisée,

mentionnant le dosage, la posologie en unités par prise, le nombre de prises quotidiennes et le nombre de jours de traitement, le tout rédigé en toutes lettres, y compris la date de prescription. La totalité du traitement ne peut être délivrée que si la prescription est présentée dans les trois jours suivant sa rédaction, passé ce délai, l'officine ne délivre que le nombre d'unités correspondant aux jours de traitement restant. La prescription peut être rédigée au maximum pour 28 jours, cependant, la délivrance sera fractionnée en fonction de la forme galénique ou du médicament concerné, sauf mention contraire du prescripteur (cf. Annexe 3.1 Tableau récapitulatif des conditions de délivrance des stupéfiants). Pour la méthadone, il est également obligatoire pour le prescripteur d'identifier le pharmacien dispensateur sur l'ordonnance.

I.3.3.1. La morphine

La morphine est un agoniste opioïde pur, naturellement présente dans le pavot *Papaver somniferum*, elle constitue le chef de file des antalgiques opioïdes de palier III, agissant sur les trois sous-types de récepteurs opioïdes. Elle peut être administrée par voie orale ou par voie injectable.

Chez la personne âgée, il est recommandé d'instaurer un traitement préventif de la constipation en parallèle du traitement par morphine.

Elle possède une faible charge anticholinergique avec des scores ACB et CIA égaux à 1.

I.3.3.1.1. La voie orale

Les spécialités à base de morphine administrées par voie orale sont nombreuses. On retrouve des formes à libération immédiate telles que SEVREDOL[®], ACTISKENAN[®] et ORAMORPH[®], et des formes à libération prolongée comme MOSCONTIN[®] et SKENAN[®].

La dose journalière des formes à libération immédiate doit être répartie en six prises, à 4 heures d'intervalle. Usuellement, la dose initiale quotidienne est de 10 mg toutes les 4 heures, soit 60 mg par jour. En cas de soulagement insuffisant, la dose unitaire de morphine LI peut être augmentée de 25 à 50% selon l'âge et l'état du patient. Les doses de morphine LP peuvent être augmentées selon le même modèle, en maintenant un intervalle de 12 heures entre les prises.

Il est conseillé d'initier le traitement avec une forme de morphine à libération immédiate. En cas de relais vers une forme orale à libération prolongée, la dose quotidienne sera inchangée. Des interdoses de morphine à libération immédiate peuvent être utilisées en complément d'un analgésique à libération prolongée, dans ce cas les interdoses équivalent à 10% de la dose journalière en morphine LP.

Les gélules ne doivent pas être mâchées ou croquées mais peuvent être ouvertes et leur contenu administré via une alimentation semi-solide (sans mâcher les granules ou microgranules), dans une sonde naso-gastrique ou une sonde de gastrostomie.

Chez les patients fragiles et/ou âgés, les posologies sont réduites de moitié et/ou espacées de 6 à 8 heures. Il est ainsi préférable de débiter le traitement à la dose de 2,5 à 5 mg, 4 à 6 fois par jour, soit 10 à 30 mg par jour de morphine LI.

I.3.3.1.2. La voie injectable

Les voies d'abord pouvant être utilisées pour la morphine sont les voies intra-veineuse (IV), sous-cutanée (SC), péridurale, intrathécale et intraventriculaire. Un système pour perfusion à

débit contrôlé doit être utilisé, comme le pousse-seringue électrique (PSE) ou l'analgésie contrôlée par le patient (PCA).

Chez un patient naïf d'opioïdes, la titration par voies intra-veineuse et sous-cutanée s'effectue en administrant la morphine de manière fractionnée, à la dose de 1 à 3 mg toutes les 10 min environ, jusqu'à obtention d'un effet satisfaisant. Un relais par perfusion continue peut être envisagée à la posologie initiale quotidienne de 0,5 mg/kg/j par voie SC ou 0,3 mg/kg/j par voie IV en perfusion continue.

I.3.3.2. Le fentanyl

Le fentanyl est un dérivé morphinique agissant majoritairement sur les récepteurs opioïdes μ . Il est essentiellement utilisé par voies transmuqueuse et transdermique en raison d'une absorption plus lente lors d'une prise *per os*. De plus, les métabolites obtenus après l'effet de premier passage hépatique imposé par la voie orale ne contribuent pas aux effets thérapeutiques du fentanyl. Il peut également être administré par voie injectable, uniquement délivré en milieu hospitalier. On estime que la puissance du fentanyl est 100 fois supérieure à celle de la morphine (rapport 100/1).

La charge anticholinergique du fentanyl est faible, les scores ACB et CIA étant de 1.

I.3.3.2.1. Les formes transmuqueuses

Les formes transmuqueuses de fentanyl comprennent les formes buccales et les solutions pour pulvérisation nasale. Ces spécialités sont indiquées pour le traitement des accès douloureux paroxystiques⁵ (ADP) chez les patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. On entend par patient recevant un traitement de fond opioïde les patients prenant au moins 60 mg de morphine orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone orale par jour, ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine.

I.3.3.2.1.1. Les formes buccales

Le fentanyl sous forme buccale se présente sous forme de comprimés sublinguaux (ABSTRAL[®], RECIVIT[®]), de comprimés bucco-gingivaux (ACTIQ[®], EFFENTORA[®]) ou de films orodispersibles (BREAKYL[®]).

Les comprimés sublinguaux doivent être placés sous la langue pour les faire fondre complètement, sans les avaler, les mâcher ou les sucer. Il ne faut pas non plus boire ou manger avant la dissolution complète du comprimé, qui a généralement lieu en moins de 15 min.

Les comprimés bucco-gingivaux ACTIQ[®] et EFFENTORA[®] s'utilisent différemment. La spécialité ACTIQ[®] se présente avec un applicateur permettant de maintenir le comprimé entre la joue et la gencive tandis que le comprimé EFFENTORA[®] doit être placé sans applicateur dans la cavité buccale, près d'une molaire entre la joue et la gencive. Dans tous les cas, les comprimés ne doivent être ni mâchés ni avalés – une absorption par voie gastro-intestinale est plus lente et les concentrations plasmatiques seraient plus faibles que celles attendues.

⁵ Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique d'ores et déjà contrôlée par un traitement de fond.

Le film orodispersible BREAKYL® doit être placé sur la muqueuse interne de la joue, la face rose contenant le principe actif en contact avec la muqueuse.

De l'eau peut être utilisée pour humidifier la muqueuse buccale avant la prise de ces spécialités chez les patients souffrant de sécheresse buccale.

La posologie doit débuter à la dose la plus faible (Cf. Tableau 5) puis être augmentée si besoin selon un schéma prédéterminé.

Tableau 5 Titration et posologie des spécialités de fentanyl administrées par voie buccale

Spécialités	ABSTRAL®	RECIVIT®	ACTIQ®	EFFENTORA®	BREAKYL®
Dosages existants	100µg, 200µg, 300µg, 400µg, 600µg, 800µg	133µg, 267µg, 400µg, 533µg, 800µg	200µg, 400µg, 600µg, 800µg, 1200µg, 1600µg	100µg, 200µg, 400µg, 600µg, 800µg	200µg, 400µg
Dose initiale par prise	100 µg	133 µg	200 µg	100 µg	200 µg
Augmentation des doses	100 à 200 µg	133 à 26 µg	200 à 400 µg	100 à 200 µg	200 à 400 µg
Dose maximale journalière recommandée	800 µg	800 µg	1600 µg	800 µg	1200 µg
Evaluation de la douleur après la prise du médicament	15 à 30 min	15 à 30 min	30 min	30 min	30 min
Intervalle entre deux prises⁶	2h	-	-	4h	4h

Ces formes permettent une libération rapide de la morphine et donc un soulagement rapide, en 15 à 30 min pour certaines spécialités.

I.3.3.2.1.2. Les solutions pour pulvérisation nasale

Il existe deux spécialités de fentanyl sous forme de solution pour pulvérisation nasale : INSTANYL® et PECFENT®. La spécialité PECFENT® possède la particularité de former un gel à la surface de la muqueuse nasale, le patient n'a donc pas besoin de se trouver en position assise ou debout lors de l'administration du produit.

Ces spécialités peuvent être instaurées uniquement si la douleur de fond est contrôlée par un traitement opioïde chronique et que le patient ne présente pas plus de 4 accès douloureux

⁶ Intervalle entre deux prises pour traiter deux accès de douleur paroxystique différents.

paroxystiques par jour. Le traitement doit ensuite débiter à la dose la plus faible existante, c'est-à-dire 100 µg pour PECFENT® et 50 µg pour INSTANYL®, puis être augmenté progressivement si l'analgésie est insuffisante. Si le patient présente fréquemment des ADP à moins de 4 heures d'intervalle, ou plus de quatre ADP par 24 heures, un ajustement du traitement opioïde de fond doit être envisagé.

Tableau 6 Titration et posologie des spécialités de fentanyl en solution pour pulvérisation nasale

Spécialités	Dosages existants	Dose initiale par prise	Dose maximale journalière recommandée	Evaluation de la douleur après la prise du médicament	Intervalle entre deux prises ⁶
PECFENT®	100µg, 400µg	100 µg	800 µg	30 min	4h
INSTANYL®	50µg, 100µg, 200µg	50 µg	1600 µg	10 min	4h

Pour la spécialité INSTANYL®, il est possible d'administrer 2 doses, à 10 minutes d'intervalle, lors d'un même accès douloureux. Pour PECFENT®, si l'analgésie est insuffisante, la dose pourra être augmentée lors du prochain accès douloureux paroxystique.

L'administration de ces spécialités chez le sujet âgé nécessite une surveillance étroite. Les fonctions rénales et hépatiques pouvant être altérées, la clairance du fentanyl peut être réduite et la demi-vie prolongée. Une plus grande prudence est donc requise chez les patients âgés pouvant être plus sensibles aux effets du fentanyl.

I.3.3.2.2. Les dispositifs transdermiques

Les spécialités DUROGESIC® et MATRIFEN® sont les deux spécialités à base de fentanyl se présentant sous forme de dispositifs transdermiques. Ces deux spécialités permettent une libération systémique continue de fentanyl pendant une durée d'application de 72 heures. La matrice de polymère libère le fentanyl progressivement de façon que les concentrations sériques atteignent un plateau au bout de 12 à 24 heures. Les concentrations restent ensuite stables jusqu'au changement du dispositif.

Le patch doit être appliqué sur une peau non lésée, de préférence glabre. Si la zone ne peut être glabre, les poils doivent être coupés et non rasés afin de pas irriter la peau. Les sites privilégiés sont les parties planes du haut du corps ou la partie supérieure du bras. Après le retrait du précédent patch le nouveau patch doit être appliqué sur une zone différente et il est préférable d'attendre plusieurs jours avant d'appliquer un nouveau patch sur la même zone. Une augmentation de la température cutanée doit être surveillée, notamment en cas de fièvre, car celle-ci peut accroître l'absorption du fentanyl.

Les dispositifs transdermiques de fentanyl sont indiqués dans le traitement des douleurs chroniques sévères nécessitant une administration continue au long cours d'opioïdes. Cette

voie n'est pas recommandée chez les patients naïfs d'opioïdes, le risque de surdosage étant trop important.

La dose initiale de fentanyl administrée par dispositif transdermique dépend de la dose journalière du précédent opioïde. En effet, il est nécessaire de calculer dans un premier temps la dose orale journalière de morphine selon une table d'équianalgésie (Cf. Annexe 3.3) puis de se référer au tableau présenté dans l'Annexe 3.4 extrait de la monographie de la spécialité DUROGESIC®. Les doses recommandées pour l'initiation de MATRIFEN® sont identiques à celles du DUROGESIC®. La dose est ensuite ajustée par paliers de 12 ou 25 µg/heure, en tenant compte des besoins en analgésiques supplémentaires. Une augmentation de dose ne peut avoir lieu qu'après deux périodes consécutives de 72h au même dosage.

Chez la personne âgée, la posologie doit être ajustée individuellement en fonction des besoins et de la tolérance des effets indésirables. Quoiqu'il en soit, une surveillance étroite doit être mise en place et un traitement préventif de la constipation doit être instauré. Les dispositifs transdermiques ne devraient être prescrits que si les douleurs sont stabilisées. Les monographies prévoient tout de même qu'en cas d'initiation chez un patient âgé naïf d'opioïdes, le plus faible dosage sera utilisé, c'est-à-dire 12 µg/h. Ces mêmes recommandations sont applicables aux patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. En effet, la demi-vie d'élimination du fentanyl peut être augmentée jusqu'à 34 heures ce qui a pour conséquence une rémanence du principe actif dans l'organisme jusqu'à 7 jours après le début du traitement.

I.3.3.3. L'hydromorphone SOPHIDONE®

L'hydromorphone est un analgésique opioïde pur des récepteurs μ et δ . Le rapport entre la puissance analgésique, par voie orale, de l'hydromorphone par rapport à la morphine est d'environ 7,5. Elle est exclusivement utilisée par voie orale, sous forme de gélules à libération prolongée, dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts. La douleur aiguë est une contre-indication à l'utilisation d'hydromorphone.

La SOPHIDONE® se présente sous forme de gélules à libération prolongée contenant des granules. Se faisant, la gélule - ou son contenu - ne doit être ni mâchée, ni croquée, ni écrasée, au risque d'entraîner une absorption rapide et trop importante d'hydromorphone. Si les gélules ne peuvent pas être avalées, elles peuvent être ouvertes et le contenu administré dans une alimentation semi-solide (compote, purée, yaourt...), sans mâcher les granules.

La posologie doit être adaptée en fonction de la douleur du patient, sa tolérance des effets indésirables et de ses besoins antérieurs en opioïde fort. Les gélules doivent être administrées à 12 heures d'intervalle. Il est possible de prendre des interdoses d'analgésique à libération immédiate entre les prises d'hydromorphone. En revanche, la nécessité de prendre des interdoses plus de deux fois par jour indique que la posologie du traitement de fond doit être réévaluée. L'adaptation posologique peut se faire dès la prise suivante, il ne faut pas s'attarder sur un palier inefficace plus de 24 à 48 heures.

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère et l'asthme bronchique sévère sont des contre-indications à l'utilisation d'hydromorphone, s'ajoutant aux contre-indications communes des analgésiques opioïdes de palier III,

Chez la personne âgée, l'administration d'hydromorphone doit être prudente. Le traitement doit débuter à dose réduite et les posologies doivent être augmentées sous surveillance, selon les besoins et la tolérance du patient.

La charge anticholinergique n'est pas déterminée pour l'hydromorphone.

I.3.3.4. L'oxycodone

L'oxycodone est un agoniste opioïde pur dérivé de la morphine. Tout comme celle-ci, l'oxycodone peut être administrée par voie orale, par voie injectable⁷. La puissance de l'oxycodone est 1,5 à 2 fois supérieure à celle de la morphine orale.

L'oxycodone est indiquée dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse, chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.

L'oxycodone par voie orale se présente aussi bien sous des formes à libération immédiate (OXYNORM[®], OXYNORMORO[®]) que des formes à libération prolongée (OXYCONTIN[®]). Les formes à libération immédiate se présentent sous forme de gélules ou de comprimés orodispersibles. Quant à la forme à libération prolongée, elle se présente sous forme de comprimés pelliculés.

La posologie recommandée pour les formes LI pour un patient naïf d'opioïdes est de 5 mg, toutes les 4 à 6 heures. Pour le patient déjà traité par opioïdes forts, la dose initiale est déterminée en fonction de l'équivalent de la dose quotidienne de morphine orale prise antérieurement. Idéalement, une évaluation quotidienne de la douleur doit être effectuée en début de traitement et le traitement réajusté selon les besoins. Les doses peuvent être augmentées de 25 à 50%, soit en augmentant la dose à chaque prise, soit en réduisant l'intervalle entre les prises.

La forme LP peut être utilisée aussi bien chez les patients naïfs d'opioïdes forts que les patients ayant déjà reçu un traitement opioïde. Chez le patient naïf, il est recommandé de débuter le traitement à la dose de 10 mg toutes les 12 heures. Chez le patient antérieurement traité par opioïde fort, la dose initiale est déterminée par la dose équivalente de morphine orale reçue précédemment. La nécessité de prendre des interdoses plus de deux fois par jour indique que la posologie de la forme LP doit être réévaluée. Une augmentation de la dose est possible, elle est de l'ordre de 25 à 50%, en maintenant un intervalle de 12 heures entre les prises.

La posologie quotidienne est inchangée en cas de passage d'une forme à libération immédiate à une forme à libération prolongée. En revanche, le rapport d'équianalgésie est différent lorsqu'on passe d'une forme orale à une forme parentérale. On estime que 2 mg d'oxycodone orale équivaut à 1 mg d'oxycodone administrée par voie parentérale.

Chez la personne âgée, le traitement doit être initié à la dose la plus faible possible, c'est-à-dire 5 mg toutes les 4 à 6 heures pour la forme à libération immédiate, et 5 mg toutes les 12 heures pour la forme à libération prolongée, puis ajusté selon les besoins et la tolérance. Il existe un risque de dysurie et de rétention urinaire chez les patients présentant un adénome prostatique, à ne pas négliger chez le patient âgé. Tout comme la morphine, il est recommandé de mettre en place un traitement préventif de la constipation. Par ailleurs, la co-prescription

⁷ Les formes buvables et injectables sont disponibles uniquement en milieu hospitalier.

d'oxycodone et d'antidépresseurs tricycliques augmenterait la survenue d'effets indésirables comme la confusion ou la constipation.

L'oxycodone est majoritairement utilisée seule mais elle existe également associée à la naloxone dans la spécialité OXSYNIA[®], sous forme de comprimés à libération prolongée. Elle est indiquée dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. La naloxone est ici associée afin de bloquer l'action de l'oxycodone sur les récepteurs opioïdes intestinaux et ainsi neutraliser la constipation induite par ces médicaments.

La posologie recommandée chez un patient naïf d'opioïdes est de 10 mg/5 mg d'oxycodone/naloxone, toutes les 12 heures. Chez un patient ayant déjà reçu des opioïdes forts, la posologie est déterminée en fonction de la dose quotidienne du traitement précédent. Dans tous les cas, les doses de 160 mg d'oxycodone et de 80 mg de naloxone ne doivent pas être dépassées. Si la posologie maximale reste insuffisante, il est possible d'ajouter de l'oxycodone seule, à libération prolongée, à la même fréquence d'administration et en ne dépassant pas la dose journalière de 400 mg. La posologie devra être réévaluée en cas de nécessité de prendre plus de deux interdoses par jour. Elle peut être augmentée toutes les 24 à 48 heures après évaluation de la douleur, par paliers de 5 mg/2,5 mg d'oxycodone/naloxone.

Le score ACB de l'oxycodone est nul ou non déterminé et son coefficient d'imprégnation anticholinergique (CIA) est égal à 1, donc considéré comme « faible ».

I.3.3.5. La méthadone ZORYON[®]

La méthadone, utilisée initialement comme traitement de substitution aux opiacés (TSO), est désormais prescrite pour ses propriétés analgésiques. En effet, la méthadone est un analgésique opioïde synthétique, ayant une action agoniste principalement sur les récepteurs opioïdes μ et plus faiblement sur les récepteurs δ et κ . D'autres activités contribuent à ses effets antalgiques, comme l'antagonisme du N-méthyl-D-aspartate (NMDA), qui mime l'action du glutamate (neurotransmetteur exciteur), et l'inhibition de la recapture des monoamines. Son indication très restreinte concerne les adultes et les enfants à partir de 15 ans, pour le traitement de fond des douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère, chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier III, en raison d'efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs.

En raison du risque de mésusage lié à ce médicament, sa prescription ne peut excéder 28 jours et sa délivrance doit être fractionnée. La délivrance est effectuée pour 7 jours maximum, sauf mention expresse du prescripteur. De plus, contrairement aux autres antalgiques morphiniques classés parmi les stupéfiants, la première prescription doit être effectuée par un prescripteur hospitalier et l'identité du pharmacien dispensateur doit être mentionnée sur l'ordonnance.

Le choix de la posologie se fait de manière individuelle pour chaque patient, selon l'appréciation de l'équipe hospitalière ayant initié la prise en charge. Elle doit, quoiqu'il en soit, comprendre une période de titration, être ajustée en fonction des résultats cliniques et doit prendre en compte le risque de surdosage à chaque augmentation de dose. On estime que la dose unitaire de méthadone représente 10% de la dose en Morphine Equivalent Oral (MEO) par 24h, sans dépasser 30 mg par prise. La méthadone est considérée comme une substance très addictive. Le risque de survenue d'un trouble de l'usage opioïde (TUO) augmente avec la dose et la durée du traitement. En cas de mauvaise tolérance des effets indésirables, la dose

suivante peut être diminuée, ou l'intervalle entre deux doses augmenté, mais le traitement ne doit en aucun cas être interrompu brusquement au risque d'entraîner un syndrome de sevrage. Celui-ci peut se manifester par une agitation, un larmoiement, des éternuements, une rhinorrhée, des bâillements, une sudation excessive, des frissons ou tremblements. On peut aussi constater une mydriase, de l'anxiété, des douleurs (des extrémités, dorsales, musculaires, articulaires), des symptômes digestifs (crampes abdominales, nausées, vomissements, diarrhée), une hausse de la tension artérielle, de la fréquence respiratoire ou cardiaque et de la fièvre.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les mêmes effets que tous les médicaments opioïdes : confusion, somnolence, myoclonie, constipation, vomissements, nausées, hyperhidrose... On rapporte également une diminution de l'appétit, des hallucinations, des troubles cognitifs, une hypotension, une sécheresse buccale, des contractures musculaires, des chutes... Autant d'effets indésirables qui peuvent impacter l'état de santé d'une personne âgée.

L'apparition d'un myosis, d'une bradypnée sévère, d'une dépression respiratoire, d'une somnolence sévère sont les premiers signes d'un possible surdosage. Le traitement s'effectue par l'administration de naloxone, comme pour toute intoxication aux opioïdes.

Les patients âgés et les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique sont des patients pour qui la méthadone doit être administrée avec une plus grande prudence. On rapporte notamment des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe lors du traitement par méthadone. Une surveillance par électrocardiogramme (ECG) doit donc être mise en place avant le début du traitement et pendant. Une surveillance renforcée est recommandée chez les patients ayant des antécédents d'allongement du QT, en cas de pathologie cardiaque évoluée, en cas de prise concomitante de médicaments dits torsadogènes, de médicaments risquant de provoquer une hypokaliémie, une bradycardie ou de médicaments inhibant le métabolisme de la méthadone. Une surveillance supplémentaire doit également être instaurée en raison du risque de dépression respiratoire, notamment lors de l'association de médicaments sédatifs ou dépresseurs du système nerveux central. Par conséquent, l'utilisation de la méthadone est contre-indiquée dans les situations à risque élevé de dépression respiratoire (patient naïf aux opioïdes, douleur aiguë ou post-opératoire, insuffisance respiratoire sévère décompensée) et dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses.

L'association de la méthadone et de médicaments torsadogènes (citalopram, escitalopram, hydroxyzine, dompéridone...) est contre-indiquée en raison du risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire. L'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que les antidépresseurs de la famille des IMAO, ISRS, IRSNA, ou des antidépresseurs tricycliques (ATC) est également déconseillée au risque d'engendrer la survenue d'un syndrome sérotoninergique (cf. I.3.2.1 Le tramadol).

La charge anticholinergique (ACB) de la méthadone est nulle ou non déterminée. En revanche, son coefficient d'imprégnation anticholinergique est égal à 2, donc dit « modéré ».

I.3.4. Les antalgiques opioïdes partiels de palier III

Les antalgiques opioïdes partiels possèdent à la fois des propriétés agonistes et antagonistes vis-à-vis des différents sous-types de récepteurs opioïdes, on parle d'agonistes-antagonistes.

I.3.4.1. La buprénorphine TEMGESIC®

La buprénorphine est un analgésique puissant de longue durée d'action, ayant des propriétés agoniste-antagoniste vis-à-vis des récepteurs morphiniques, dont l'activité antalgique est équivalente à celle de la morphine. Elle serait un puissant agoniste partiel des récepteurs μ et un antagoniste des récepteurs κ . Elle est indiquée dans le traitement des douleurs intenses, notamment les douleurs post-opératoires et les douleurs d'origine cancéreuse.

La buprénorphine ne fait pas partie des médicaments stupéfiants mais des médicaments assimilés stupéfiants. Sa prescription peut être établie par tout prescripteur pour une durée maximale d'un an, sur une ordonnance sécurisée, écrite en toutes lettres. Aucun délai de carence n'est exigé et la quantité maximale délivrable en une fois est de 30 jours. Les quantités délivrées en unités de prise doivent être apposées sur l'ordonnance, dont la copie doit être conservée pendant 3 ans.

Chez l'adulte, la posologie recommandée est de 0,2 à 0,4 mg par prise, soit 1 à 2 comprimés orodispersibles par prise, jusqu'à trois fois par jour, à adapter selon l'intensité de la douleur. Les comprimés doivent être maintenus sous la langue jusqu'à dissolution complète, au bout de 5 à 10 min généralement. Les comprimés ne doivent pas être avalés car la buprénorphine subit un important effet de premier passage si elle est administrée par voie orale. L'arrêt du traitement se fera progressivement car une prise à long terme pourrait induire une dépendance, bien que celle-ci soit moindre que celle provoquée par un agoniste opioïde complet, comme la morphine.

Un surdosage est possible, les symptômes associés sont les suivants : myosis, sédation, hypotension, vomissements... L'apparition d'une dépression respiratoire nécessite une prise en charge urgente. Cette prise en charge consiste à libérer les voies aériennes supérieures (VAS) et mettre en place une ventilation. La naloxone peut être utilisée mais peut s'avérer inefficace, la buprénorphine étant fortement liée aux récepteurs morphiniques.

Les principaux effets indésirables de la buprénorphine sont la somnolence, les vertiges et les nausées. La constipation survient peu fréquemment en raison de l'agonisme partiel de la buprénorphine pour les récepteurs μ , il n'est donc pas nécessaire de mettre en place un traitement préventif de la constipation.

En raison de son mécanisme agoniste-antagoniste, la buprénorphine est contre-indiquée en association avec les autres analgésiques morphiniques de palier III. En effet, la buprénorphine va diminuer l'effet analgésique des morphiniques purs par blocage compétitif des récepteurs et provoquer un syndrome de sevrage. Comme tous les analgésiques opioïdes, la consommation d'alcool ou de médicaments contenant de l'alcool est déconseillée, tout comme la prise de naltrexone, aidant à diminuer la consommation d'alcool chez le sujet alcoolodépendant, qui est un antagoniste opioïde. La prudence est de mise en cas d'association avec des médicaments sérotoninergiques, le risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique étant accru.

La buprénorphine est contre-indiquée dans les mêmes situations que les analgésiques morphiniques purs et présente par ailleurs une contre-indication en cas d'intoxication alcoolique aiguë et de *delirium tremens*.

Chez la personne âgée, la posologie doit être diminuée de moitié. En revanche, l'élimination rénale ne joue qu'un faible rôle dans la clairance de la buprénorphine et il n'est pas nécessaire de modifier la posologie sur la seule base de l'état de la fonction rénale du patient.

La charge anticholinergique de la buprénorphine n'est pas déterminée.

I.3.4.2. La nalbuphine

La nalbuphine est un analgésique central semi-synthétique, ayant des propriétés agonistes/antagonistes vis-à-vis des récepteurs morphiniques. Son activité antalgique est équivalente à celle de la morphine.

Elle est indiquée dans le traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. Uniquement disponible sous forme injectable, la posologie usuelle chez l'adulte par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée est de 10 à 20 mg toutes les 3 à 6 heures, sans dépasser 160 mg par jour. L'utilisation de la forme injectable permet un délai d'action rapide de la nalbuphine, il est de l'ordre de 2 à 3 minutes par voie intraveineuse et de moins de 15 minutes par voies intramusculaire et sous-cutanée.

Sa faible affinité pour les récepteurs μ et δ permet de limiter les effets indésirables digestifs associés aux analgésiques opioïdes complets. De plus, la dépression respiratoire est modérée aux doses thérapeutiques et n'augmente plus au-delà de 0,3 mg/kg. Les effets indésirables les plus fréquents seront la somnolence, des troubles digestifs (nausées, vomissements), des vertiges, une sécheresse buccale... Il existe, comme pour les autres dérivés morphiniques, un risque de dépendance et l'arrêt brutal du traitement peut entraîner un syndrome de sevrage.

Elle est contre-indiquée avec les morphinomimétiques agonistes purs et est déconseillée avec l'alcool au risque de majorer l'effet sédatif.

Il n'existe pas de données concernant une éventuelle adaptation de la posologie ou des précautions particulières à prendre chez la personne âgée. Il est tout de même recommandé de diminuer les doses chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale.

La charge anticholinergique de la nalbuphine n'est pas déterminée.

I.3.5. Les antalgiques locaux

Les antalgiques locaux constituent une alternative aux traitements systémiques lorsque ceux-ci ne sont pas suffisamment efficaces ou mal tolérés. En effet, l'utilisation d'un topique permet d'éviter les effets indésirables systémiques apparaissant avec les autres antalgiques. Plusieurs molécules sont ainsi utilisées : la lidocaïne (seule ou en association) et l'amitriptyline. On peut citer également la capsaïcine et la kétamine, qui ne seront pas abordées car elles ne sont utilisables qu'en milieu hospitalier. Principalement utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques, ces molécules ont trois cibles privilégiées : les récepteurs vanilloïdes TRPV1 et les récepteurs couplés à un canal sodique Na_v -R situés au niveau du système nerveux périphérique, et les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) situés au niveau du système nerveux central. Les récepteurs TRPV1 sont activés par la capsaïcine tandis que les récepteurs Na_v -R sont inactivés par la lidocaïne et l'amitriptyline. Les récepteurs NMDA sont

eux la cible de substances agissant sur le système nerveux central, comme la méthadone et la kétamine.

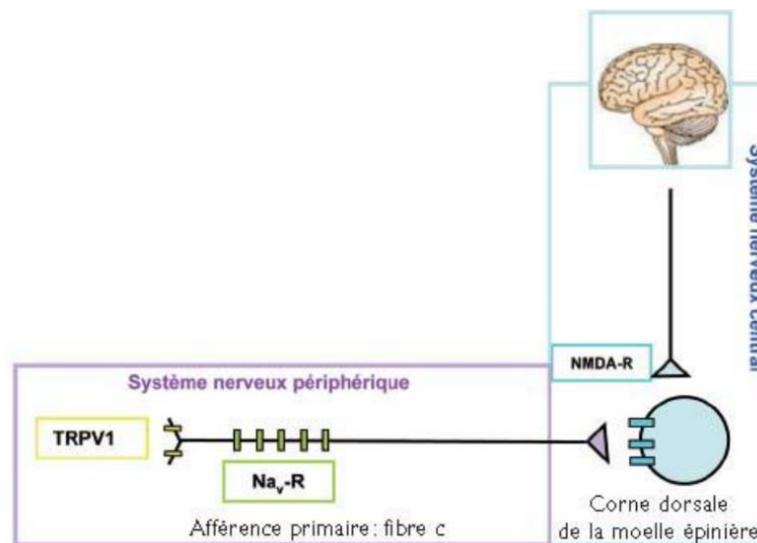


Figure 10 Récepteurs cibles des traitements topiques de la douleur neuropathique (39)

I.3.5.1. La lidocaïne

La lidocaïne est un anesthésique local dont les effets sont liés au blocage de l'entrée du sodium au niveau des canaux sodiques, empêchant la propagation du signal électrique le long des afférences primaires et aboutissant ainsi à une diminution de la douleur. Elle est employée seule sous forme d'emplâtre médicamenteux dans la spécialité VERSATIS[®] ou en association avec la prilocaïne, un autre anesthésique local, sous forme de pansement adhésif cutané ou de crème, dans la spécialité EMLA[®]. VERSATIS[®] est uniquement indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes chez l'adulte et a notamment un intérêt lorsque les douleurs sont associées à une allodynie mécanique au frottement. Quant aux spécialités EMLA[®], elles sont indiquées chez les adultes et les populations pédiatriques pour l'anesthésie topique de la peau saine lors de l'insertion d'aiguilles ou des actes chirurgicaux superficiels. La crème peut également être utilisée chez l'adulte pour l'anesthésie topique des muqueuses génitales et l'anesthésie topique des ulcères de jambe pour faciliter les soins.

Les effets indésirables liés à l'application topique de lidocaïne sont majoritairement des réactions locales au niveau du site d'application, impliquant un érythème, un prurit, une brûlure... Les effets systémiques sont très rares compte tenu du passage de la substance dans la circulation générale. Ainsi, les seules contre-indications à l'utilisation de ces spécialités sont une hypersensibilité connue aux autres anesthésiques locaux et l'application sur une peau inflammatoire ou lésée.

L'emplâtre VERSATIS[®] doit être appliqué une fois par jour (on peut utiliser jusqu'à 3 emplâtres en même temps), sur une période maximale de 12 heures par 24 heures – afin d'éviter une irritation cutanée - et l'intervalle entre l'application de 2 patchs doit être de 12 heures. Il doit être appliqué sur une peau sèche et non lésée, et peut être découpé. Concernant les spécialités EMLA[®], la dose de crème – ou le nombre de patchs – ainsi que la durée d'application dépendent de l'indication et de l'âge du patient. Contrairement à la spécialité VERSATIS[®], EMLAPATCH[®] ne peut pas être découpé.

Le risque de surdosage associé à l'utilisation de lidocaïne est très faible, hormis en cas de mésusage. Les signes attendus seraient les suivants : vertiges, vomissements, somnolence, convulsions, mydriase, bradycardie, arythmie et choc. En revanche, la prilocaïne – contenue dans les spécialités EMLA® - peut entraîner une augmentation du taux de méthémoglobine si elle est utilisée à fortes doses et trop fréquemment, notamment chez les nouveau-nés et nourrissons.

I.3.5.2. L'amitriptyline LAROXYL® topique

L'amitriptyline est un antidépresseur tricyclique, utilisée majoritairement *per os* pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs et des douleurs neuropathiques de l'adulte (cf. I.3.6.1 L'amitriptyline). L'amitriptyline est de plus en plus utilisée sous forme topique, dans une crème contenant 10 à 15% d'amitriptyline. En effet, elle possède en plus de ses propriétés systémiques, des propriétés antalgiques périphériques. L'inhibition des canaux sodiques au niveau des afférences primaires lui confère des propriétés stabilisatrices de membrane.

Cette préparation topique est notamment utilisée pour traiter les neuropathies périphériques chimio-induites et présente l'avantage de ne pas provoquer les effets indésirables observés lors de l'utilisation d'amitriptyline par voie systémique.

I.3.6. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont utilisés essentiellement pour le traitement des douleurs neuropathiques. En effet, ils agissent en diminuant l'activité excessive des afférences sensorielles et en favorisant les systèmes inhibiteurs. Ce sont principalement les antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline, la clomipramine ou l'imipramine, et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) telle que la duloxétine qui seront utilisés.

I.3.6.1. L'amitriptyline LAROXYL®

L'amitriptyline est un antidépresseur tricyclique et un analgésique. Elle agit en inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, ce qui lui confère son activité antidépresseur, mais également en bloquant des canaux sodiques, potassiques et NMDA aux niveaux central et médullaire, ce qui lui confère son activité analgésique. Elle possède une affinité pour les récepteurs muscariniques et histaminiques H1 ce qui lui donne des propriétés anticholinergiques et sédatives importantes. En effet, les scores ACB et CIA de l'amitriptyline sont forts, avec un score de 3.

Dans un contexte douloureux elle est prescrite dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte. Autrement, elle est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, le traitement prophylactique des céphalées de tension, le traitement de fond de la migraine chez l'adulte, et le traitement de l'énurésie nocturne chez l'enfant.

La posologie recommandée dans le traitement des douleurs neuropathiques est de 25 mg à 75 mg par jour, de préférence en une prise le soir ou bien divisée en deux doses. La dose initiale peut être de 3 mg à 25 mg chez l'adulte. Les doses peuvent être augmentées de 10 mg à 25 mg tous les 3 à 7 jours avec la forme comprimé et de 1 à 3 mg tous les 3 à 7 jours pour la forme buvable, jusqu'à atteindre la dose apportant une réponse thérapeutique adéquate et en tenant compte de la tolérance des effets indésirables. L'effet analgésique n'est pas immédiat et s'observe généralement au bout de 2 à 4 semaines de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents concernent le système nerveux (somnolence, tremblements, céphalées...) et le système digestif (sécheresse buccale, constipation, nausées...). Les autres effets indésirables très fréquents sont les suivants : agressivité, troubles de l'accommodation, palpitations, tachycardie, hypotension orthostatique, nez bouché, hyperhidrose et prise de poids.

L'amitriptyline est contre-indiquée en cas d'infarctus du myocarde récent et de pathologie hépatique sévère. En raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, elle est également contre indiquée en association avec un IMAO et il est nécessaire de respecter un intervalle de minimum 14 jours entre la prise de cet analgésique et d'un IMAO non sélectif irréversible.

Des manifestations cardio-vasculaires ont été rapportées, notamment un allongement de l'intervalle QT et des arythmies. Il est donc nécessaire d'utiliser l'amitriptyline avec précautions chez les patients présentant une maladie cardiaque. De plus, son utilisation n'est pas recommandée en cas de traitement concomitant par des agents sympathomimétiques tels que l'adrénaline ou l'éphédrine (DOLIRHUME®) qui peuvent être présents dans les décongestionnants nasaux, ou des agents bloquant des neurones adrénergiques tels que les antihypertenseurs centraux comme la réserpine (TENSIONORME®) ou la clonidine (CATAPRESSAN®). Il est également déconseillé d'utiliser l'amitriptyline avec d'autres médicaments ayant des propriétés anticholinergiques, des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT mais également le tramadol, qui augmenterait le risque de crises convulsives et de syndrome sérotoninergique. L'amitriptyline étant une molécule sédative, elle doit être utilisée avec prudence avec les dépresseurs du système nerveux central.

L'utilisation des antidépresseurs tricycliques (ou imipraminiques) n'est pas recommandée chez la personne âgée en raison d'un rapport bénéfice/risque moins favorable, compte tenu des effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. En effet, les propriétés anticholinergiques de l'amitriptyline sont susceptibles d'aggraver les fonctions cognitives chez des patients étant déjà atteints d'un trouble démentiel. S'il n'existe pas d'alternative, la posologie initiale sera diminuée. Il est recommandé de débiter à la dose de 10 mg ou 25 mg en une prise le soir, lorsque la forme comprimé est utilisée, puis d'augmenter le dosage selon la réponse et la tolérance. Dans tous les cas, il est recommandé d'initier le traitement à la dose la plus faible et de ne pas dépasser 75 mg par jour. La forme buvable peut donc être privilégiée car elle permet d'initier le traitement à la dose d'1 mg et d'ajuster la posologie plus facilement, en augmentant la dose milligramme par milligramme. Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de démence, de glaucome à angle aigu, de troubles de la conduction, de troubles prostatiques ou de globe vésical.

I.3.6.2. La clomipramine ANAFRANIL®

La clomipramine, tout comme l'amitriptyline, est un antidépresseur tricyclique inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine ayant des propriétés anticholinergiques et sédatives importantes. L'effet anticholinergique est apprécié grâce aux scores ACB et CIA qui sont de 3, dits « forts ». Elle est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, des troubles obsessionnels compulsifs, de l'énurésie nocturne chez l'enfant, des douleurs neuropathiques de l'adulte et en prévention des attaques de panique.

L'initiation du traitement par clomipramine doit se faire à la dose efficace la plus faible. Pour le traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte, il est recommandé de débiter le traitement à 10 ou 25 mg par jour durant une semaine puis d'augmenter progressivement la posologie

par palier de 10 à 25 mg chaque semaine selon la tolérance. Il est recommandé de ne pas dépasser 150 mg par jour. La posologie doit être diminuée chez les personnes âgées, les insuffisants hépatiques et les insuffisants rénaux. Dans tous les cas, l'arrêt du traitement se fera progressivement afin de prévenir la survenue de symptômes de sevrage (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, insomnie, céphalées, nervosité, anxiété).

Parmi les effets indésirables très fréquents on retrouve une incapacité à rester immobile, des affections du système nerveux (vertiges, tremblements, somnolence), une vision trouble, une hypotension orthostatique, des affections gastro-intestinales (nausées, sécheresse buccale, constipation), une hyperhidrose, des troubles de la miction, des troubles sexuels, de la fatigue et une prise de poids.

En lien avec ses effets anticholinergiques, la clomipramine est contre-indiquée en cas de risque connu de glaucome par fermeture de l'angle et de risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques. Elle ne doit pas non plus être prescrite en cas d'infarctus du myocarde récent ou en association aux IMAO irréversibles.

La clomipramine doit être utilisée avec prudence avec les médicaments ayant des propriétés sérotoninergiques, les médicaments abaissant le seuil épiléptogène, les médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique et les médicaments atropiniques. En effet, la clomipramine présente également toutes ces propriétés et une association avec ces médicaments augmenterait le risque de survenue d'évènements indésirables. On retrouve donc une contre-indication de la clomipramine avec les IMAO irréversibles et une association déconseillée aux IMAO-A réversibles, aux diurétiques pouvant engendrer une hypokaliémie et aux antihypertenseurs centraux.

L'utilisation des antidépresseurs tricycliques (ou imipraminiques) n'est pas recommandée chez la personne âgée en raison d'un rapport bénéfice/risque moins favorable, compte tenu des effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. En effet, les propriétés anticholinergiques de la clomipramine sont susceptibles d'aggraver les fonctions cognitives chez des patients étant déjà atteints d'un trouble démentiel. En l'absence d'alternative, il est recommandé de débiter le traitement à la moitié de la posologie minimale recommandée et d'augmenter progressivement les doses si besoin, selon la tolérance. Dans tous les cas, la clomipramine doit être utilisée avec prudence chez les sujets âgés présentant une sensibilité accrue à l'hypotension orthostatique et à la sédation, une constipation chronique et une éventuelle hypertrophie de la prostate. Par ailleurs, une surveillance de la fonction cardiaque et de l'ECG doit être mise en place, ainsi qu'une surveillance de l'état psychologique du patient, en raison du risque de survenue d'idées suicidaires en début de traitement. Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de démence, de glaucome à angle aigu, de troubles de la conduction, de troubles prostatiques ou de globe vésical.

I.3.6.3. L'imipramine TOFRANIL®

L'imipramine, comme l'amitriptyline et la clomipramine, est un antidépresseur tricyclique agissant par inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, et inhibition non sélective de la recapture de la monoamine. Elle présente également une composante histaminergique et des propriétés anticholinergiques importantes. En effet, les scores ACB et CIA sont de 3, donc dits « forts ». Elle est indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, de l'énurésie nocturne de l'enfant et les douleurs neuropathiques de l'adulte.

La posologie recommandée pour le traitement des douleurs neuropathiques est de 10 à 25 mg par jour. Les doses doivent être augmentées progressivement par palier de 10 à 25 mg toutes les semaines, en fonction de la tolérance. La dose quotidienne de 300 mg ne doit pas être dépassée. La posologie sera diminuée de moitié chez les personnes âgées, les insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques. A noter également que l'arrêt du traitement doit se faire progressivement afin d'éviter l'apparition de symptômes de sevrage.

Les effets indésirables de l'imipramine sont semblables à ceux de la clomipramine, notamment en raison de sa composante anticholinergique (Cf. I.3.6.2 La clomipramine ANAFRANIL®). Néanmoins, on rapporte aussi très fréquemment l'apparition de tremblements, la survenue de troubles du rythme (tachycardie sinusale) et un électrocardiogramme anormal.

Le risque de glaucome par fermeture de l'angle, le risque de rétention urinaire et un infarctus du myocarde récent sont des contre-indications à l'usage de l'imipramine. Une surveillance accrue doit également être mise en place en raison du risque de survenue d'idées suicidaires en début de traitement, du risque de survenue de troubles cardiaques, de convulsions et de survenue d'un syndrome sérotoninergique.

L'association à un IMAO irréversible reste contre-indiquée et il convient de respecter un délai de 14 jours entre la prise de ces deux molécules. Les interactions médicamenteuses sont communes aux antidépresseurs tricycliques et concernent les médicaments risquant de provoquer un syndrome sérotoninergique, des troubles cardiaques, une hypotension ou d'abaisser le seuil épiléptogène. On peut aussi évoquer l'augmentation du risque hémorragique en associant l'imipramine aux anticoagulants oraux

L'utilisation des antidépresseurs tricycliques (ou imipraminiques) n'est pas recommandée chez la personne âgée en raison d'un rapport bénéfice/risque moins favorable, compte tenu des effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. En effet, les propriétés anticholinergiques de l'imipramine sont susceptibles d'aggraver les fonctions cognitives chez des patients étant déjà atteints d'un trouble démentiel. De plus, En cas d'utilisation chez la personne âgée, la posologie doit être diminuée de moitié puis augmentée progressivement par paliers de 10 à 25 mg chaque semaine. Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de démence, de glaucome à angle aigu, de troubles de la conduction, de troubles prostatiques ou de globe vésical.

I.3.6.4. La duloxétine CYMBALTA®

La duloxétine est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA). De plus, elle inhibe faiblement la recapture de la dopamine mais n'a pas d'affinité significative pour les autres récepteurs. La duloxétine est principalement prescrite pour le traitement du trouble dépressif majeur et le traitement du trouble anxieux généralisé mais elle détient également une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique. Ses propriétés antalgiques résulteraient de la potentialisation des voies descendantes inhibitrices de la douleur au niveau du système nerveux central.

Pour le traitement des douleurs neuropathiques diabétiques périphériques, la posologie recommandée est de 60 mg à prendre une fois par jour, au cours ou en dehors des repas. Elle peut être augmentée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance, dans la limite de 120 mg par jour. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez la personne âgée ou présentant une insuffisance rénale.

Concernant les effets indésirables, les nausées, les céphalées, la sécheresse buccale, la somnolence et les vertiges sont ceux ayant été le plus souvent rapportés. Il a également été rapporté que la duloxétine serait à l'origine d'une augmentation cliniquement significative de la pression artérielle. De plus, des symptômes de sevrage peuvent apparaître en cas d'arrêt brutal du traitement. Ils se manifestent par les symptômes suivants : vertiges, troubles sensoriels, troubles du sommeil, fatigue, somnolence, agitation, nausées et vomissements, tremblements, céphalées, myalgies, irritabilité, diarrhée et hyperhidrose. Afin d'éviter ces symptômes, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie sur une durée d'au moins deux semaines.

La duloxétine ne doit pas être utilisée en cas de maladie hépatique induisant une insuffisance hépatique, en cas d'insuffisance rénale sévère ou en cas d'hypertension artérielle non équilibrée.

La duloxétine est un inhibiteur modéré du cytochrome CYP2D6 impliqué dans le métabolisme de certains médicaments. Par conséquent, son utilisation est déconseillée avec la codéine, le tramadol, la méquitazine (PRIMALAN®) et le tamoxifène, au risque de diminuer l'efficacité ou d'augmenter les effets indésirables de ces médicaments. De plus, en raison du risque de syndrome sérotoninergique, la duloxétine ne doit pas être associée avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs irréversibles, ni être prescrite dans les 14 jours suivant la prise d'un IMAO.

La charge anticholinergique (ACB) de la duloxétine est nulle ou non déterminée. Quant au coefficient d'imprégnation anticholinergique il est « faible » avec un score de 1.

La posologie de la duloxétine chez la personne âgée est identique à celle de l'adulte. Cependant, l'état de la fonction rénale doit être connu car la duloxétine ne peut être utilisée en cas d'insuffisance rénale sévère. Son utilisation sera préférée aux autres antidépresseurs, qui eux, appartiennent à la classe des antidépresseurs tricycliques.

I.3.7. Les antiépileptiques

A l'instar des molécules antidépresseurs citées précédemment, les antiépileptiques tels que la carbamazépine, la gabapentine et la prégabaline sont indiqués dans le traitement des douleurs neuropathiques chez l'adulte. Ils agiront de la même façon, en diminuant l'activité excessive des afférences sensorielles et en favorisant les systèmes inhibiteurs.

I.3.7.1. La carbamazépine TEGRETOL®

La carbamazépine est un antiépileptique, dérivé du carboxamide, agissant principalement sur les canaux sodiques voltage-dépendants. D'autres mécanismes semblent être responsables des effets antiépileptiques et antimaniaques, tels que la diminution de la libération de glutamate et la stabilisation des membranes neuronales, ou l'effet dépressif sur la régénération de la dopamine et de la noradrénaline. La carbamazépine possède de nombreuses indications. Elle est indiquée dans le traitement des épilepsies partielles ou généralisées mais également en psychiatrie, dans le traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque et en prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires. Elle est également indiquée dans le traitement de névralgies et le traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte.

Dans le cadre du traitement des douleurs neuropathiques, la posologie initiale recommandée chez l'adulte est de 200 à 400 mg par jour, en 2 ou 3 prises. Les doses doivent être augmentées progressivement jusqu'à disparition de la douleur.

Un surdosage peut survenir si les doses administrées sont trop élevées. Il se manifeste par des effets neurologiques (troubles de la conscience, convulsions, signes anticholinergiques...), musculaires (rhabdomyolyse), cardiovasculaires (troubles du rythme, hypotension, modification de l'électrocardiogramme...) et respiratoires (dépression respiratoire).

A l'instauration du traitement, une dose trop élevée, notamment chez les personnes âgées, provoque très fréquemment des effets indésirables touchant le système nerveux central (vertiges, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue, confusion...) et le système digestif (nausées, vomissements, diarrhée, constipation, anorexie, sécheresse buccale...). Des réactions allergiques cutanées peuvent également apparaître, comme le syndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), et imposent l'arrêt du traitement. Le syndrome DRESS - ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse – est une toxidermie grave – on parle d'hypersensibilité multi-viscérale retardée - se traduisant par une fièvre élevée, associée à un rash cutané avec œdème du visage, d'une polyadénopathie, d'une éosinophilie et/ ou de lymphocytes atypiques. Ce syndrome survient deux à six semaines après la première prise du médicament en cause. Un lien existerait entre la présence des allèles HLA-B*1502 chez les patients d'origine thaïlandaise Chinoise Han et d'Asie du Sud-Est, et HLA-A*3101 chez les populations d'origine européenne et japonaise, et la survenue de réactions cutanées. En effet, la présence de ces allèles augmenterait le risque de survenue de réactions cutanées tandis que leur absence en réduirait le risque.

Les contre-indications à la prise de carbamazépine sont une hypersensibilité à la substance active, un bloc auriculo-ventriculaire, des antécédents d'hypoplasie médullaire et des antécédents de porphyrie hépatique.

La carbamazépine est un inducteur puissant du cytochrome CYP3A4 et interagit avec de nombreux médicaments. Son utilisation sera notamment contre-indiquée en association avec certains médicaments antirétroviraux (sofosbuvir, velpatasvir, rilpivirine...). En effet, une association à la carbamazépine risquerait de diminuer les concentrations plasmatiques du médicament associé et ainsi diminuer l'efficacité de celui-ci. Son utilisation est également déconseillée avec certains antalgiques (tramadol, fentanyl, oxycodone), certains neuroleptiques/thymorégulateurs (clozapine, lithium, quétiapine), certains antidépresseurs (miansérine, millepertuis), certains anticoagulants/antiagrégants plaquettaires (apixaban, dabigatran, rivaroxaban, ticagrélor), et chimiothérapies (cyclophosphamide, docétaxel, paclitaxel...). De nombreux autres médicaments sont déconseillés en association avec la carbamazépine en raison de son effet inducteur du métabolisme.

Chez la personne âgée, la posologie initiale doit être réduite de moitié, soit à la dose de 100 mg, 2 fois par jour. La dose doit être augmentée progressivement chaque jour jusqu'à la dose efficace la plus faible à laquelle la douleur est soulagée. La forme buvable est une forme de choix, permettant d'effectuer une augmentation très progressive des doses. Son utilisation nécessite de prendre des précautions chez la personne âgée en raison des nombreuses interactions médicamenteuses et du risque d'hyponatrémie.

La charge anticholinergique est modérée avec des scores ACB et CIA de 2.

I.3.7.2. La gabapentine NEURONTIN®

La gabapentine est un antiépileptique se liant à la sous-unité $\alpha 2\delta$ (alpha-2-delta) des canaux calciques voltage-dépendants, intervenant probablement dans les effets anticonvulsivants de la gabapentine. En revanche, elle ne possède aucune affinité pour les récepteurs GABAergiques et n'altère pas le métabolisme du GABA. Elle est utilisée pour ses propriétés antiépileptiques en monothérapie ou en association dans le traitement des épilepsies chez l'adulte et l'enfant. On retrouve également une indication pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne chez l'adulte.

L'initiation d'un traitement par gabapentine peut nécessiter de mettre en place une titration telle que mentionnée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 Schéma posologique d'initiation de la gabapentine

Jour 1	Jour 2	Jour 3
300 mg 1 fois par jour	300 mg 2 fois par jour	300 mg 3 fois par jour

Dans le traitement des douleurs neuropathiques, le traitement peut être initié par titration ou être porté directement à la dose de 900 mg par jour, répartie en trois prises. La posologie sera adaptée par la suite, selon la réponse et la tolérance. Si la dose doit être augmentée, ce doit être par paliers de 300 mg par jour, tous les 2-3 jours, sans dépasser la dose maximale de 3600 mg par jour. Dans tous les cas, il convient de respecter un délai minimum pour atteindre certains paliers : une semaine pour atteindre 1800 mg/j, 2 semaines pour atteindre 2400 mg/j, 3 semaines pour atteindre 3600 mg/j. La dose quotidienne maximale est dépendante de la fonction rénale, tel que le mentionne le Tableau 8. A l'instar de l'initiation, l'arrêt de la gabapentine doit se faire progressivement, sur au moins une semaine, en raison du risque de dépendance au médicament. Auquel cas, des symptômes de sevrage peuvent apparaître après l'arrêt de la gabapentine, généralement dans les 48h et quelle que soit la durée du traitement. Ils se manifestent éventuellement par de l'anxiété, une insomnie, des nausées, des douleurs, une hyperhidrose, des tremblements, des céphalées, une dépression...

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment affectent le système nerveux central (sommolence, étourdissements, ataxie) ou des troubles généraux telles que de la fatigue ou de la fièvre. On constate également des cas d'infection virale. Dans de très rares cas, la prise de gabapentine peut être à l'origine de réactions cutanées sévères comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et l'éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

Il n'existe aucune contre-indication à l'usage de la gabapentine, hormis l'existence d'une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

L'association de la gabapentine à d'autres médicaments sédatifs et/ou déprimeurs du système nerveux central n'est pas recommandée, notamment chez les personnes âgées, les patients atteints d'une pathologie respiratoire ou les patients polymédiqués. Parmi ces substances on peut citer les opioïdes, les benzodiazépines et apparentées, les hypnotiques... L'alcool, qui est un déprimeur du système nerveux central, est également déconseillé.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez la personne âgée. Cependant, la dose quotidienne totale est dépendante de l'état de la fonction rénale (cf. Tableau 8).

Tableau 8 Adaptation posologique de la gabapentine selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose quotidienne totale (mg/jour) à répartir en 3 prises
≥ 80	900 – 3600
50 – 79	600 – 1800
30 - 49	300 – 900
15 – 29	150 - 600
< 15	150 - 300

Il semblerait que les patients âgés de plus de 65 ans soient plus susceptibles de présenter une somnolence, un œdème périphérique et de l'asthénie lors d'un traitement par gabapentine que les patients plus jeunes. Une surveillance renforcée est donc à mettre en place. Le risque de réaction cutanée grave est également à prendre en compte.

La charge anticholinergique de la gabapentine est nulle ou non déterminée.

I.3.7.3. La prégabaline LYRICA®

La prégabaline est un antiépileptique, analogue de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) - principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central – se liant à des canaux calciques voltage-dépendants du système nerveux central. Il est indiqué dans le traitement des crises épileptiques chez l'adulte, dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales de l'adulte, et dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG).

Il existe un risque de mésusage et de dépendance associés à cette molécule, notamment chez les personnes ayant des antécédents de dépendance à des substances. Ainsi, depuis le 24 mai 2021, la prescription de prégabaline est soumise à une nouvelle réglementation et fait partie des médicaments assimilés stupéfiants. Tout comme eux, la prescription doit se faire sur une ordonnance sécurisée. En revanche, il n'est pas soumis aux autres dispositions des médicaments stupéfiants comme la prescription en toutes lettres ou la conservation de la copie d'ordonnance.

Le traitement des douleurs neuropathiques peut être instauré à la dose de 150 mg par jour, à répartir en deux ou trois prises. La dose peut être augmentée à 300 mg par jour après un intervalle de 7 jours puis à 600 mg après un délai supplémentaire de 7 jours. Quelle que soit l'indication, le traitement devra être interrompu progressivement, sur une période d'une semaine minimum en raison du risque de dépendance. Auquel cas, on peut observer les symptômes de sevrage suivants : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, douleurs...

Les effets les plus fréquemment rapportés sont des étourdissements, de la somnolence et des céphalées. On peut également citer la prise de poids, les troubles digestifs, l'apparition d'œdèmes, des troubles de la marche et des chutes parmi les effets indésirables rapportés fréquemment. Tout comme la carbamazépine et la gabapentine, la prégabaline peut être à l'origine de réactions cutanées graves mais rares, comme de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET).

Rien ne contre-indique la prise de prégabaline, hormis une hypersensibilité à la substance active ou aux excipients utilisés.

La prégabaline est un médicament à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire un médicament dont les concentrations toxiques sont proches des concentrations efficaces. Pour autant, il n'existe pas d'interactions avec la prégabaline car elle est très peu métabolisée et est éliminée sous forme inchangée dans les urines. Un point de vigilance reste tout de même à accorder lors de l'association à d'autres médicaments sédatifs, ce qui risquerait d'augmenter cet effet.

Une réduction de la posologie est nécessaire chez les patients âgés lorsque la fonction rénale est altérée. Les doses devront être adaptées en fonction de la clairance de la créatinine (Cf. Tableau 9).

Tableau 9 Adaptation posologique de la prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose journalière totale		Schéma posologique
	Dose initiale (mg/j)	Dose maximale (mg/j)	
≥ 60	150	600	2 ou 3 prises
30 – 59	75	300	2 ou 3 prises
15 – 29	25 - 50	150	1 ou 2 prises
< 15	25	75	1 prise

Les étourdissements et la somnolence associés au traitement par prégabaline constituent des facteurs précipitants de chute pour la personne âgée, il convient donc d'être prudent lors de sa prescription.

Les scores ACB et CIA de la prégabaline sont nuls ou non déterminés.

I.4. Les recommandations de prise en charge

La personne âgée, tel que vu précédemment, est un patient particulier nécessitant l'attention des prescripteurs, des dispensateurs et des soignants quant à sa prise en charge. Les essais thérapeutiques chez les personnes âgées de plus de 75 ans, voire même de plus de 65 ans, sont rares, ce qui a pour conséquences l'élaboration de règles de prescription extrapolées à partir des études menées chez l'adulte plus jeune. Ces règles de prescription sont par la suite corrigées par les données de la pharmacovigilance obtenues après la commercialisation du médicament.

Des recommandations générales sont à adopter, quel que soit le traitement utilisé : l'utilisation de la posologie minimale efficace pour soulager la douleur, l'adaptation des doses et des intervalles de prise selon les résultats de réévaluation de la douleur, l'augmentation progressive de la posologie (« *start low and go slow* »⁸) et l'utilisation de médicaments à élimination rapide.

⁸ « Commence bas et va doucement ». Comprendre qu'il faut débiter le traitement à la posologie la plus faible efficace et augmenter les doses de façon progressive.

Le choix du traitement doit être fait en prenant en compte les modifications physiologiques liées au vieillissement, les éventuelles pathologies associées, le risque d'interactions médicamenteuses, ainsi que les répercussions possibles sur les fonctions cognitives et l'autonomie du patient.

I.4.1. Douleur par excès de nociception

La douleur par excès de nociception est la plus fréquente, elle est provoquée par la stimulation excessive des nocicepteurs périphériques lors d'une lésion tissulaire, d'une inflammation ou de toute autre stimulation, qu'elle soit mécanique, thermique ou chimique. Sa prise en charge repose classiquement sur l'utilisation des antalgiques de paliers I, II ou III, vus précédemment.

La première intention repose sur l'utilisation des antalgiques de palier I : le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le néfopam. Ceux-ci seront indiqués en cas de douleur de faible intensité (EVA < 4). Un échec avec le palier I ou une douleur plus intense justifient l'utilisation d'un antalgique de palier II (EVA de 4 à 7) voire de palier III (EVA de 7 à 10). Il est également possible d'associer les paliers I et II, ce qui potentialise leur action. En revanche, il n'est pas indiqué d'associer les paliers II et III, cela ne présentant pas d'intérêt thérapeutique.

Chez la personne âgée, l'antalgique de première intention en cas de douleurs d'intensité faible à modérée est le paracétamol. Le Collège des Enseignants de Médecine de la Douleur recommande la dose de 500 mg à 1 g, toutes les 4 à 6 heures, en respectant une dose maximale journalière de 2 g, en associant des précautions d'emploi quant au risque d'insuffisance hépatique ou rénale. Ces recommandations ne sont donc pas tout à fait en accord avec les monographies du paracétamol et les recommandations des sociétés de gériatrie, qui recommandent la dose de 500 mg par prise, toutes les 4 à 6 heures, sans dépasser les 3 g par jour.

Les AINS, également cités en première intention, ne sont pas recommandés chez la personne âgée. Si leur prescription est tout de même maintenue, il convient de prendre en compte le risque de toxicité digestive et rénale.

Pour les douleurs d'intensité modérée, il est recommandé d'initier le traitement avec un opioïde de palier II, comme la codéine, le tramadol et les spécialités à base de poudre d'opium. Ceux-ci peuvent être prescrits seuls ou en association avec les antalgiques de palier I afin de potentialiser leur action.

Les douleurs sévères seront traitées par des antalgiques opioïdes forts, comme la morphine et l'oxycodone. Outre les risques de tolérance, de dépendance et de dépression respiratoire, il est indispensable de garder à l'esprit les effets indésirables de ces médicaments (constipation, vomissements, somnolence, confusion, risque de chute, rétention urinaire...) qui s'avèrent d'autant plus handicapants chez la personne âgée. Ils peuvent néanmoins être anticipés notamment en instaurant un traitement préventif de la constipation, par exemple. Quoi qu'il en soit, il convient de débiter le traitement à faible dose en effectuant une titration. Par ailleurs, les formes orales à libération immédiate seront préférées à la pompe à morphine afin de réduire le risque d'erreur liée à l'utilisation parfois compliquée de la pompe pour une personne âgée. Les formes transmuqueuses nasales et buccales seront quant à elles utilisées pour traiter les accès douloureux paroxystiques chez le patient non naïf en opioïdes.

Le traitement des douleurs chroniques se base sur les recommandations en paliers en fonction de l'intensité de la douleur. De plus, l'évaluation de la douleur doit être régulière, afin d'évaluer

la pertinence de la prescription, de limiter les effets indésirables et les interactions médicamenteuses lorsque les antalgiques sont pris au long cours.

L'association de traitements locaux et de traitements non médicamenteux est possible, cela permet ainsi de limiter les posologies d'antalgiques.

I.4.2. Douleur neuropathique

Comme expliqué précédemment, la douleur neuropathique est la conséquence d'une lésion ou d'un dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique, se manifestant par des douleurs paroxystiques associant des paresthésies ou des dysesthésies. Le traitement de la douleur neuropathique repose principalement sur l'utilisation d'antalgiques locaux et/ou de médicaments systémiques tels que les antidépresseurs et les antiépileptiques.

L'algorithme de prise en charge des douleurs neuropathiques présenté dans la Figure 11 résume les différentes alternatives de prise en charge de la douleur neuropathique en fonction de la localisation de la douleur et des éventuels essais thérapeutiques antérieurs.

Dans un premier temps il est nécessaire de confirmer le diagnostic de douleur neuropathique, qui a pu par ailleurs être identifiée à l'aide du questionnaire DN4 (Cf. 1.2.3.1 Auto-évaluation de la douleur et Annexe 2.5). Les éventuelles causes curables doivent être prises en charge en priorité, on peut ainsi citer la hernie discale, le syndrome du canal carpien...

Une fois le diagnostic confirmé et les causes curables traitées, il est nécessaire d'identifier la localisation des douleurs. On distingue ainsi les douleurs neuropathiques périphériques localisées, les autres douleurs neuropathiques périphériques – qui touchent une zone étendue - et les douleurs neuropathiques centrales.

Dans le cas de douleurs neuropathiques périphériques localisées, le traitement de première intention consiste à utiliser les anesthésiques locaux, notamment les emplâtres de lidocaïne 5% VERSATIS® qui ont une AMM dans le traitement des douleurs post-zostériennes, ou la stimulation électrique transcutanée (TENS). La TENS est un appareil relié à des électrodes appliquées sur la peau, placées sur les zones douloureuses. La stimulation électrique active les fibres de gros calibres et provoque des paresthésies au niveau de la zone douloureuse, inhibant ainsi la douleur en utilisant la théorie du « *gate control* » citée précédemment (Cf. 1.2.2.6 Les mécanismes de contrôle de la douleur).

L'utilisation d'amitriptyline sous forme de crème utilisée par voie topique n'est pas citée dans les recommandations officielles en raison de l'absence d'études cliniques.

Ces traitements locaux peuvent également être associés à un traitement par voie orale – ceux-ci seront cités ultérieurement – à condition que le patient ait encore une sensibilité résiduelle dans l'aire douloureuse.

En cas d'échec des traitements évoqués précédemment, l'application de patchs de capsaïcine ou l'injection de toxine botulique A peut être proposée. La capsaïcine est une molécule active naturellement présente dans le piment, utilisée dans la spécialité QUTENZA® (réserve hospitalière). Elle agit comme un agoniste des récepteurs vanilloïdes TRPV1 présents sur la membrane de certains neurones afférents des fibres C et provoque dans un premier temps une douleur de type brûlure. Après un contact prolongé elle désensibiliserait les récepteurs et entraînerait un effet analgésique. La toxine botulique A, quant à elle, est utilisée sous forme injectable par voie sous-cutanée ou intradermique et possède une AMM pour traiter les

douleurs neuropathiques périphériques. Dans tous les cas, ces deux méthodes sont réalisées uniquement en milieu hospitalier.

Dans le cas de douleurs neuropathiques centrales, ou de douleurs neuropathiques périphériques étendues, les traitements locaux ne sont pas indiqués. Seront alors utilisés les traitements par voie orale : les antidépresseurs et les antiépileptiques.

Les traitements recommandés en première intention en France sont les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), comme la duloxétine, les antidépresseurs tricycliques, comme l'amitriptyline, la clomipramine et l'imipramine, et la gabapentine qui est un antiépileptique. La venlafaxine (EFFEXOR®), un antidépresseur IRSNA, peut être utilisé en première intention mais ne possède pas d'AMM pour le traitement des douleurs neuropathiques contrairement à la duloxétine. La prégabaline, autre antiépileptique, n'est recommandée qu'en deuxième intention en raison du risque d'abus qui semble plus important qu'avec la gabapentine. La prise orale de ces molécules peut également être associée à l'utilisation d'antalgiques locaux en cas de douleur locale insuffisamment contrôlée par les traitements par voie générale. En cas d'échec d'un traitement de première intention, un autre traitement de première ligne peut être proposé. En cas de nouvel échec, un traitement de deuxième intention pourra être instauré. Parmi les traitements proposés en seconde intention, on retrouve également le tramadol, en raison de ses propriétés noradrénergiques. L'association entre un antidépresseur et la gabapentine est également possible en deuxième intention, il permet ainsi de réduire les doses des traitements en maintenant un effet antalgique équivalent. En revanche, l'association entre la gabapentine et un opioïde à fortes doses augmenterait significativement le risque de dépression respiratoire ; cette association est donc à éviter.

En cas d'échec des deux premières lignes de traitement, les thérapeutiques de troisième ligne peuvent être proposées : les opioïdes forts, la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) et la stimulation médullaire.

Contrairement au tramadol qui peut être utilisé en deuxième intention, les opioïdes de palier III ne peuvent être proposés qu'en troisième ligne et en l'absence d'alternative, en raison du potentiel risque d'abus. Par ailleurs, ils ne présenteraient pas une réelle efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Parmi les thérapeutiques médicamenteuses pouvant être utilisées dans le traitement des douleurs neuropathiques on retrouve également la kétamine et les cannabinoïdes. La kétamine, uniquement dispensée en milieu hospitalier, est utilisée dans le traitement des douleurs rebelles, notamment en cas d'exacerbation douloureuse. En revanche, il n'existe pas de données suffisantes en faveur d'une efficacité prolongée donc son utilisation n'est pour le moment pas recommandée sur le long terme. Les cannabinoïdes ne sont pas non plus recommandés en raison de données insuffisantes sur leur efficacité. L'usage du cannabis médical est actuellement en phase d'expérimentation en France. Les spécialités utilisées contiennent du tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabidiol (CBD) en proportions variables : THC dominant, équilibré ou CBD dominant. On retrouve également le dronabinol, présent dans la spécialité MARINOL®, qui dispose d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC). Dans tous les cas, ces médicaments ne peuvent être proposés qu'en cas d'échec des autres traitements disponibles et selon un protocole très encadré (8).

D'autres techniques de neuromodulation que la TENS peuvent être utilisées en troisième ligne, c'est le cas de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) et de la stimulation

médullaire. La rTMS consiste à émettre des impulsions magnétiques au contact du crâne, sur une toute petite surface (9). Ces impulsions magnétiques sont transformées en impulsions électriques qui peuvent, selon la fréquence utilisée, stimuler ou inhiber les circuits neuronaux ciblés. Cette technique non invasive permet de moduler la perception du message douloureux en agissant sur certaines zones du cortex. Au contraire, la stimulation médullaire est une technique dite invasive (10). En effet, cette technique consiste à implanter un neurostimulateur, contrôlé par une télécommande, et connecté à une électrode placée à la surface de la dure-mère.

Les traitements systémiques restent les plus utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques. Cependant, il existe d'autres thérapeutiques qui peuvent être utilisées à la place ou en association avec ces médicaments.

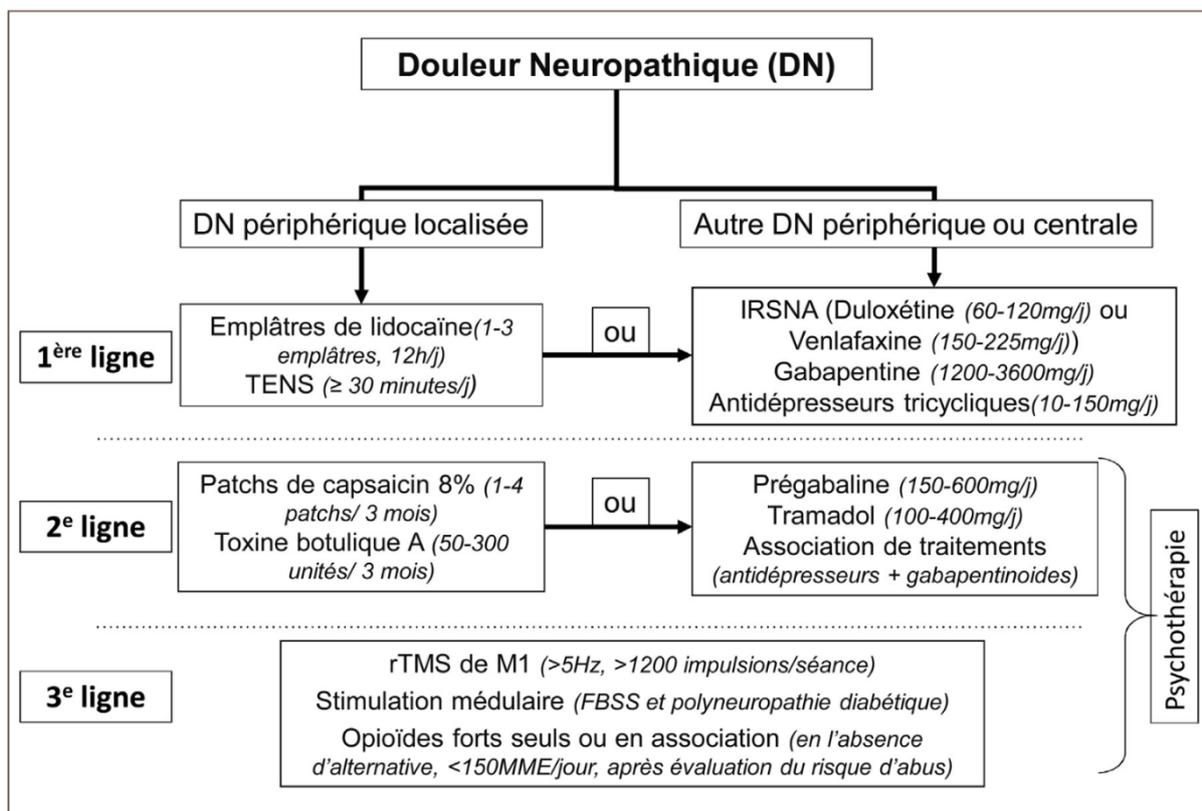


Figure 11 Algorithme de prise en charge des douleurs neuropathiques, adapté de Moisset et al., 2020 (46)

Chez la personne âgée, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) semblent mieux tolérés que les antidépresseurs tricycliques et les antiépileptiques, ils seront donc utilisés en première intention. Les opiacés, tel que le tramadol, sont recommandés en seconde ligne du traitement, tout en appliquant les recommandations relatives à l'initiation d'un traitement opiacé.

Les antidépresseurs tricycliques sont à éviter chez la personne âgée et à contre-indiquer chez les patients ayant une pathologie cardio-vasculaire, ce qui est fréquent après 65 ans. Les effets anticholinergiques périphériques associés aux antidépresseurs tricycliques (confusion, constipation, sécheresse buccale, rétention urinaire, vision trouble...) sont observés à dose thérapeutique et se révèlent problématiques chez la personne âgée. En effet, ils entraîneraient des troubles de l'équilibre et majoreraient le risque de confusion. Par ailleurs, ces effets

indésirables contre-indiquent l'utilisation des antidépresseurs imipraminiques chez les patients traités par anticholinestérasiques et les patients ayant un glaucome ou une hypertrophie de la prostate.

Quant aux antiépileptiques tels que la gabapentine, recommandée en première intention, et la prégabaline, recommandée en seconde intention, ils présentent des effets indésirables (sommolence, vertiges...) pouvant augmenter le risque de chute chez la personne âgée et ne sont donc pas recommandés en première intention chez cette population.

Les patchs de lidocaïnes sont recommandés en cas de douleur neuropathique localisée, et peuvent être, si besoin, associés à un traitement par voie orale.

Les traitements non médicamenteux associés aux traitements systémiques ou locaux sont d'autant plus bénéfiques chez la personne âgée, permettant de diminuer les doses d'antalgiques et ainsi réduire les effets indésirables.

I.4.3. Douleur cancéreuse

La douleur cancéreuse peut être directement liée au cancer ou être liée aux traitements, qu'ils soient médicamenteux, radiothérapeutiques ou chirurgicaux. Comme évoqué précédemment, on distingue également les douleurs de fond, nécessitant un traitement de fond, et les accès douloureux aigus qui vont nécessiter des formes d'antalgiques à libération « normale » voire très rapide lorsqu'il s'agit d'un ADP.

Le traitement idéal serait défini par les critères suivants (7) :

- « Une douleur de fond absente ou d'intensité faible ;
- Un respect du sommeil ;
- Moins de 4 accès douloureux par jour avec une efficacité des traitements supérieure à 50% ;
- Des activités habituelles, bien que limitées par l'évolution du cancer, restent possibles ou sont peu limitées par la douleur ;
- Les effets indésirables des traitements sont mineurs ou absents »

Le traitement de l'étiologie, s'il est possible, permet dans la majorité des cas une diminution de la douleur. Les traitements symptomatiques seront donc utilisés de façon concomitante au traitement curatif. Le choix du traitement symptomatique dépend du type de douleur. S'il s'agit de douleurs neuropathiques, le choix s'orientera vers des antalgiques locaux et/ou des antidépresseurs ou antiépileptiques (Cf. Figure 11) tandis que s'il s'agit de douleurs par excès de nociception, le choix s'orientera vers des analgésiques périphériques ou centraux, selon

les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Cf. Figure 12). C'est l'intensité de la douleur qui guidera le choix du palier.

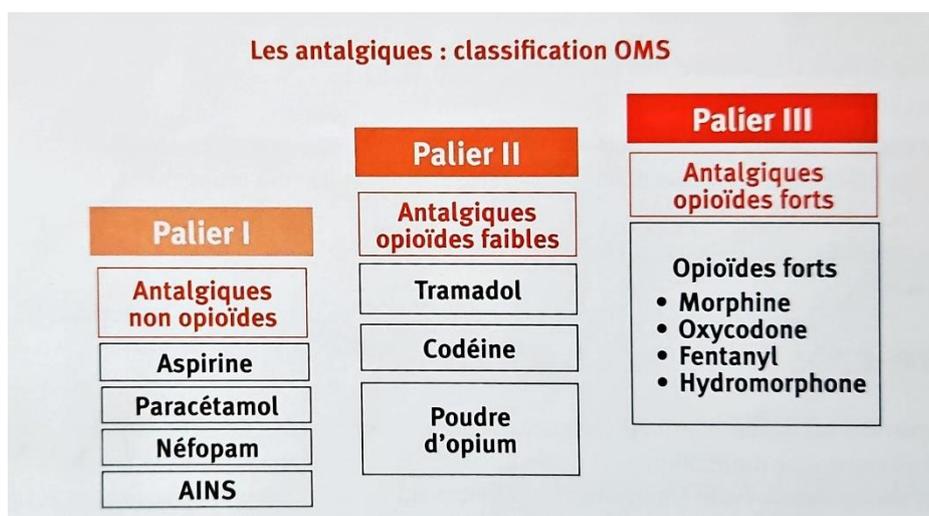


Figure 12 Les 3 paliers de l'OMS, adaptés à la douleur du cancer (6)

Le choix de la forme galénique est également important puisqu'il va conditionner la cinétique du médicament. Dans le cas de douleurs de fond on utilisera des formes à libération prolongée (LP) par voie orale (SKENAN®...) ou transdermique (DUROGESIC®...) tandis que pour les accès douloureux « classiques » et accès douloureux paroxystiques (ADP) on utilisera respectivement des formes à libération immédiate (LI) (ACTISKENAN®...) et des formes transmuqueuses de fentanyl par voie nasale ou buccale (PECFENT®...).

Tableau 10 Liste non exhaustive des spécialités pouvant être utilisées selon le type de douleur et la forme de libération

Douleurs de fond	Accès douloureux « classiques »	Accès douloureux paroxystiques
1^{ère} ligne	Morphine LI	Fentanyl voie nasale
Morphine LP	- ACTISKENAN®	- PECFENT®
- MOSCONTIN®	- ORAMORPH®	- INSTANYL®
- SKENAN®	- SEVREDOL®	Fentanyl voie buccale
Oxycodone LP	Oxycodone LI	- ABSTRAL®
- OXYCONTIN®	- OXYNORM®	- ACTIQ®
- OXSYNIA®	- OXYNORMORO®	- BREAKYL®

<p>2^{ème} ligne</p> <p>Hydromorphone LP</p> <ul style="list-style-type: none"> - SOPHIDONE® <p>Méthadone</p> <ul style="list-style-type: none"> - ZORYON® 		<ul style="list-style-type: none"> - EFFENTORA® - RECIVIT®
<p>3^{ème} ligne</p> <p>Fentanyl LP</p> <ul style="list-style-type: none"> - DUROGESIC® - MATRIFEN® 		

D'autres thérapeutiques peuvent être utilisées en association aux analgésiques cités plus haut, notamment les traitements utilisés pour la douleur neuropathique – y compris la neurostimulation (Cf. I.4.2 Douleur neuropathique), les myorelaxants ou l'administration d'antalgiques opioïdes par voie intramédullaire (pompes implantables) dans le cas de douleurs très intenses ou de mauvaise tolérance au traitement *per os*.

Des techniques complémentaires peuvent également être associées s'il n'y a pas de contre-indications, comme notamment l'acupuncture et la cryothérapie, ou des approches psychocomportementales telles que la relaxation, le *biofeedback*⁹ ou l'hypnose.

Le traitement des douleurs cancéreuses chez la personne âgée est basé sur ces mêmes recommandations. Le principe de « *start low, go slow* » doit toujours s'appliquer, s'ajoutant à une surveillance de la tolérance et la prévention des effets indésirables (Cf. I.4.1 Douleur par excès de nociception).

I.4.4. Outils d'aide à la prescription

L'optimisation de la prescription chez la personne âgée est désormais un enjeu majeur. Elle repose sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments prescrits afin de réduire les risques de survenue d'effets indésirables. De nombreux outils ont été élaborés afin d'évaluer au mieux la pertinence d'une prescription chez le sujet âgé.

Certains de ces outils consistent en des listes ou tableaux explicites indiquant les médicaments à éviter chez la personne âgée, les risques liés à leur utilisation et les recommandations associées. D'autres outils ont, eux, été conçus pour évaluer la pertinence d'une prescription.

Liste non exhaustive des outils à disposition :

- La liste de Laroche (France)
- Les Critères de Beers (Etats-Unis-Canada)
- La liste Stopp/Start (Irlande)
- Le guide Gériamed (OMEDIT Poitou-Charentes) - 2016

⁹ Le *biofeedback*, ou rétrocontrôle biologique, désigne un ensemble de techniques permettant au sujet de contrôler les fonctions organiques mesurées, par exemple à l'aide d'un électroencéphalogramme (EEG).

- Le Guide de Bon usage du Médicament en Gériatrie (ARS Lorraine) – 2015
- Le site PIM-check (*Potentially Inappropriate Medication – Patients in the Internal Medicine unit*)
- La méthode *Medication Appropriateness Index*
- La méthode DICTIAS (diagnostic, indication, contre-indication, tolérance, interaction, ajustement de dose, sécurité)

La liste de Laroche recense les médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées de 75 ans ou plus. Contrairement aux autres listes, celle-ci est spécifique à la pratique médicale française. La liste est découpée selon trois critères : « bénéfique/risque défavorable », « efficacité discutable » et « bénéfique/risque défavorable et efficacité discutable ». Les molécules concernées sont ensuite classées selon leur classe thérapeutique ou la situation clinique pour laquelle une telle prescription paraît inappropriée. Les raisons invoquées pour justifier le caractère inapproprié des prescriptions sont citées et des alternatives thérapeutiques sont proposées. (11)

Les critères de Beers ont été élaborés par l'*American Geriatrics Society* (AGS), la Société Américaine de Gériatrie. Ils proposent plusieurs listes de médicaments potentiellement inappropriés (PMI) chez la personne âgée de plus de 65 ans. Ainsi, il existe une liste de prescriptions potentiellement inappropriées chez la personne âgée en raison d'interactions médicament-maladie ou médicament-syndrome pouvant exacerber la maladie ou le syndrome, une liste d'interactions médicamenteuses importantes devant être évitées chez la personne âgée et une liste de médicaments nécessitant une adaptation posologique selon la fonction rénale du patient. (12)

La liste Stopp/Start¹⁰, contrairement aux critères de Beers, a été rédigée par des professionnels de santé européens. Cette liste propose des critères permettant l'évaluation des traitements médicamenteux prescrits aux patients âgés de 65 ans et plus. Une partie « stopp » référence les situations pour lesquelles une prescription est potentiellement inappropriée et dont il faudrait envisager l'arrêt du médicament. Une seconde partie « start », recense les situations pour lesquelles il semble judicieux de débiter un traitement. Cet outil permet de détecter et de corriger des PMI et de prévenir, ou limiter, les effets indésirables. (13)

Les guides « Gériamed » et « Bon usage du Médicament en Gériatrie »¹¹ ont été réalisés par des groupes de travail composés de médecins gériatres, de pharmaciens hospitaliers et de pharmaciens d'officine en se basant en partie sur la liste de Laroche et sur la liste Stopp/Start.

Le guide Gériamed est un guide complet d'aide à la prescription chez la personne âgée. Il énonce les généralités relatives aux particularités du patient âgé et les enjeux actuels. Un rappel du bon usage des médicaments selon leur forme galénique est également fait. Une liste de médicaments est établie, indiquant pour chaque molécule ou famille les recommandations et précautions d'emploi à mettre en place lors d'une prescription chez la personne âgée.

¹⁰ STOPP signifie « *Screening Tool of Older Person's Prescriptions* » (outil de dépistage des prescriptions des personnes âgées) et START signifie « *Screening Tool to Alert to Right Treatment* » (outil de dépistage pour corriger le traitement).

¹¹ Les guides « Gériamed » et « Bon usage du médicament en gériatrie » sont disponibles à l'adresse suivante <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/bon-usage-des-medicaments-en-geriatrie>

Le Guide de Bon Usage du Médicament en Gériatrie présente une liste explicite des médicaments inappropriés chez les personnes âgées de plus de 75 ans ainsi qu'une liste préférentielle par classe thérapeutique. Les raisons pour lesquelles l'utilisation de ces médicaments est déconseillée y sont mentionnées et des alternatives sont proposées. La liste préférentielle donne également des recommandations concernant l'adaptation posologique, les précautions à prendre et la modification des formes galéniques. Une dernière partie concerne les règles de bon usage des antibiotiques en EHPAD. Le guide a initialement été conçu pour prévenir la iatrogénie en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD) mais peut tout à fait être utilisé en pratique courante en médecine de ville ou en pharmacie d'officine.

Le site PIM-check est un outil d'aide à la prescription ayant pour objectif de diminuer les prescriptions inappropriées. Il a été développé par des professionnels de santé francophones afin de détecter les prescriptions médicamenteuses inappropriées (PMI). Cet outil présente 160 items relatifs à des sous-prescriptions, des sur-prescriptions, des interactions médicamenteuses, des réévaluations de traitement ou de bon usage du médicament (14).

D'autres outils permettent quant à eux de réévaluer la pertinence d'une prescription. On peut alors citer la méthode *Medication Appropriateness Index* (Cf. Annexe 4.1) et la méthode DICTIAS (Cf. Annexe 4.2).

La méthode *Medication Appropriateness Index* (MAI), ou indice de médication appropriée, est une méthode comprenant dix questions pour évaluer la pertinence d'une prescription médicamenteuse. Ces 10 questions portent sur l'indication, l'efficacité, le dosage, l'observance, les interactions médicament-médicament ou médicament/maladie, les redondances, la durée du traitement et l'existence d'une éventuelle alternative moins coûteuse. Pour chaque question, un score de 1 à 3 est attribué. Ainsi, dès lors qu'une question reçoit un score de 3, le médicament est jugé inapproprié (15).

La méthode DICTIAS propose sept questions à se poser avant d'initier un traitement chez une personne âgée ou pour réévaluer une prescription. Les sept critères concernent le diagnostic, l'indication, les contre-indications du médicament, la tolérance, les interactions, l'ajustement de dose, la sécurité/le suivi du traitement. (16)

Il est également judicieux de citer les calculateurs de charge anticholinergique, permettant de calculer les scores anticholinergiques d'une molécule ou de toute une ordonnance. Le calcul de la charge anticholinergique permet ainsi de mettre en évidence d'éventuelles prescriptions inappropriées pour la personne âgée, de prévenir les effets indésirables associés ou même de « déprescrire » après avoir évalué la pertinence de la prescription.

D'autres outils peuvent s'avérer utiles. On peut notamment citer le site opioconvert.fr qui propose de calculer les doses équivalentes lors du changement d'un opioïde à un autre (17).

Le site GPR¹² propose des outils permettant le bon usage clinique des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Le patient âgé présentant physiologiquement une diminution de la fonction rénale, cet outil se révèle très utile pour calculer les posologies adaptées à la fonction rénale et pour informer sur les bonnes pratiques.

¹² Le site GPR est accessible à l'adresse suivante <https://sitegpr.com/fr/>

II. Enquête sur données

II.1. Contexte

Les personnes âgées sont souvent plus sujettes aux douleurs que les patients plus jeunes, le vieillissement en lui-même ou les pathologies associées en étant la cause. Ces patients nécessitent une attention accrue de la part des prescripteurs et des pharmaciens, étant plus à risque de développer des événements iatrogéniques que la population jeune, compte tenu des modifications physiologiques liées à l'âge. Ces dernières peuvent entraîner des modifications de la pharmacocinétique et pharmacodynamique des médicaments. La polymédication constitue un facteur de risque supplémentaire, augmentant le risque d'interactions entre les médicaments. Ainsi, certains médicaments antalgiques nécessitent des adaptations posologiques, des recommandations particulières pour la personne âgée. L'une des missions du pharmacien d'officine est de mettre en évidence les éventuelles prescriptions médicamenteuses inappropriées ou à risque pour le patient âgé comme celles des antalgiques.

II.2. Objectifs de l'enquête

L'objectif de cette étude a été d'étudier les prescriptions d'antalgiques chez la personne âgée de 65 ans et plus, et de les mettre en regard des recommandations actuelles afin de mettre en évidence d'éventuelles prescriptions médicamenteuses inappropriées pour la personne âgée.

II.3. Matériel et méthode

II.3.1. Chronologie de l'étude

Afin de répondre à l'objectif, j'ai recruté 100 patients, âgés de 65 ans et plus. Ils ont été recrutés à la pharmacie des Bayles, à Isle, une officine de quartier en milieu péri-urbain, à proximité du CHU de Limoges. Le recueil de données a été effectué sur une période de 6 mois chez des patients ayant eu au moins une prescription d'antalgique durant la période d'observation, allant du 1^{er} novembre 2022 au 30 avril 2023. Au total, 249 prescriptions comportant au moins une molécule antalgique ont été recueillies, soit 290 molécules prescrites. La prescription d'antidépresseurs ou d'antiépileptiques dans le contexte de douleurs neuropathiques ou rebelles n'a pas été étudiée compte tenu de la difficulté à recueillir auprès du patient l'indication de ces médicaments.

II.3.2. Recueil des données

Le recueil de données a été fait à partir des dossiers pharmaceutiques des patients, une fois identifiés au comptoir lors de la délivrance d'une prescription d'antalgiques. Ainsi, ont été recueillis les dates de naissance, l'âge, le sexe et le profil physiopathologique à partir de l'historique médicamenteux du patient, en interrogeant le patient lui-même si possible ou en prenant en compte les informations connues par l'équipe officinale. Par la suite, pour chaque patient identifié, toutes les prescriptions d'antalgiques ont été répertoriées sur une période de 6 mois. Les informations suivantes ont été récupérées pour chaque prescription à partir du dossier pharmaceutique : date de la prescription, spécialité du prescripteur, molécules prescrites et leur dosage, posologie et durée de traitement. L'indication des antalgiques

prescrits n'a pu être recueillie que dans de rares cas, lorsque les patients pouvaient être interrogés.

II.3.3. Définition des critères de respect des recommandations de prescription des antalgiques chez la personne âgée

Les critères de respect des recommandations de prescription des antalgiques chez la personne âgée retenus pour chaque antalgique, ou classe d'antalgiques, ont été les suivants :

- ❖ Les AINS
 - Critère 1 : La posologie a été réduite
 - Critère 2 : Un IPP a été associé à la prescription d'AINS
- ❖ Le paracétamol
 - Critère 1 : La dose par prise est comprise entre 500 mg et 1g
 - Critère 2 : La dose journalière est $\leq 3g$
- ❖ Le néfopam
 - Critère 1 : La dose journalière est ≤ 120 mg
 - Critère 2 : La durée de traitement est courte
- ❖ Le tramadol
 - Critère 1 : La dose journalière est ≤ 100 mg
- ❖ Les associations avec l'opium
 - Critère 1 : La dose journalière de paracétamol est $\leq 3g$
 - Critère 2 : La durée de traitement est ≤ 10 jours
- ❖ Les associations avec la codéine
 - Critère 1 : La dose journalière de paracétamol est $\leq 3g$
 - Critère 2 : La dose journalière de codéine est ≤ 180 mg
- ❖ Le fentanyl
 - Critère 1 : Le patient n'est pas naïf aux opioïdes forts
 - Critère 2 : La posologie est d'un dispositif par 72h
- ❖ L'oxycodone
 - Critère 1 : Il n'y a pas plus de 4 interdoses (formes LI) par jour
- ❖ La lidocaïne par voie locale
 - Critère 1 : La posologie est d'un patch par 24h

II.4. Résultats

II.4.1. Caractéristiques de la population

On s'intéressera au sexe ratio de la population de cet échantillon, à l'âge des patients ainsi qu'aux éventuelles pathologies dont ils souffrent.

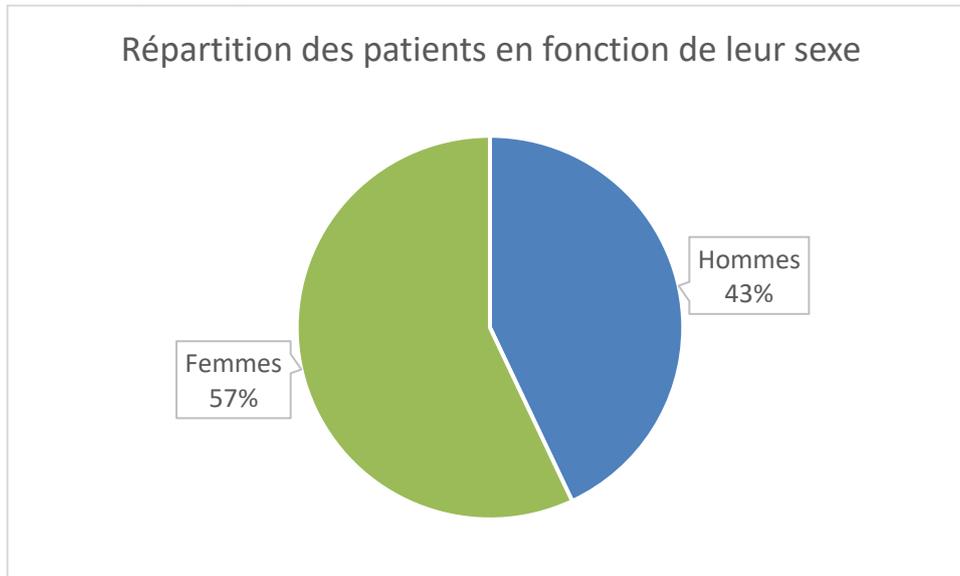


Figure 13 Diagramme circulaire représentant la répartition des patients en fonction de leur sexe

Parmi cet échantillon de 100 patients, nous avons constaté que 43 patients sont des hommes et 57 sont des femmes.

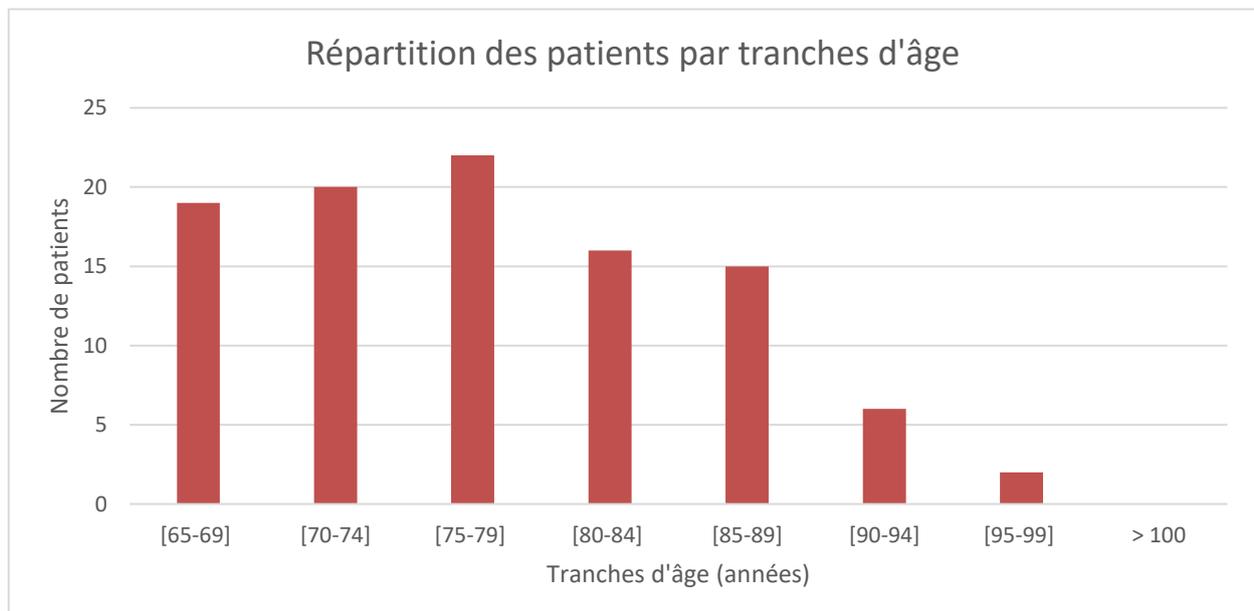


Figure 14 Diagramme représentant la répartition des patients selon leur tranche d'âge

Comme expliqué précédemment, tous les sujets inclus dans l'étude avaient 65 ans ou plus. Le plus jeune patient avait 65 ans contre 97 ans pour le patient le plus âgé. La moyenne d'âge

de l'échantillon était de 77,41 ans. Le graphique ci-dessus (cf. Figure 14) représente la répartition des patients en fonction de leur tranche d'âge. Ainsi, nous avons constaté que les patients ayant entre 75 et 79 ans étaient les plus représentés ici avec un pourcentage de 22%. Les autres tranches d'âge les plus représentées étaient celles de 70 à 74 ans (20%) et de 65 à 69 ans (19%).

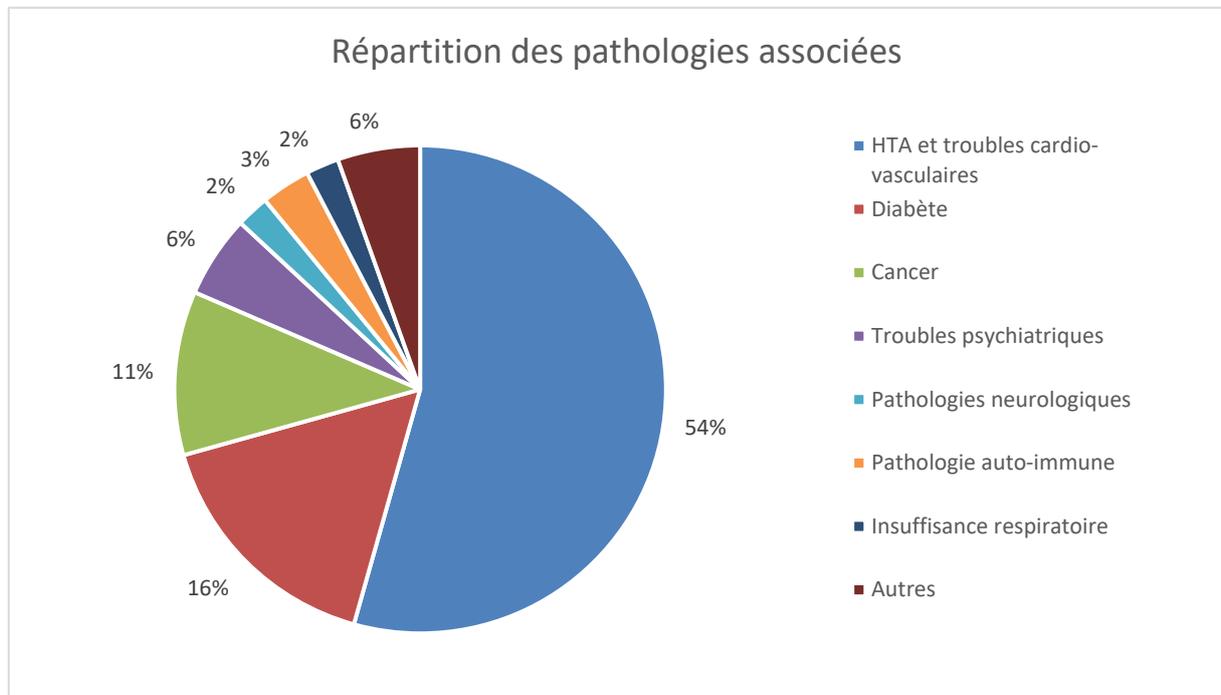


Figure 15 Diagramme représentant les pathologies identifiées chez les patients de l'échantillon

En nous intéressant aux profils physio-pathologiques de ces patients nous avons constaté qu'au moins 76% d'entre eux présentaient une pathologie associée. Parmi ces 76%, au moins 25% sont polyopathologiques, c'est-à-dire qu'ils présentent au moins deux pathologies ou comorbidités identifiées. Le diagramme de la Figure 15 représente les différentes pathologies identifiées chez les patients de l'échantillon. Par soucis de facilité pour analyser les résultats, les pathologies ont été regroupées en catégories.

Ainsi, la catégorie la plus représentée était « HTA et troubles cardiovasculaires », concernant 54% des patients. Cette catégorie comprend notamment l'hypertension artérielle (HTA), les troubles du rythme, l'hypercholestérolémie et l'insuffisance cardiaque.

La seconde catégorie inclut uniquement le diabète de type II, dont souffraient 16% des patients.

On constate également que 11% des patients étaient atteints d'un cancer, notamment des cancers du sein ou de la prostate, des cancers digestifs et des leucémies.

Les troubles psychiatriques, concernant 6% des patients, comprenaient notamment les troubles anxio-dépressifs, les troubles du sommeil et les troubles du comportement.

La polyarthrite rhumatoïde était l'unique pathologie auto-immune recensée dans cette population, représentant 3% des patients.

Les pathologies neurologiques, dont souffraient 2% des patients, désignent les pathologies telles que la maladie de Parkinson ou l'épilepsie.

Nous pouvons également noter que 2% des patients souffraient d'insuffisance respiratoire, notamment à cause d'un emphysème ou d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Enfin, la catégorie « autres » comprend diverses pathologies ou comorbidités, peu représentées dans cette population. On peut notamment citer l'alcoolodépendance, la dénutrition, l'obésité, un antécédant de zona...

II.4.2. Caractéristiques des prescripteurs

Le diagramme de la Figure 16 présente un aperçu des spécialités des prescripteurs ayant rédigé les ordonnances des patients inclus.

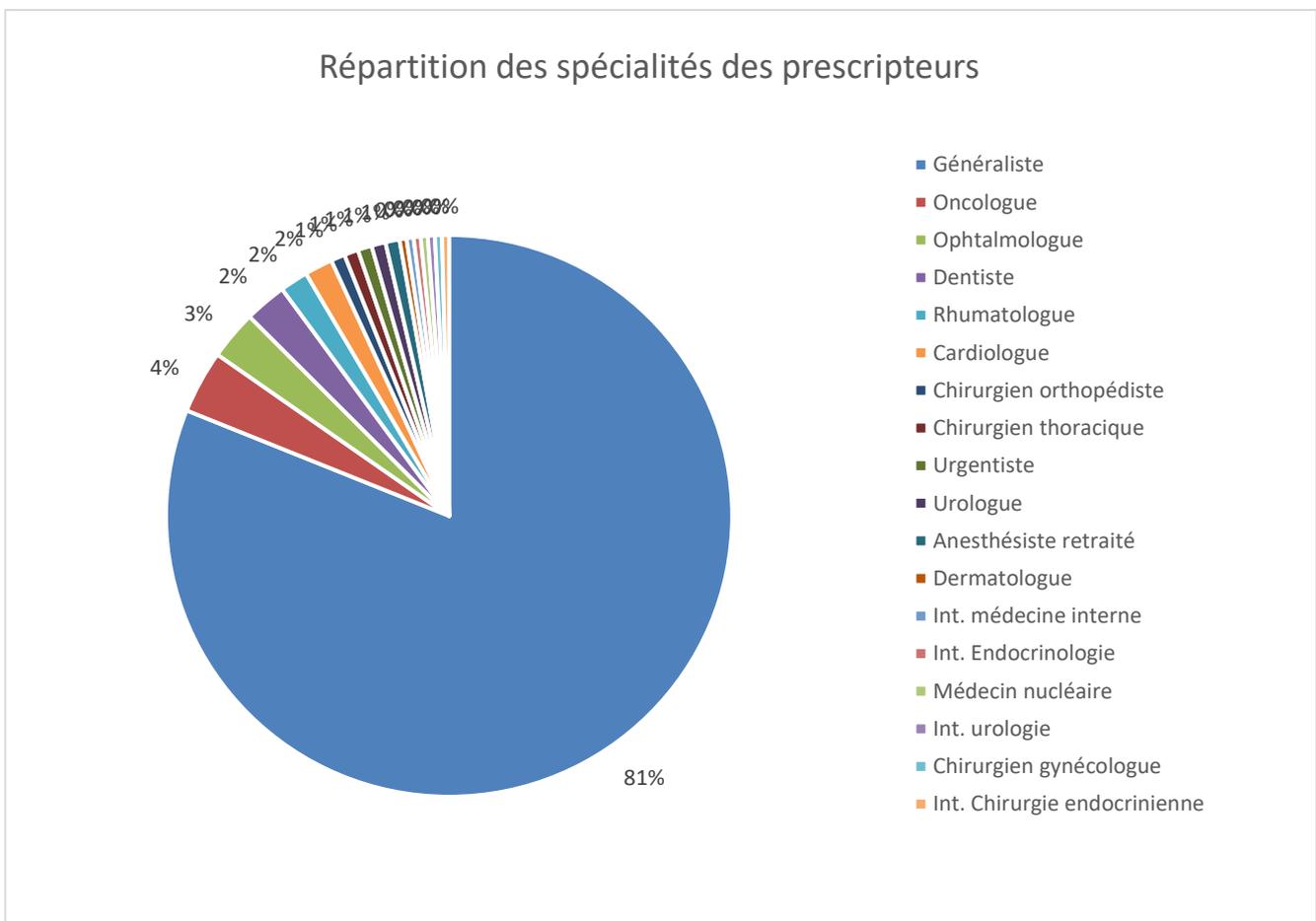


Figure 16 Diagramme représentant la répartition des spécialités des prescripteurs

Dans cet échantillon nous avons retrouvé 18 spécialités différentes de prescripteurs. La spécialité la plus représentée était la médecine générale, 81% des prescriptions d'antalgiques recueillies ont été faites par un médecin généraliste. Les autres spécialités identifiées sont, entre autres, l'oncologie, l'ophtalmologie, la rhumatologie, etc... Ces spécialités ne représentaient cependant qu'une minorité des prescriptions.

II.4.3. Antalgiques prescrits

Dans cette partie ont été détaillées les caractéristiques des prescriptions recueillies. Ainsi, pour chaque antalgique, les recommandations de prescription chez la personne âgée ont été mises en regard des prescriptions réelles. L'objectif de cette analyse était d'identifier d'éventuelles prescriptions inappropriées chez la personne âgée.

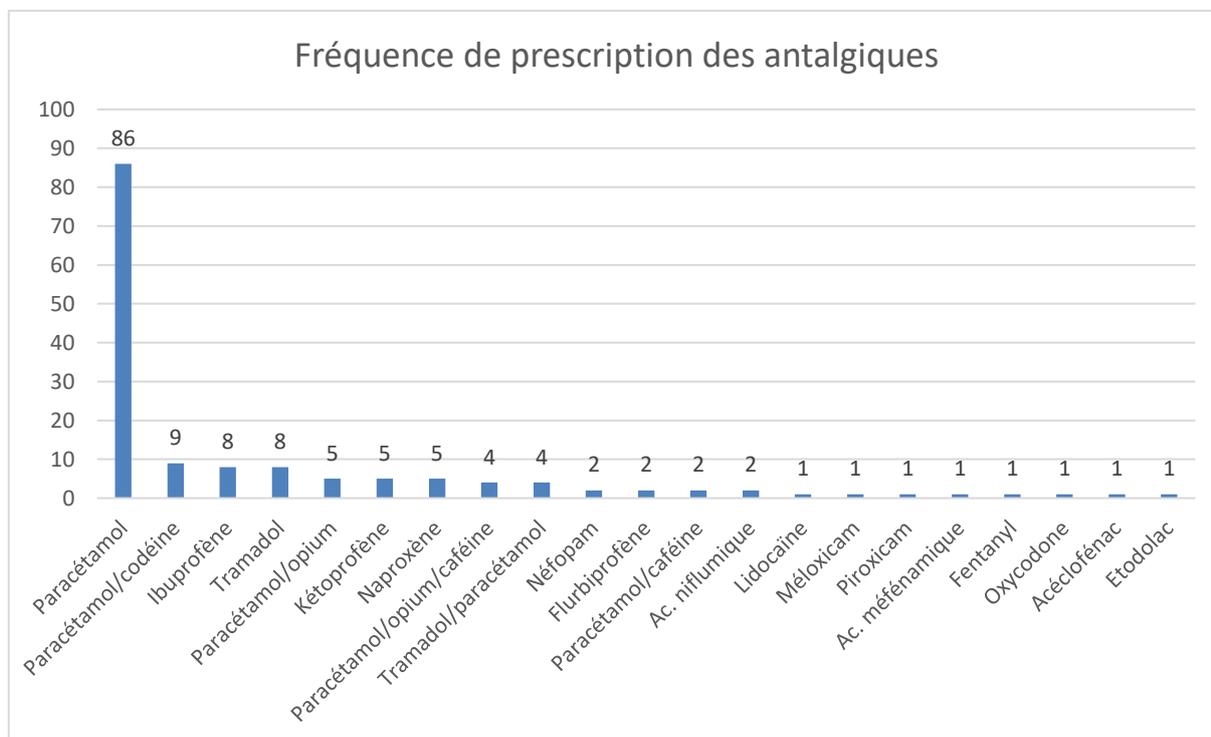


Figure 17 Diagramme représentant la fréquence de prescription des antalgiques

Le graphique de la Figure 17 représente la fréquence de prescription des antalgiques prescrits aux patients de cet échantillon. La molécule la plus prescrite était le paracétamol, 86% des patients ont reçu au moins une prescription de paracétamol au cours de la période de recueil de données. Les antalgiques de palier I, comprenant les AINS, le paracétamol et le néfopam étaient majoritaires, suivis par les antalgiques de palier II et les antalgiques de palier III, peu prescrits.

Les anti-inflammatoires restent une classe régulièrement prescrite. Dans cet échantillon, 27 patients ont eu au moins une prescription d'AINS durant les six mois d'observation. On compte 10 molécules différentes parmi ces prescriptions d'AINS, qui sont : l'ibuprofène (SPIFEN[®], ADVILMED[®]), le kétoprofène (PROFENID[®], BI-PROFENID[®]), le naproxène (APRANAX[®]), le flurbiprofène (CEBUTID[®]), l'acide niflumique (NIFLURIL[®]), le méloxicam (MOBIC[®]), le piroxicam (BREXIN[®], FELDENE[®]), l'acide méfénamique (PONSTYL[®]), l'acéclofénac (CARTREX[®]) et l'étodolac (LODINE[®]). On a dénombré au total 41 prescriptions d'AINS, majoritairement rédigées par des médecins généralistes.

Le paracétamol est l'antalgique le plus prescrit. En effet, 86 patients ont reçu au moins une prescription de paracétamol au cours de la période de recueil des données, avec 2 patients qui avaient reçu une prescription de paracétamol associé à de la caféine. Au total, on a

dénombré 181 prescriptions de paracétamol. Le paracétamol seul, ou en association, a en grande majorité été prescrit par des médecins généralistes.

Le néfopam était assez peu représenté. Deux patients avaient reçu chacun une prescription de néfopam. L'une de ces prescriptions émanait d'un médecin généraliste tandis que l'autre émanait d'un chirurgien orthopédique.

Le tramadol seul a été prescrit à 8 patients au cours de la période donnée. Il a également été prescrit en association avec le paracétamol à 4 patients. Les prescriptions de tramadol seul sont majoritaires, avec 16 prescriptions, par rapport au tramadol/paracétamol, prescrit 11 fois. Au total, on dénombre 27 prescriptions de tramadol, émanant majoritairement de médecins généralistes.

Les médicaments à base d'opium comprenaient les associations paracétamol/opium (IZALGI®) et paracétamol/opium/caféine (LAMALINE®). Parmi cet échantillon, 5 patients ont eu au moins une prescription de paracétamol/opium et 4 patients ont eu au moins une prescription de paracétamol/opium/caféine. On dénombre au total 13 prescriptions, toute spécialité confondue, dont 8 prescriptions d'IZALGI® et 5 prescriptions de LAMALINE®. Ces prescriptions ont majoritairement été rédigées par des médecins généralistes.

La codéine, en association avec le paracétamol, a été prescrite à 9 patients au cours de la période de recueil de données, représentant 15 prescriptions de paracétamol/codéine au total. Parmi elles, 12 prescriptions émanent d'un médecin généraliste tandis que les autres ont été rédigées par un oncologue, un rhumatologue et un interne de médecine interne. Le plus faible dosage, soit 500 mg/30 mg paracétamol/codéine, était le plus prescrit par rapport au dosage 600 mg/50 mg paracétamol/codéine.

Les antalgiques de palier III, peu prescrits dans cet échantillon, étaient représentés par le fentanyl en dispositif transdermique et l'oxycodone, sous formes à libération immédiate et libération modifiée. Le fentanyl sous forme de patch transdermique à la dose de 50 µg/72h n'a été prescrit qu'à un patient, à 4 reprises au cours des six mois d'observation. La majorité des prescriptions ont été rédigées par un oncologue.

Quant à l'oxycodone, elle n'a été prescrite qu'à un seul patient de cet échantillon. Celui-ci a reçu au total 6 prescriptions d'oxycodone, toutes rédigées par un médecin généraliste. Pour chaque ordonnance plusieurs dosages ont été prescrits : 10 mg LI, 15 mg LP et 20 mg LP.

Seul représentant des antalgiques locaux dans cet échantillon, la spécialité VERSATIS®, à base de lidocaïne, a été prescrite une fois, à un seul patient ayant un antécédent de zona. La prescription a été rédigée par un médecin généraliste.

II.4.4. Respect des recommandations de prescription des antalgiques pour la personne âgée

Tableau 11 Tableau de synthèse des prescriptions répondant aux critères de respect des recommandations

Antalgiques	Nombre de prescriptions répondant aux critères de respect	Pourcentages de prescriptions ayant respecté tous les critères de recommandation
--------------------	--	---

AINS	Critère 1		Critère 2		Critères 1 + 2
	Oui	Non	Oui	Non	
	8	33	22	19	9,8%
Paracétamol	Critère 1		Critère 2		Critères 1 + 2
	Oui	Non	Oui	Non	
	181	0	160	21	88,4%
Néfopam	Critère 1		Critère 2		Critères 1 + 2
	Oui	Non	Oui	Non	
	2	0	2	0	100%
Tramadol	Critère 1				Critère 1
	Oui		Non		
	8		19		29,6%
Associations avec l'opium	Critère 1		Critère 2		Critères 1 + 2
	Oui	Non	Oui	Non	
	13	0	0	13	0%
Associations avec la codéine	Critère 1		Critère 2		Critères 1 + 2
	Oui	Non	Oui	Non	
	15	0	13	2	86,7%
Fentanyl	Critère 1		Critère 2		Critères 1 + 2
	Oui	Non	Oui	Non	
	4	0	4	0	100%
Oxycodone	Critère 1				Critère 1
	Oui		Non		
	6		0		100%
Lidocaïne par voie locale	Critère 1				Critère 1
	Oui		Non		
	1		0		100%

Parmi les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), 19,5% des prescriptions répondent au critère 1 tandis que 53,7% répondent au critère 2. Au total, 9,8% des AINS prescrits répondent à la fois au critère 1 et au critère 2 définis précédemment, soit 4 prescriptions sur 41.

Parmi les 181 prescriptions de paracétamol, seul ou en association à la caféine, la totalité des prescriptions répondait au critère 1, tandis que 21 ne répondaient pas au critère 2, représentant 11,6%. Au total, 160 prescriptions répondent aux deux critères réunis, soit 88,4% des prescriptions de paracétamol.

Les deux prescriptions de néfopam recueillies suivaient les recommandations, réunissant l'un et l'autre des critères définis précédemment, donc 100% des prescriptions respectaient les recommandations de prescription chez la personne âgée.

Parmi les 27 prescriptions de tramadol ou tramadol/paracétamol recueillies, 8 étaient en accord avec les recommandations, soit 29,6% des prescriptions. Les 19 autres prescriptions ne répondaient pas au critère retenu.

La totalité des prescriptions de spécialité à base d'opium était en accord avec le critère 1. En revanche, aucune des 13 prescriptions ne répondait au critère 2. Le pourcentage total de prescriptions en accord avec les critères de recommandations était donc nul.

Parmi les prescriptions de paracétamol/codéine recueillies, 13 étaient en accord avec la totalité des critères retenus, représentant 86,7% des prescriptions. Quinze prescriptions, soit la totalité des prescriptions, étaient en accord avec le critère 1, tandis que 2 prescriptions ne répondaient pas au critère 2.

Quatre prescriptions de fentanyl, soit 100% des prescriptions, répondaient à la fois au critère 1 et au critère 2.

Il n'y avait pas plus de 4 interdoses pour les 6 prescriptions de l'oxycodone. Ainsi, toutes les prescriptions respectaient les recommandations définies pour cet antalgique, soit 100% des prescriptions.

L'unique prescription de lidocaïne respectait les recommandations. Elle répondait au critère 1.

Le graphique présenté Figure 18 ci-dessous synthétise les résultats obtenus précédemment concernant le respect des recommandations de prescription chez la personne âgée. On peut ainsi constater que sur les 9 antalgiques prescrits, 4 sont systématiquement prescrits selon les recommandations (néfopam, fentanyl, oxycodone, lidocaïne), 2 sont majoritairement prescrits selon les recommandations (paracétamol, associations avec de la codéine), 2 sont minoritairement prescrits selon les recommandations (AINS, tramadol) et un antalgique n'est pas prescrit selon les recommandations (associations à base d'opium).

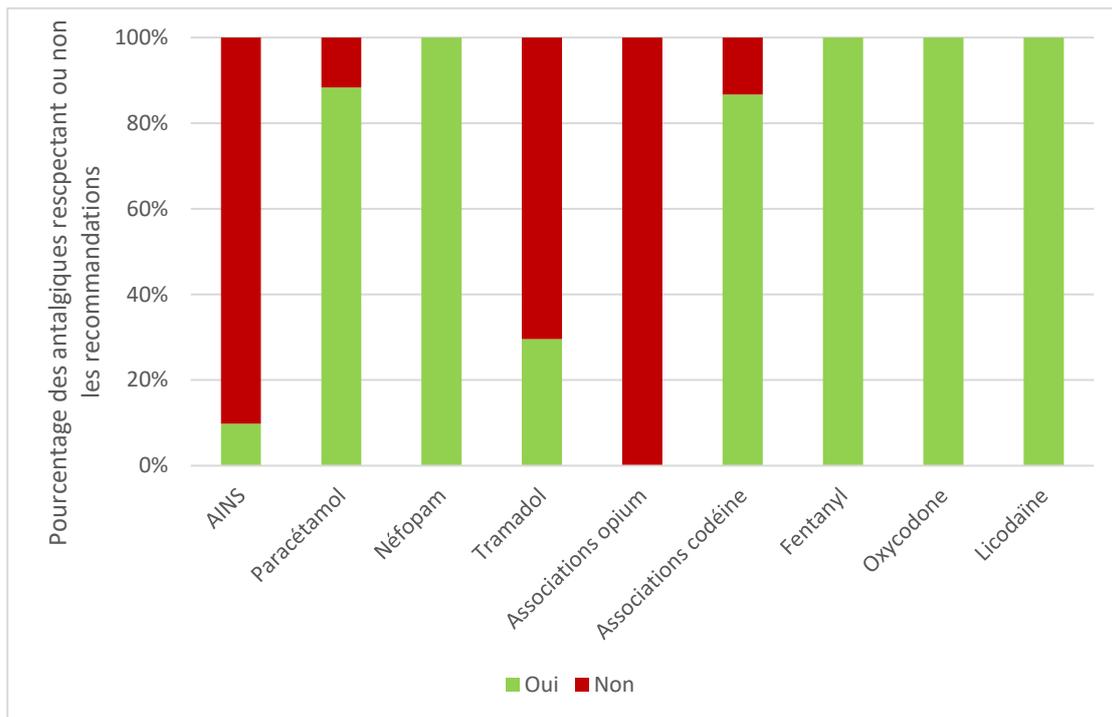


Figure 18 Graphique représentant la proportion de prescriptions respectant les recommandations pour chaque molécule

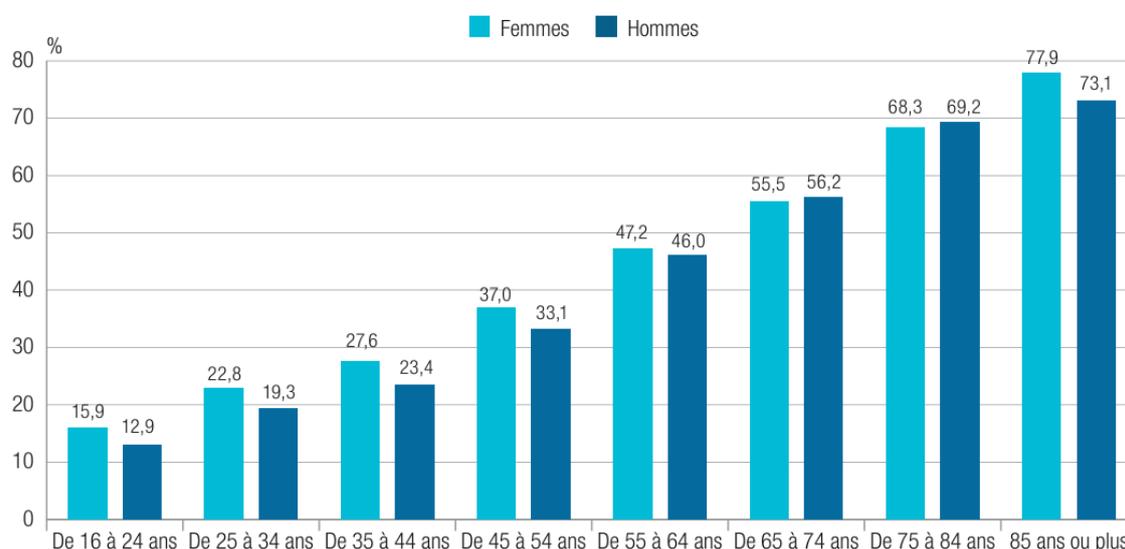
III. Discussion autour des résultats

L'objectif de cette étude était d'étudier les prescriptions d'antalgiques chez la personne âgée de 65 ans et plus, et de les mettre en regard des recommandations actuelles pour la prise en charge de la douleur chez la personne âgée afin de mettre en évidence d'éventuelles prescriptions médicamenteuses inappropriées chez la personne âgée. Les résultats obtenus ont montré que 68,3% des prescriptions d'antalgiques répondaient positivement aux critères de respect des recommandations de prescriptions des antalgiques pour la personne âgée selon la littérature, soit 198/290 des antalgiques prescrits.

Dans cet échantillon, la proportion de femmes (57%) était plus importante que la proportion d'hommes (43%). Les données recueillies par l'INSEE, datant de 2020, recensent 7 725 335 femmes âgées de 65 ans et plus, contre 5 836 095 hommes au-delà de 65 ans (18) dans la population française. Les résultats obtenus avec cet échantillon sont donc en adéquation avec les repères nationaux.

De plus, de nombreuses études établissent également que la prévalence de la douleur est plus importante chez les femmes que chez les hommes (19) (20). Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer cela, notamment un seuil de perception de la douleur plus bas chez la femme, engendrant une perception plus précoce du signal douloureux. De plus, les femmes sembleraient plus enclines à exprimer leur douleur qu'un homme, qui tendra à minimiser la douleur.

Répartition des personnes déclarant une « maladie chronique » selon le sexe et l'âge, en 2014 (en %)



* Libellé de la question : « Avez-vous une maladie ou un problème de santé qui soit chronique ou de caractère durable ? »

Champ • France métropolitaine, population vivant en ménage ordinaire, âgée de 16 ans ou plus.

Source • Enquête statistique sur les ressources et les conditions de vie SRCV-SILC (Eurostat 2014).

Figure 19 Graphique représentant la répartition des personnes déclarant une "maladie chronique" issu du rapport de 2017 sur l'état de santé de la population en France (18)

La Figure 19 représente la répartition des personnes déclarant une « maladie chronique » selon l'âge et le sexe, en 2014. Ce graphique est issu d'un rapport datant de 2017 illustrant l'état de santé de la population française. On peut notamment constater qu'à partir de 65 ans,

plus de la moitié de la population, quel que soit le sexe, déclare avoir une maladie ou un problème de santé qui soit chronique ou de caractère durable (21). Ces données concordent avec les résultats obtenus avec l'échantillon étudié, qui indiquent que 76% des patients inclus sont atteints d'une pathologie chronique.

Les 15 classes ATC niveau 3 concernant le plus de bénéficiaires avec l'indicateur cumulatif, avec et sans prise en compte des associations

Indicateur cumulatif AVEC prise en compte des associations			Indicateur cumulatif SANS prise en compte des associations		
Code ATC	Classe thérapeutique (ATC niveau 3)	% de bénéf. (N: 43619)	Code ATC	Classe thérapeutique (ATC niveau 3)	% de bénéf. (N: 43619)
N02	Analgésiques	78,5	N02	Analgésiques	78,5
C09	Médicaments agissant sur le système renine-angiotensine	55,6	C09	Médicaments agissant sur le système renine-angiotensine	55,6
A02	Médicaments des troubles de l'acidité	53,4	A02	Médicaments des troubles de l'acidité	53
B01	Antithrombotiques	53,4	B01	Antithrombotiques	52,8
J01	Antibactériens à usage systémique	49,8	J01	Antibactériens à usage systémique	49,7
C03	Diurétiques	48,8	C10	Agents modifiant les lipides	48,8
C10	Agents modifiant les lipides	48,8	N05	Psycholeptiques	43
A11	Vitamines	46,9	S01	Médicaments ophtalmologiques	39,9
N05	Psycholeptiques	43	A11	Vitamines	38,6
S01	Médicaments ophtalmologiques	39,9	C07	Bétabloquants	35,7
C07	Bétabloquants	35,7	M01	Anti-inflammatoires et antirhumatismaux	31,8
M01	Anti-inflammatoires et antirhumatismaux	31,8	C03	Diurétiques	30,5
C08	Inhibiteurs calciques	31,1	M02	Topiques pour douleurs articulaires ou musculaires	30,1
M02	Topiques pour douleurs articulaires ou musculaires	30,1	A06	Laxatifs	29,6
A06	Laxatifs	29,6	C08	Inhibiteurs calciques	26,1

ATC : Anatomique thérapeutique et chimique (classification).

Les 15 classes ATC niveau 3 concernant le plus de bénéficiaires avec l'indicateur continu, avec et sans prise en compte des associations et conditionnements trimestriels

Indicateur continu AVEC prise en compte des associations			Indicateur continu SANS prise en compte des associations		
Code ATC	Classe thérapeutique (ATC niveau 3)	% de bénéf. (N: 43619)	Code ATC	Classe thérapeutique (ATC niveau 3)	% de bénéf. (N: 43619)
N02	Analgésiques	56,6	N02	Analgésiques	55,4
C09	Médicaments agissant sur le système renine-angiotensine	53,8	C09	Médicaments agissant sur le système renine-angiotensine	53
B01	Antithrombotiques	48,7	B01	Antithrombotiques	48,2
C10	Agents modifiant les lipides	46,6	C10	Agents modifiant les lipides	45,2
C03	Diurétiques	45,7	A02	Médicaments des troubles de l'acidité	36,5
A02	Médicaments des troubles de l'acidité	36,7	C07	Bétabloquants	33,7
C07	Bétabloquants	34	N05	Psycholeptiques	33
N05	Psycholeptiques	33	C03	Diurétiques	26,8
A11	Vitamines	30,4	C08	Inhibiteurs calciques	23,1
C08	Inhibiteurs calciques	28,7	S01	Médicaments ophtalmologiques	22
S01	Médicaments ophtalmologiques	22	A11	Vitamines	20,9
N06	Psychoanaleptiques	19,2	N06	Psychoanaleptiques	19,2
A12	Suppléments minéraux	17,4	A12	Suppléments minéraux	17,3
C01	Médicaments en cardiologie	17	C01	Médicaments en cardiologie	17
A10	Médicaments du diabète	16,9	A10	Médicaments du diabète	16,8

Figure 20 Classes ATC de médicaments concernant le plus de bénéficiaires (18)

Les pathologies cardio-vasculaires sont les plus représentées dans cet échantillon, représentant 54% des pathologies associées. La Figure 20 présente des tableaux indiquant les quinze classes ATC (classification anatomique, thérapeutique et chimique) concernant le plus de bénéficiaires avec l'indicateur cumulatif¹³ ou l'indicateur continu¹⁴, avec et sans prise en compte des associations. Parmi ces quinze classes, 6 (voire 7) classes appartiennent à la sphère cardio-vasculaire. Les pathologies cardio-vasculaires semblent donc concerner une majorité des patients, en corrélation avec les résultats de notre étude (54%).

La proportion d'hommes et de femmes, la proportion de patients atteints d'une pathologie chronique mais également la proportion des pathologies, sont en adéquation avec les données

¹³ L'indicateur cumulatif prend en compte l'ensemble des médicaments administrés sur une période donnée, le plus souvent un trimestre, ou une moyenne annuelle des trimestres. Il s'agit ici de la moyenne sur l'année du nombre de classes ATC5 différentes remboursées par trimestre.

¹⁴ L'indicateur continu prend en compte les médicaments pris de façon prolongée et régulière. Il s'agit ici du nombre de classes ATC5 différentes délivrées au moins trois fois dans l'année.

de la littérature. Ainsi, notre échantillon semble être une bonne représentation de la population de patients âgés de 65 ans et plus sous prescription d'antalgiques.

III.1. Caractéristiques des prescripteurs

Les résultats obtenus montrent que ce sont des médecins généralistes qui ont le plus prescrit d'antalgiques, largement majoritaires face aux médecins spécialistes.

Bien que le nombre de médecins généralistes exerçant sur le territoire français n'ait cessé de diminuer ces dernières années, le médecin généraliste reste un médecin de proximité, plus accessible qu'un spécialiste. Dans un contexte douloureux, le patient sera pris en charge plus rapidement par son médecin traitant, qui a également la possibilité d'exercer un suivi régulier de la douleur et de son traitement. Ces hypothèses permettent donc d'expliquer que les prescriptions de médecins généralistes soient prédominantes.

III.2. Antalgiques prescrits

Parmi les antalgiques dont les recommandations de prescription ne sont que peu respectées, il y a les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ceux-ci ne sont pas recommandés chez la personne âgée mais restent néanmoins intéressants dans un contexte inflammatoire, notamment dans l'arthrose, pathologie dont la fréquence augmente avec l'âge. Quoiqu'il en soit, leur prescription doit être limitée chez la personne âgée et conditionnée par l'absence d'insuffisance rénale. Lors de la délivrance à l'officine, l'état de la fonction rénale ne peut être apprécié que si le patient présente les résultats d'une biologie récente, or cela n'arrive que très rarement, pour ainsi dire jamais. De plus, peu de patients semblent au fait de l'état de leur fonction rénale. En plus du risque de toxicité rénale, le risque de toxicité digestive est très important chez la personne âgée et il est recommandé d'associer un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à la prescription d'AINS. Les résultats obtenus montrent que très peu de prescripteurs ont réduit les posologies et que seulement la moitié des prescriptions incluent un IPP. Ce manquement aux recommandations peut s'expliquer par plusieurs hypothèses. D'une part cela peut s'expliquer par une méconnaissance des recommandations actuelles de prescriptions des AINS chez la personne âgée. De l'autre, les posologies élevées peuvent se justifier par des douleurs intenses nécessitant d'augmenter les doses, en présence d'une fonction rénale normale. Malgré un manque d'informations permettant de sécuriser la délivrance des AINS, le pharmacien doit rester vigilant en questionnant le patient sur son état de santé, en s'interrogeant sur la pertinence de la posologie, en vérifiant la présence d'un IPP sur la prescription et en assurant un bon conseil. Il doit notamment être rappelé au patient qu'il est préférable de prendre un AINS lors d'un repas et qu'il ne doit pas être associé à d'autres anti-inflammatoires. A l'avenir, l'accès aux résultats biologiques par le pharmacien pourrait sécuriser la délivrance de nombreux médicaments, notamment les anti-inflammatoires chez la personne âgée.

Le paracétamol est probablement l'antalgique le plus prescrit, notamment dans la population âgée, ce qu'illustrent les résultats de cette étude. 88,3% des prescriptions recueillies respectent les recommandations de prescription chez la personne âgée tandis que 11,7% des prescriptions ne répondent pas aux critères de respect des recommandations, indiquant une dose journalière de paracétamol supérieure à la dose recommandée de 3g. Le non-respect de ces recommandations pourrait s'expliquer par une méconnaissance des recommandations de prescription chez le patient âgé par les prescripteurs ou par une faible efficacité aux doses recommandées. On remarque également un fort attachement du patient vis-à-vis du

paracétamol, qui est très fréquemment prescrit en systématique et de manière continue, parfois à la demande du patient. D'autres critères importants sont à prendre en compte dans la prescription de paracétamol, tels que le poids du patient et l'état de sa fonction hépatique. En effet, une délivrance sécurisée de paracétamol implique pour le pharmacien de connaître le poids du patient afin de déterminer le bon dosage et de limiter le risque de toxicité hépatique. L'appréciation de la fonction hépatique reste cependant impossible à l'officine en l'absence de résultats biologiques.

Le néfopam, antalgique non morphinique de palier I, est majoritairement utilisé dans un contexte post-opératoire. Il n'est cependant pas cité dans les recommandations de prise en charge de la douleur aiguë de la personne âgée en raison de ses effets anticholinergiques et tachycardisant. Les résultats montrent qu'il a été très peu prescrit et que les prescriptions recueillies suivaient les recommandations de posologie et de durée de traitement. Les prescripteurs semblent donc sensibles aux recommandations concernant la prescription de néfopam chez la personne âgée. Ces recommandations incluent également la surveillance des effets indésirables anticholinergiques, qui doit être mise en place par tous les professionnels de santé entourant le patient.

Le tramadol est majoritairement prescrit de manière inappropriée chez la personne âgée. Pour rappel, sa prescription n'est pas recommandée chez la personne âgée en raison de ses nombreuses interactions et de ses effets indésirables. Le cas échéant, la dose journalière doit être réduite avec une durée de prescription définie. De plus, l'association du tramadol au paracétamol devrait être privilégiée afin de réduire les doses de tramadol. On constate ici que les doses journalières de tramadol sont nettement supérieures aux doses recommandées chez la personne âgée, par méconnaissance des recommandations ou par volonté d'augmenter des doses qui s'avèrent inefficaces lorsqu'elles sont inférieures. Il est donc demandé au pharmacien d'être vigilant concernant les doses maximales de tramadol prescrites et de contacter le prescripteur en cas de doute. Une surveillance des effets indésirables doit être mise en place à l'officine, ainsi qu'une surveillance des signes de pharmacodépendance.

Concernant les associations avec l'opium, aucune prescription ne respectait les recommandations en raison d'une durée de traitement trop longue. En effet, ces spécialités sont régulièrement prescrites de façon systématique sur le long terme, malgré les risques associés de constipation ou d'hépatotoxicité. Le pharmacien doit donc vérifier les doses prescrites, alerter sur la présence de paracétamol, et mettre en place une surveillance de la tolérance des effets indésirables avec le patient. Il est également indispensable de s'assurer que le patient interrompe tout traitement par paracétamol au long cours afin de diminuer les risques de surdosage.

La codéine, comme il a été dit précédemment, peut être associée au paracétamol ou à l'ibuprofène. Dans cet échantillon, seules des associations paracétamol/codéine ont été prescrites, respectant ainsi l'éviction des AINS recommandée chez la personne âgée. On note globalement un bon respect des recommandations. Cependant, certaines prescriptions ne respectent pas la dose maximale journalière de codéine recommandée chez la personne âgée, étant inférieure à celle recommandée pour un adulte plus jeune. Le pharmacien doit donc être vigilant vis-à-vis de ce point et ne doit pas hésiter à contacter le prescripteur afin de discuter d'une éventuelle modification posologique.

Toutes les prescriptions de fentanyl et d'oxycodone étaient en accord avec les critères de respect des recommandations. Ces résultats traduisent un bon respect des recommandations

de prescription des opioïdes forts, et plus particulièrement du fentanyl et de l'oxycodone, chez la personne âgée. Au comptoir, le pharmacien doit s'assurer de la bonne compréhension du patient concernant la pose du dispositif transdermique de fentanyl afin d'éviter tout risque de surdosage. De plus, le patient doit être averti des effets indésirables liés à la prise d'opioïdes forts et une surveillance des effets indésirables doit être mise en place afin de vérifier la bonne tolérance du patient.

La prescription de lidocaïne sous forme d'emplâtre médicamenteux (VERSATIS®) respectait les recommandations de prescription chez la personne âgée. Il est tout de même important que le pharmacien rappelle au patient que le dispositif ne doit être laissé en place que 12 heures par jour.

Pour conclure, on peut affirmer que de façon globale les recommandations de prescription des antalgiques chez la personne âgée étaient respectées. Cependant, on remarque de nombreuses disparités selon les molécules ou classes prescrites, certaines étant encore trop prescrites malgré une utilisation déconseillée selon les recommandations, ou prescrites sans prendre en compte les modifications physio-pathologiques du patient âgé.

Conclusion

La personne âgée est un patient particulier, plus sensible aux effets des médicaments, dont la physio-pathologie et la prédisposition à la polymédication rendent la prescription médicamenteuse plus compliquée. En plus des pathologies courantes chez la personne âgée, la douleur semble toucher particulièrement cette population, souvent en lien avec le vieillissement et les pathologies associées. La douleur a des répercussions importantes sur le quotidien, notamment sur le plan physique et le plan psychologique, altérant considérablement l'autonomie et la qualité de vie des patients. La douleur, souvent banalisée par le patient âgé, doit pourtant être prise en charge afin d'éviter une détérioration de l'état de santé du patient. Les recommandations qui ont été présentées devraient être respectées par tout prescripteur afin de sécuriser l'emploi des antalgiques chez la personne âgée, notamment l'éviction des médicaments inappropriés tels que les AINS et les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques. Les durées de traitement et l'adaptation posologique sont également des paramètres déterminants dans la mise en place d'un traitement, au même titre que la surveillance de la fonction rénale, entre autres. L'étude menée a démontré un bon respect global des recommandations de prescription des antalgiques chez la personne âgée. Néanmoins, on remarque une sur-utilisation du paracétamol, prescrit trop souvent sur le long terme pour une efficacité relative selon les patients. De plus, les posologies et durées de traitement des autres antalgiques sont parfois inadaptées au sujet âgé. Ces manquements aux recommandations traduisent-ils un manque de vigilance de la part des prescripteurs ou montrent-ils les difficultés à traiter la douleur chez les personnes âgées avec l'arsenal médicamenteux et les recommandations actuels ? Quoiqu'il en soit, la prescription chez le patient âgé nécessite une surveillance accrue de la part des professionnels de santé et paramédicaux entourant le patient. La place du pharmacien d'officine prend tout son sens au sein de la chaîne de soin, d'une part en identifiant les incohérences et les prescriptions inappropriées mais également en effectuant un suivi du patient. Le pharmacien a un rôle de veille et de conseil, alertant ainsi le médecin si besoin. La place du pharmacien est renforcée avec la possibilité d'effectuer des bilans partagés de médication, s'adressant aux patients âgés de 65 ans et plus polymédiqués. Il s'agit d'un « processus continu fondamental dans la lutte contre la iatrogénie en coordination avec le médecin traitant pour évaluer l'observance et la tolérance du traitement, identifier les interactions médicamenteuses et vérifier les conditions de prise et le bon usage des médicaments » (22). Le pharmacien d'officine affirme progressivement son rôle de professionnel de santé de proximité, accessible sans rendez-vous, permettant au patient un suivi et une écoute, en coopération avec les autres professionnels de santé.

Références bibliographiques

1. World Health Organization. Integrated care for older people [Internet]. 2017. (Guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity). Disponible sur: apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258981/9789241550109-eng.pdf;jsessionid=A380A48483C92AAFE73FADDB4185F6E6?sequence=1
2. Vieillesse et santé [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
3. Collège National des Enseignants de Gériatrie. Gériatrie. N°5. Elsevier Masson; 2021.
4. Boîte à outils PA OMEDIT [Internet]. OMEDIT. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/boite-a-outils/personnes-agees/>
5. IASP Announces Revised Definition of Pain [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>
6. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Fiche bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3372966/fr/fiche-bon-usage-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp
7. Collège des Enseignants de Médecine de la Douleur, Collège National des Enseignants pour la Formation Universitaire en Soins Palliatifs. Douleur, Soins palliatifs et accompagnement. N°5. MED-LINE; 2021.
8. ANSM [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Dossier thématique - Cannabis à usage médical. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>
9. Neurochirurgien Marseille Aix-en-Provence [Internet]. 2016 [cité 21 mars 2024]. La stimulation magnétique transcrânienne (rTMS). Disponible sur: <http://www.chirurgiedeladouleur.fr/interventions/rtms/>
10. Neurochirurgien Marseille Aix-en-Provence [Internet]. 2019 [cité 21 mars 2024]. Stimulation médullaire. Disponible sur: <http://www.chirurgiedeladouleur.fr/stim-médullaire/>
11. Charmes JP, Laroche ML, Bouthier F, Merle L. Intérêt d'une liste de médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie adaptée à la pratique médicale française. *Rev Médecine Interne*. 2008;29:S68.
12. Nicoteri JAL. Practical Use of the American Geriatric Society Beers Criteria® 2019 Update. *J Nurse Pract*. 2021;17(7):789-94.
13. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 2015;15(90):323-36.
14. PIM-Check - Potentially Inappropriate Medication - Patients in the Internal Medicine Unit [Internet]. [cité 25 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.pimcheck.org/index.php>
15. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1045-51.

16. Garré G, Cloître-Feillet F, Bultey E, Bigot C, Minier D, Badsı M, et al. Mise en place d'une méthode de revue de pertinence des prescriptions médicamenteuses chez le sujet âgé. *Pharm Clin.* 2022;57(2):156-64.
17. OPIOConvert [Internet]. [cité 25 mars 2024]. Disponible sur: <https://opioconvert.fr/>
18. POP1A - Population par sexe et âge regroupé en 2020 – France entière –Évolution et structure de la population en 2020 | Insee [Internet]. [cité 6 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7633060?sommaire=7633086&geo=FE-1>
19. Jaunin-Stalder N, Mazzocato C. Hommes et femmes : sommes-nous tous égaux face à la douleur ? *Rev Médicale Suisse* [Internet]. 11 juill 2012;8. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-348/hommes-et-femmes-sommes-nous-tous-egaux-face-a-la-douleur#tab=tab-read>
20. Inserm [Internet]. [cité 22 avr 2024]. Douleur : la sensibilité dépend du sexe · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/douleur-la-sensibilite-depend-du-sexe/>
21. L'état de santé de la population en France - Rapport 2017 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. 2017 [cité 22 avr 2024]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-documents-de-referance/rapports/letat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2017>
22. Le bilan partagé de médication [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/bilan-partage-medication>
23. Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) [Internet]. 2021 [cité 30 août 2022]. « Améliorer la prise en charge de la douleur en France » : 13 organisations dont la SFGG appellent à agir en urgence et proposent 22 actions concrètes – SFGG. Disponible sur: <https://sfgg.org/espace-presse/communiques-de-presse/ameliorer-la-prise-en-charge-de-la-douleur-en-france-13-organisations-dont-la-sfgg-appellent-a-agir-en-urgence-et-proposent-22-actions-concrettes/>
24. Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG) [Internet]. 2018 [cité 30 août 2022]. Grande enquête Nationale sur le traitement de la douleur (et plaidoyer) – SFGG. Disponible sur: <https://sfgg.org/actualites/plaidoyer-pour-une-meilleure-prise-en-charge-de-douleur-octobre-2018/>
25. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur [Internet]. [cité 2 oct 2022]. SFETD : Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/>
26. CNRD : Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur - 2017 [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cnrdr.fr/>
27. Alberola M. La prise en charge de la douleur chez les personnes âgées vivant à domicile. :8.
28. Doloplus [Internet]. [cité 27 déc 2022]. Association Doloplus. Disponible sur: <https://www.doloplus.fr/>
29. Fiches de bon usage des antalgiques [Internet]. 2022 [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/fiches-de-bon-usage-des-antalgiques>
30. Bosetti A, Desvaux É. Le sujet âgé, un patient particulier. *Actual Pharm.* 1 déc 2021;60(611, Supplement):8-11.

31. De Jaeger C. Physiologie du vieillissement. EMC - Kinésithérapie - Médecine Phys - Réadapt. janv 2011;7(2):1-8.
32. Désormais I. Vieillissements physiologique et pathologique des organes.
33. Rey R. Histoire de la douleur [Internet]. Paris: La Découverte; 2011. 420 p. (Poche / Sciences humaines et sociales). Disponible sur: <https://www.cairn.info/histoire-de-la-douleur--9782707168863.htm>
34. Le Gueut D. Interactions médicamenteuses : médicaments et analyses de cas. 2ème édition. Le Moniteur des Pharmacies; 2019. (PRO-OFFICINA).
35. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 7 oct 2023]. Revue générale de la pharmacothérapie chez les personnes âgées - Gériatrie. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/g%C3%A9riatrie/traitement-m%C3%A9dicamenteux-chez-les-personnes-%C3%A2g%C3%A9es/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-de-la-pharmacoth%C3%A9rapie-chez-les-personnes-%C3%A2g%C3%A9es>
36. Académie Française. Dictionnaire de l'Académie française [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: <http://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9D3157>
37. Clairet AL, Gérard B, Jouanny P, Fagnoni P. Médicaments et personnes âgées. In: Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier Masson; 2018.
38. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Évaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de communication verbale. 2000 oct.
39. La douleur : question de définitions | Institut Curie [Internet]. [cité 19 oct 2023]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/la-douleur-question-de-definitions>
40. Billet F. La douleur : aspects physiologiques, physiopathologiques et évaluation clinique. 2019.
41. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 3 nov 2023]. Neurotransmission - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/neurotransmission/neurotransmission>
42. Anesthésiques locaux : Les points essentiels [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/42-2>
43. Antalgiques non opiacés [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/category/antalgiques-non-opiaces>
44. Opiacés [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/category/opiaces>
45. Pr André Muller, Dr Eric Salvat, Nociception. Mécanismes physiopathologiques de la douleur [Internet]. [cité 7 nov 2023]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/13937899/>
46. Douleur et personnes âgées : repérer, évaluer, organiser une prise en charge de qualité. Rev Gériatrie [Internet]. juin 2005;Tome 30(N°6). Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2020-10/er566.pdf>
47. Péhourcq F, Molimard M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. Rev Mal Respir. 1 nov 2004;21(5, Part 3):25-32.

48. Petermans J, Wotquenne P, Scheen AJ. La prescription médicamenteuse chez la personne âgée: que devons-nous savoir ? Rev Med Suisse. 23 août 2006;076:1878-83.
49. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
50. VIDAL [Internet]. [cité 7 déc 2023]. VIDAL, Éclairer vos décisions médicales. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
51. Programme de traitements antalgiques en urgence. Prise en charge de la douleur chez le sujet âgé. 2013.
52. ARS Nouvelle-Aquitaine, OMEDIT Nouvelle Aquitaine Guadeloupe, Centre régional de pharmacovigilance de Limoges. Prise en charge de la douleur nociceptive chez la personne âgée. 2020.
53. HAS. Liste des échelles acceptées pour mesurer la douleur. 2022.
54. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 26 janv 2024]. Syndrome sérotoninergique - Blessures; empoisonnement. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/troubles-dus-%C3%A0-la-chaleur/syndrome-s%C3%A9rotoninergique>
55. Desmeules J, Piguet V. Prise en charge médicamenteuse de la douleur neuropathique : quelle place pour les traitements topiques ? Rev Med Suisse. 18 juin 2008;162(24):1498-504.
56. Meddispar. Tableau récapitulatif des conditions de délivrance des stupéfiants [Internet]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Actualites/2022/Nouveau-sur-Meddispar-un-tableau-recapitulatif-des-conditions-de-delivrance-des-stupefiants>
57. Meddispar - Accueil [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/#nav-buttons>
58. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 1 févr 2024]. Douleur neuropathique - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/douleur/douleur-neuropathique>
59. Bourquin V, Petignat PA, Piguet V. Analgésie et insuffisance rénale. Rev Med Suisse. 15 oct 2008;175(37):2218-23.
60. Voies sensitives - Le livre de sémiologie médicale [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-semio.org/Voies-sensitives>
61. Moisset, Peyron, Attal. Les traitements de la douleur neuropathique : actualités et recommandations pratiques. 2023.
62. Kuntzer T, Decosterd I. Douleurs neuropathiques : contexte, nouveaux outils, nouveaux médicaments. Rev Med Suisse. 30 nov 2005;043:2812-6.

Annexes

Annexe 1. Echelles de calcul de la charge anticholinergique	100
Annexe 2. Echelles d'évaluation de la douleur	101
Annexe 2.1. Echelle visuelle analogique (EVA)	101
Annexe 2.2. Echelle numérique (EN).....	101
Annexe 2.3. Echelle verbale simple (EVS)	101
Annexe 2.4. Echelle des visages.....	102
Annexe 2.5. Questionnaire DN4	103
Annexe 2.6. Echelle Doloplus.....	104
Annexe 2.7. Echelle Algoplus	105
Annexe 2.8. Echelle ECPA.....	106
Annexe 2.9. Questionnaire Douleur Saint-Antoine.....	107
Annexe 2.10. Questionnaire concis de la douleur.....	108
Annexe 3. Les opioïdes forts.....	110
Annexe 3.1. Tableau récapitulatif des conditions de délivrance des stupéfiants	110
Annexe 3.2. Principaux opioïdes forts et durée maximale de prescription	111
Annexe 3.3. Table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts	112
Annexe 3.4. Dose initiale recommandée de DUROGESIC en fonction de la dose journalière de morphine orale calculée à partir d'une table d'équianalgésie	113
Annexe 4. Outils d'aide à la prescription	114
Annexe 4.1. Grille Medication Appropriateness Index (15)	114
Annexe 4.2. Méthode DICTIAS (16)	115
Annexe 5. Recueil d'informations des patients intégrés à l'étude	116
Annexe 6. Recueil d'informations relatives aux prescriptions	119

Annexe 1. Echelles de calcul de la charge anticholinergique

Tableau 1 : Echelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (ACB) – Echelle de Boustani et al.

→ **El centraux**

Score 1 (faible)		Score 2 (modéré)	Score 3 (fort)	
Alimemazine	Furosemide	Amantadine	Amitriptyline	Imipramine
Alprazolam	Haloperidol	<i>Belladonna</i>	Amoxapine	Meclozine
Alverine	Hydrocortisone	Carbamazepine	Atropine	Nortriptyline
Atenolol	Isosorbide	Cyproheptadine	Brompheniramine	Olanzapine
Bupropion	Loperamide	Loxapine	Chlorpheniramine	Oxybutynine
Captopril	Metoprolol	Levomepromazine	Chlorpromazine	Paroxetine
Chlorthalidone	Morphine	Oxcarbazepine	Clomipramine	Perphenazine
Cimetidine	Nifedipine	Pimozide	Clozapine	Prométhazine
Clorazepate	Prednisone		Dimenhhydrinate	Quetiapine
Codeine	Prednisolone		Diphenhydramine	Scopolamine
Colchicine	Quinidine		Doxepine	Tolterodine
Diazepam	Ranitidine		Flavoxate	Trihexyphenidyle
Digoxine	Risperidone		Hydroxyzine	Trimipramine
Dipyridamole	Theophylline		<i>Hyoscyamus niger</i>	
Disopyramide	Trazodone			
Fentanyl	Triamterene			
Fluvoxamine	Warfarine			

Impact cognitif considéré significatif si score ≥ 4

Toutes les molécules de la liste initiale non commercialisées à ce jour sur le marché français ont été retirées de ce tableau.

Tableau 2 : Echelle du Coefficient d'imprégnation anticholinergique (CIA) – Echelle de Briet et al.

→ **El périphériques**

Score 1 (faible)		Score 2 (modéré)	Score 3 (fort)		
Acide Valproïque	Diltiazem	Nifedipine	Amantadine	Amitriptyline	Hydroxyzine
Alimemazine	Divalproate de sodium	Nizatidine	Baclofène	Amoxapine	Imipramine
Alprazolam	Domperidone	Oxazepam	Carbamazepine	Atropine	Ipratropium
Alverine	Duloxetine	Oxycodone	Cetirizine	Biperidene	Maprotiline
Ampicilline	Entacapone	Phenelzine	Cimetidine	Brompheniramine	Meclozine
Atenolol	Famotidine	Piperacilline	Disopyramide	Chlorpheniramine	Mequitazine
Azathioprine	Fentanyl	Pipotiazine	Dosulepine	Chlorpromazine	Nortriptyline
Bromocriptine	Fluoxetine	Pramipexole	Doxylamine	Clomipramine	Oxybutynine
Bupropion	Fluvoxamine	Prednisone	Fexofenadine	Clozapine	Perphenazine
Captopril	Furosemide	Prednisolone	Levomepromazine	Cyamemazine	Prochlorperazine
Carbidopa	Gentamicine	Proprietaryzine	Loperamide	Cyproheptadine	Scopolamine
Cefoxitine	Haloperidol	Quinidine	Loratadine	Desloratadine	Solfenacine
Chlordiazepoxide	Hydrocortisone	Ranitidine	Loxapine	Dexchlorpheniramine	Tizanidine
Chlorthalidone	Isosorbide	Risperidone	Methadone	Dimenhhydrinate	Tolterodine
Ciclosporine	Levodopa	Selegiline	Olanzapine	Diphenhydramine	Trihexyphenidyle
Citalopram	Lithium	Sertraline	Oxcarbazepine	Doxepine	Trimipramine
Clindamycine	Lorazepam	Temazepam	Paroxetine	Flavoxate	Tropatepine
Clonazepam	Methocarbamol	Theophylline	Pethidine	Fluphenazine	Trospium
Clorazepate	Methylprednisolone	Tramadol	Pimozide		
Codeine	Metoclopramide	Trazodone	Pseudoephedrine		
Colchicine	Metoprolol	Triamcinolone	Quetiapine		
Dexamethasone	Midazolam	Triamterene	Triprolidine		
Diazepam	Mirtazapine	Vancomycine			
Digoxine	Morphine	Warfarine			

Imprégnation anticholinergique considérée élevée si score > 5

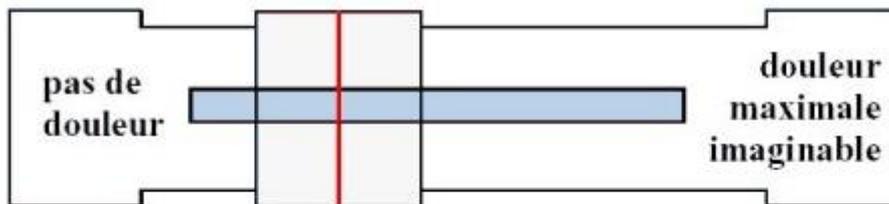
Attention aux **anticholinergiques dits « cachés »** (ex : furosémide, captopril, warfarine, métoprolol...)

Leur réel effet atropinique clinique n'est pas certain (études in vitro), mais il ne faut pas les oublier.

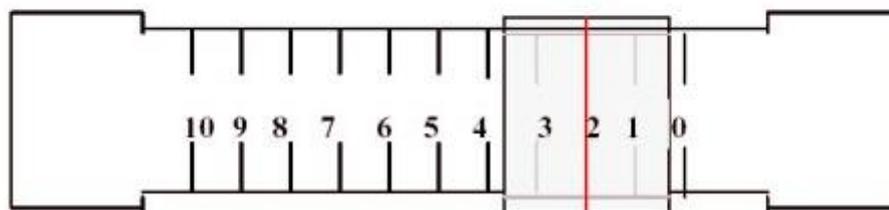
Annexe 2. Echelles d'évaluation de la douleur

Annexe 2.1. Echelle visuelle analogique (EVA)

FACE PATIENT :



FACE SOIGNANT :



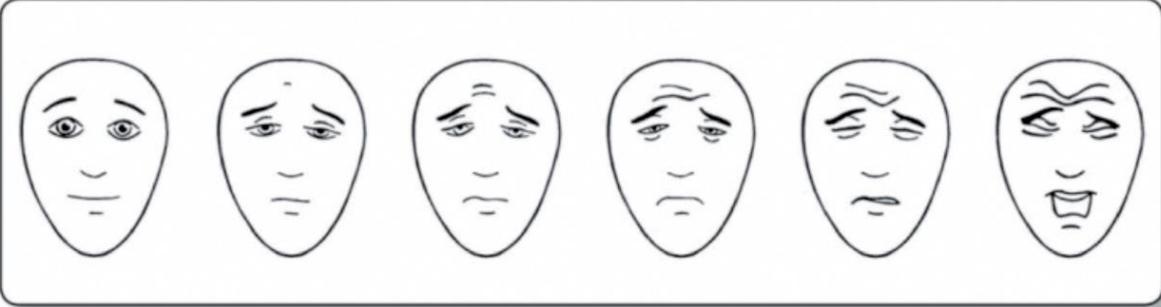
Annexe 2.2. Echelle numérique (EN)



Annexe 2.3. Echelle verbale simple (EVS)

Absence de douleur	0
Douleur faible	1
Douleur modérée	2
Douleur intense	3
Douleur extrêmement intense	4

Annexe 2.4. Echelle des visages



10 8 6 4 2 0

Échelle de visages pour l'enfant à partir de 4 ans (Faces Pain Scale - Revised) (FPS-R)

Consigne : "Ces visages montrent combien on peut avoir mal. Ce visage (montrer celui de gauche) montre quelqu'un qui n'a pas mal du tout. Ces visages (les montrer un à un de gauche à droite) montrent quelqu'un qui a de plus en plus mal, jusqu'à celui-ci (montrer celui de droite), qui montre quelqu'un qui a très très mal. Choisis le visage qui montre combien tu as mal en ce moment."

Hicks CL et al. The Faces Pain Scale - Revised : Toward a common metric in pediatric pain measurement. Pain 2001; 93: 173-183. Échelle adaptée de : Bieri D et al. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children : Development, initial validation and preliminary investigation for ratio scale properties. Pain 1990; 41: 139-150. Copyright ©2001 International Association for the Study of Pain®. **Échelle reproduite avec autorisation. D'autres informations sont disponibles sur www.painsourcebook.ca**

Règlette diffusée par l'association SPARADRAP  www.sparadrap.org
Avec le soutien des laboratoires LFB

Annexe 2.5. Questionnaire DN4



ECHELLE DN4

Echelle de la douleur Neuropathique

Faces Pain Scale – Revised (FPS-R)



Définition :

Echelle d'auto évaluation pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique.
Le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par "oui" ou "non".

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

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

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

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

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

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

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

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

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du patient : / 10

Annexe 2.6. Echelle Doloplus

ECHELLE DOLOPLUS

EVALUATION COMPORTEMENTALE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGE'E

NOM :

Prénom :

DATES

Service :

Observation comportementale

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

COPYRIGHT

Annexe 2.7. Echelle AlgoPlus



Evaluation de la douleur

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

Identification du patient

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

COPYRIGHT

Annexe 2.8. Echelle ECPA

ÉVALUATION COMPORTEMENTALE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Échelle ECPA

I - OBSERVATION AVANT LES SOINS

1/ EXPRESSION DU VISAGE : REGARD ET MIMIQUE

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

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

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

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

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

* se référer au(x) jour(s) précédent(s) ** ou prostration
N.B. : les états végétatifs correspondent à des patients ne pouvant être évalués par cette échelle

4/ RELATION À AUTRUI

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

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

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

II - OBSERVATION PENDANT LES SOINS

5/ Anticipation ANXIEUSE aux soins

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

6/ Réactions pendant la MOBILISATION

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

7/ Réactions pendant les SOINS des ZONES DOULOUREUSES

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

8/ PLAINTES exprimées PENDANT le soin

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

PATIENT

NOM : Prénom : Sexe : Âge :

Date : Service :
Heure : Nom du Cotuteur :

SCORE

Annexe 2.9. Questionnaire Douleur Saint-Antoine

Questionnaire douleur de Saint-Antoine (QDSA)

Décrivez la douleur telle que vous la ressentez en général.

Sélectionnez les qualificatifs qui correspondent à ce que vous ressentez. Dans chaque groupe de mots, choisir le mot le plus exact. Précisez la réponse en donnant au qualificatif que vous avez choisi une note de 0 à 4 selon le code suivant :

0	absent / pas du tout
1	faible / un peu
2	modéré / moyennement
3	fort / beaucoup
4	extrêmement fort / extrêmement

A	-	Battements	H	-	Picotements
	-	Pulsations		-	Fourmillements
	-	Elancements		-	Démangeaisons
	-	En éclairs		-	Engourdissement
	-	Décharges électriques		-	Lourdeur
B	-	Coups de marteau	-	Sourde	
	-	Rayonnante	J	-	Fatigante
-	Irradiation	-		Épuisante	
C	-	Piqûre	-	Ereintante	
	-	Coupure	K	-	Nauséuse
	-	Pénétrante		-	Suffocante
	-	Transperçante		-	Syncopale
-	Coup de poignard	-		Inquiétante	
D	-	Pincement	L	-	Oppressante
	-	Serrement		-	Angoissante
	-	Compression		-	Harcelante
	-	Ecrasement	M	-	Obsédante
	-	En étai		-	Cruelle
E	-	Broiement	-	Torturante	
	-	Tiraillement	-	Supplicante	
	-	Étirement	N	-	Gênante
	-	Distension		-	Désagréable
	-	Déchirure		-	Pénible
-	Torsion	-		Insupportable	
-	Arrachement	-		Enervante	
F	-	Chaleur	O	-	Exaspérante
	-	Brûlure		-	Horripilante
G	-	Froid	P	-	Déprimante
	-	Glacé		-	Suicidaire

Annexe 2.10. Questionnaire concis de la douleur

Questionnaire concis de la douleur

QCD – Version courte

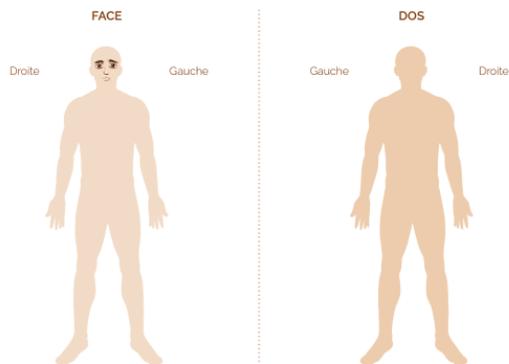
Cet auto-questionnaire* permet d'évaluer les principales dimensions de la douleur. Il est utile pour réaliser l'évaluation initiale et pour assurer le suivi d'une douleur

1. Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents). Au cours des huit derniers jours avez-vous ressenti d'autres douleurs que ce type de douleurs « familiales » ?

OUI **NON**

*Si vous avez répondu « non » à la dernière question, il n'est pas utile de répondre aux questions suivantes.
Merci de votre participation.*

2. Indiquez sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « S » pour une douleur près de la surface de votre corps ou un « P » pour une douleur plus profonde dans le corps. Mettez aussi un « I » à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.



* Le Questionnaire concis de la douleur (QCD) est la version française du Brief Pain Inventory (BPI).
Source : Cleeland CS, University of Texas MD Anderson Center. Questionnaire concis sur les douleurs (format réduit). Houston: University of Texas MD Anderson Center; 1991.
www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI-SF_French_24hrs_SAMPLE.pdf

3. Cocher le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus **intense** que vous avez ressentie la semaine dernière.

Pas de Douleur						Douleur maximale imaginable				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

4. Cocher le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus **faible** que vous avez ressentie la semaine dernière.

Pas de Douleur						Douleur maximale imaginable				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

5. Cocher le chiffre qui décrit le mieux votre douleur **en général**.

Pas de Douleur						Douleur maximale imaginable				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

6. Cocher le chiffre qui décrit le mieux votre douleur **en ce moment**.

Pas de Douleur						Douleur maximale imaginable				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10



7. Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?

8. La semaine dernière, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté : pouvez-vous indiquer le pourcentage d'amélioration obtenue ?

Aucune amélioration					Amélioration complète					
<input type="radio"/>										
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%

9. Cocher le chiffre qui décrit le mieux comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre :

Activité générale

Ne gêne pas					Gêne complètement					
<input type="radio"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Humeur

Ne gêne pas					Gêne complètement					
<input type="radio"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Capacité à marcher

Ne gêne pas					Gêne complètement					
<input type="radio"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)

Ne gêne pas					Gêne complètement					
<input type="radio"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Relations avec les autres

Ne gêne pas					Gêne complètement					
<input type="radio"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Sommeil

Ne gêne pas					Gêne complètement					
<input type="radio"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Goût de vivre

Ne gêne pas					Gêne complètement					
<input type="radio"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Annexe 3. Les opioïdes forts

Annexe 3.1. Tableau récapitulatif des conditions de délivrance des stupéfiants

Substance	Voie d'administration	Spécialités pharmaceutiques	Ordonnance sécurisée	Posologie et dosage en toutes lettres	Durée maximale de prescription	Fractionnement obligatoire sauf mention "délivrance en une seule fois"	Interdiction de chevauchement sauf mention contraire du prescripteur	Identité du pharmacien dispensateur sur l'ordonnance**	Autres conditions	Quantité délivrée en unités de prise apposée sur l'ordonnance	Conservation copie de l'ordonnance* (3 ans)	Identité du porteur de l'ordonnance s'il n'est pas le malade**
fentanyl	transdermique	Durogesic® et Gé dont Matrifen® (tous dosages)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	28 jours	14 jours	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	transmuqueuse	Abstral® et Gé cp sublingual Actiq® cp avec applicateur buccal Breakyl® film orodispersible Effentora® et Gé cp gingival Instanyl® solution pulv. nasale Pecfent® solution pulv. nasale Recliv® cp sublingual (tous dosages)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	28 jours	7 jours	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
hydromorpnone	orale	Sophidone® LP gélule (tous dosages)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	28 jours	non	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
méthadone	orale (TSO)	Chlorhydrate de méthadone AP-HP® sirup unidose (tous dosages)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	14 jours	7 jours	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Prescription initiale réservée: - aux médecins exerçant dans les CSAPA - aux médecins hospitaliers à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	orale (TSO)	Méthadone AP-HP® gélule (tous dosages)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	28 jours	7 jours	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Prescription initiale réservée: - aux médecins exerçant dans les CSAPA - aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	orale (analgésique)	Zoryon® gélule et sirup unidose (tous dosages)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	28 jours	7 jours	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Prescription initiale hospitalière	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
méthylphénidate	orale	Concerta® LP cp Médikinet® gélule LM Quasym® LP gélule LM Ritaline® cp Ritaline® LP gélule LP (tous dosages)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	28 jours	non	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et services de neurologie, pédiatrie ou psychiatrie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
morphine	orale	Actiskenan® gélule et orodispersible Moscontin® LP cp LP Oramorph® sol buvable Sérend® cp Skénan® LP gélule LP (tous dosages)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	28 jours	non	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	injectable	Morphine (chlorhydrate) Aguetant® Morphine (chlorhydrate) Cooper® Morphine (chlorhydrate) Lavoisier® Morphine (chlorhydrate) Renaudin® Morphine (chlorhydrate) Lavoisier® (tous dosages)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	- 7 jours - 28 jours en cas d'administration à l'aide d'un système actif pour perfusion	non	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
oxycodone	orale	Oxaynia® LP cp LP Oxycontin® LP cp LP Oxynorm® gélule Oxynorm® cp orodispersible (tous dosages)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	28 jours	non	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

* Copie papier ou scanner de l'ordonnance comportant les mentions obligatoires (notamment les quantités délivrées en unités de prise)

** Enregistrement ou transcription à l'ordonnancier des nom et adresse du porteur de l'ordonnance lorsque celui-ci n'est pas le malade et s'il est inconnu du pharmacien, des références d'une pièce justifiant son identité

*** Pour la prise en charge par l'assurance maladie afin de lutter contre le mésusage



Délai de présentation de l'ordonnance par le patient

- L'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité ou pour la totalité de la fraction de traitement que si elle est présentée au pharmacien dans les trois jours suivant sa date d'établissement.

- Cas particulier des ordonnances établies en vue d'une intervention programmée (depuis le 3 juillet 2022) : l'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité ou pour la totalité de la première fraction de traitement que si elle est présentée au pharmacien entre le troisième jour précédant l'intervention et les trois jours suivant la date prévisionnelle de sortie de l'établissement de santé.

- En cas de délivrance fractionnée, l'ordonnance ne peut être exécutée pour la totalité de la fraction que si elle est présentée dans les trois jours suivant la fin de la fraction précédente.

Déconditionnement

Si l'ordonnance est présentée au-delà de ces délais, elle ne peut être exécutée que pour la durée de la prescription ou de la fraction de traitement restant à courtir.

Afin de respecter ces dispositions, le pharmacien est amené à déconditionner la spécialité pharmaceutique pour ne délivrer que le nombre exact d'unités thérapeutiques prescrites.

08/11/2022



Annexe 3.2. Principaux opioïdes forts et durée maximale de prescription

Spécialités concernées	Formes	Durée maximale
<ul style="list-style-type: none"> Chlorhydrate et sulfate de morphine injectable Amp 10 - 20 - 50 - 100 - 200 - 400 - 500 mg Chlorhydrate d'oxycodone injectable OXYNORM® amp 10 - 20 - 50 - 200 mg 	Ampoules injectables administrées : <ul style="list-style-type: none"> sans système actif pour perfusion avec système actif (PSE, PCA) 	7 jours
<ul style="list-style-type: none"> Morphine solution buvable, amp 10 et 20 mg Morphine solution buvable, flacons préparés en officine (concentration adaptable) Sulfate de morphine SEVREDOL® cp sécable 10 - 20 mg ACTISKENAN® gél 5 - 10 - 20 - 30 mg ORAMORPH® soluté en récipients unidoses, 10 - 30 - 100 mg/5 ml ORAMORPH® solution buvable 20 mg/ml (1 goutte = 1,25 mg) Chlorhydrate d'oxycodone OXYNORM® solution buvable 10 mg/ml (1 goutte = 0,5 mg) OXYNORM® gél 5 - 10 - 20 mg OXYNORMORO® cp orodispersibles 5 - 10 - 20 mg 	Formes orales à libération immédiate (LI)	28 jours
<ul style="list-style-type: none"> Sulfate de morphine MOSCONTIN® cp 10 - 30 - 60 - 100 - 200 mg SKENAN® gél 10 - 30 - 60 - 100 - 200 mg Chlorhydrate d'oxycodone OXYCONTIN® cp 5 - 10 - 15 - 20 - 30 - 40 - 60 - 80 - 120 mg Chlorhydrate d'hydromorphone SOPHIDONE® gél 4 - 8 - 16 - 24 mg 	Formes orales à libération prolongée (LP)/12h	
<ul style="list-style-type: none"> Sulfate de morphine KAPANOL® gél 20 - 50 - 100 mg 	Formes orales à libération prolongée (LP)/24h	
<ul style="list-style-type: none"> Fentanyl ABSTRAL® cp sublingual 100 - 200 - 300 - 400 - 600 - 800 µg ACTIQ® cp pour application buccale transmuqueuse 200 - 400 - 600 - 800 - 1200 - 1600 µg BREAKLY® film orodispersible 200 - 400 - 600 - 800 - 1200 µg EFFENTORA® cp gingivaux 100 - 200 - 400 - 600 - 800 µg RECIVIT® cp sublingual 133 - 267 - 400 - 533 - 800 µg INSTANYL® sol pour pulvérisation nasale 50 - 100 - 200 µg PECFENT® spray nasal 100 - 400 µg 	Formes transmuqueuses à libération immédiate (LI)	<i>Délivrance fractionnée</i> 7 jours
<ul style="list-style-type: none"> Fentanyl (non exhaustif) DUROGESIC® patch 12 - 25 - 50 - 75 - 100 µg/h FENTANYL RATIOPHARM® patch 12 - 25 - 50 - 75 - 100 µg/h FENTANYL SANDOZ® patch 12 - 25 - 50 - 75 - 100 µg/h FENTANYL WINTHROP® patch 25 - 50 - 75 - 100 µg/h MATRIFEN® patch 12 - 25 - 50 - 75 - 100 µg/h 	Dispositifs transdermiques à libération prolongée (LP)/72h	<i>Délivrance fractionnée</i> 14 jours

PSE : Pousse seringue électrique PCA : Analgésie contrôlée par le patient



Annexe 3.3. Table pratique d'équianalgie des opioïdes forts

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

1 morphine orale = 1/2 morphine SC = 1/3 morphine IV - Délais action approximatifs de morphine LI : Per os : 40 mn, SC : 20 mn, IV : 10 mn.
 1 morphine orale = 1/2,4 fentanyl transdermique (pour un ratio de 1/100) = 1/7,5 hydromorphone orale = 1/2 oxycodone orale.
 1 morphine IV = 1 oxycodone IV ou SC.
 1 oxycodone orale = 1/2 oxycodone SC ou IV (en pratique, le ratio d'équianalgie est entre 1/2 et 1 du fait de la variabilité inter-individuelle).

Version 8 - Octobre 2016
 Fédération soins de support - soins palliatifs - CHU de Grenoble-Alpes (38)
 coordinationsupport@chu-grenoble.fr - soinspalliatifs@chu-grenoble.fr

Morphine en mg									Oxycodone en mg						Hydromorphone en mg	Fentanyl en µg				
PO			SC			IV			PO			SC - IV			PO	Transdermique	Transmuqueux			
Dose / 24h	Dose du bolus**		Dose par 24 heures	Dose du bolus**		Dose par 24 heures	Dose du bolus**		Dose / 24h	Dose du bolus**		Dose par 24 heures	Dose du bolus**		Dose / 24h	Dose / 72h	Dose du bolus			
	1/10	1/6		1/10	1/6		1/10	1/6		1/10	1/6		1/10	1/6						
Moscontin cp LP	Actiskéan gel LI 5 - 10 - 20 - 30 mg		Dose par 24 heures	Morphine sol inj amp 1 - 10 - 20 50 - 100 - 200 400 - 500 mg		Dose par 24 heures	Morphine sol inj amp 1 - 10 - 20 50 - 100 - 200 400 - 500 mg		OxyContin cp LP 5 - 10 - 15 - 20 30 - 40 - 60 - 80 120 mg	OxyNorm gel LI 5 - 10 - 20 mg	OxyNormORO cp orodispersible LI 5 - 10 - 20 mg		Dose par 24 heures	OxyNorm sol inj amp 10 - 20 50 - 200 mg		Sophidone gel LP 4 - 8 - 16 - 24 mg	Durogésic Fentanyl Ratiopharm Fentanyl Sandoz Fentanyl Winthrop Matrifen patch 12 - 25 - 50 75 - 100 µg/h	Abstral cp sublingual 100 - 200 - 300 - 400 - 600 - 800 µg		
Skéan gel LP 10 - 30 - 60 100 - 200 mg	Sévredol cp LI 10 - 20 mg			Oramorph sol buv unidose LI 10 - 30 - 100 mg/5ml							OxyNorm solution buvable 10 mg/ml							Actiq appl. buccale 200 - 400 - 600 - 800 - 1200 - 1600 µg		
20	2	3,5		10	1		1,5	6,5	0,5	1	10	1		1,5	6,5	0,5	1		Breakyl film orodispersible 200 - 400 - 600 800 - 1200 µg	
30	3	5		15	1,5		2,5	10	1	1,5	15	1,5		2,5	10	1	1,5	12	Effentora cp gingival 100 - 200 - 400 - 600 - 800 µg	
60	6	10		30	3		5	20	2	3	30	3		5	20	2	3	8	25	Réclivit cp sublingual 133 - 267 400 - 533 - 800 µg
90	9	15		45	4,5		7,5	30	3	5	45	4,5		7,5	30	3	5		37	Instanyl pulv. nasale 50 - 100 - 200 µg
120	12	20		60	6		10	40	4	7	60	6		10	40	4	7	16	50	PecFent spray nasal 100 - 400 µg
160	16	27		80	8		13	53	5	9	80	8		13	53	5	9			Pas de règles entre la dose du bolus et celle du traitement opioïde de fond. La dose initiale doit être le plus faible dosage avec augmentation de la posologie, si nécessaire, jusqu'à l'obtention de la dose procurant une analgésie efficace avec une seule unité par accès douloureux paroxystique (Cf. AMM).
180	18	30		90	9		15	60	6	10	90	9		15	60	6	10	24	75	
200	20	33		100	10		17	67	7	11	100	10		17	67	7	11			
240	24	40	120	12	20	80	8	13	120	12	20	80	8	13	32	100				
280	28	47	140	14	23	93	9	16	140	14	23	93	9	16						
300	30	50	150	15	25	100	10	17	150	15	25	100	10	17	40	125				
360	36	60	180	18	30	120	12	20	180	18	30	120	12	20	48	150				
400	40	67	200	20	33	133	13	22	200	20	33	133	13	22						
480	48	80	240	24	40	160	16	27	240	24	40	160	16	27	64	200				
540	54	90	270	27	45	180	18	30	270	27	45	180	18	30	72	225				
600	60	100	300	30	50	200	20	33	300	30	50	200	20	33	80	250				
720	72	120	360	36	60	240	24	40	360	36	60	240	24	40	96	300				
900	90	150	450	45	75	300	30	50	450	45	75	300	30	50	120	375				
1000	100	167	500	50	83	333	33	56	500	50	83	333	33	56		412				

** Dose du supplément = 1/6 à 1/10 de la dose totale par 24 heures par la même voie. LP = Libération prolongée = durée d'action 12 h. LI = Libération immédiate = durée d'action 4 à 6h.



Annexe 3.4. Dose initiale recommandée de DUROGESIC en fonction de la dose journalière de morphine orale calculée à partir d'une table d'équianalgésie

Tableau 2 : Dose initiale recommandée de DUROGESIC en fonction de la dose orale journalière de morphine (pour des patients nécessitant une rotation des opioïdes ou cliniquement moins stables : rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique d'environ 150:1)¹

Dose orale de morphine par 24 heures (mg/jour)	Dosage de DUROGESIC (µg/h)
< 90	12
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1 034	275
1 035-1 124	300

¹ Dans les études cliniques, ces intervalles de doses orales de morphine étaient utilisés comme base pour la conversion en DUROGESIC.

Tableau 3 : Dose initiale recommandée de DUROGESIC en fonction de la dose orale journalière de morphine (pour des patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré : rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique d'environ 100:1)

Dose orale de morphine par 24 heures (mg/jour)	Dosage de DUROGESIC (µg/h)
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300



Annexe 4. Outils d'aide à la prescription

Annexe 4.1. Grille Medication Appropriateness Index (15)

To assess the appropriateness of the drug, please answer the following questions and circle the applicable score:				
1. Is there an indication for the drug? Comments:	1 Indicated	2	3 Not Indicated	9 DK†
2. Is the medication effective for the condition? Comments:	1 Effective	2	3 Ineffective	9 DK
3. Is the dosage correct? Comments:	1 Correct	2	3 Incorrect	9 DK
4. Are the directions correct? Comments:	1 Correct	2	3 Incorrect	9 DK
5. Are the directions practical? Comments:	1 Practical	2	3 Impractical	9 DK
6. Are there clinically significant drug–drug interactions? Comments:	1 Insignificant	2	3 Significant	9 DK
7. Are there clinically significant drug–disease/condition interactions? Comments:	1 Insignificant	2	3 Significant	9 DK
8. Is there unnecessary duplication with other drug(s)? Comments:	1 Necessary	2	3 Unnecessary	9 DK
9. Is the duration of therapy acceptable? Comments:	1 Acceptable	2	3 Unacceptable	9 DK
10. Is this drug the least expensive alternative compared to others of equal utility? Comments:	1 Least expensive	2	3 Most expensive	9 DK

*Complete instructions in the use of the scale are available upon request.

†Don't know.

Annexe 4.2. Méthode DICTIAS (16)

Outil implicite (basé sur le jugement personnel du praticien) : DICTIAS		Outil explicite (critères validés par des experts)
Diagnostic	<p><u>Source</u> : dossier médical patient</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> L'indication du médicament est documentée dans le dossier médical /\ ne pas sous-entendre une indication <p>Faire un historique. Noter la date de prescription (ou la dernière date retrouvée) et pourquoi le traitement a été ajouté.</p>	<p>Liste Laroche (2007) Liste STOPP-START (2015) Liste GHEOP3S (2014) Liste EU(7)-PIM (2015) Liste EURO-FORTA(2018)</p>
Indication	<p><u>Sources</u> : Vidal / Thériaque / Base de données publique des médicaments / Sociétés savantes</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Indication du médicament validée par le RCP ou les recommandations <input type="checkbox"/> SMR validé comme au moins suffisant. <input type="checkbox"/> Stratégie thérapeutique en accord avec les recommandations. 	
Contre-indication	<p><u>Sources</u> : Vidal / Thériaque</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Absence de contre-indications 	
Tolérance	<p><u>Source</u> : dossier médical du patient</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Le médicament est bien toléré (noter les possibles E.I. dûs au médicament). <input type="checkbox"/> Absence de médicaments anticholinergiques (étude "Etude DemAsCH") <p>Guide PAPA / Guide bon usage des médicaments en Gériatrie – CHU de Nîmes / Guide de bon usage des médicaments chez les sujets âgés – CHU Montpellier</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Existence d'un médicament ayant un meilleur profil de tolérance. 	
Interactions	<p><u>Source</u> : Vidal / Thériaque / Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) – HUG</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Absence d'interactions (associations déconseillées). 	
Ajustement de la posologie	<p><u>Source</u> : Vidal / Thériaque / Geriatric dosage handbook / Guide bon usage du médicament en gériatrie - OMEDIT Lorraine</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Posologie adaptée au sujet âgé <input type="checkbox"/> Chronobiologie adaptée <input type="checkbox"/> Durée de traitement compatible <input type="checkbox"/> Posologie adaptée à la fonction rénale (site GPR) 	
Sécurité-suivi	<p><u>Source pour "sécurité"</u>: liste des médicaments écrasables – OMEDIT Normandie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> L'état cognitif et le statut fonctionnel du patient permettent la prise du traitement. <p><u>Source pour "suivi"</u>: dossier médical du patient</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Suivi clinique et biologique conforme. 	

Annexe 5. Recueil d'informations des patients intégrés à l'étude

N° patient	Date de naissance	Âge	Profil physio-pathologique
1	19.01.1935	88	Diabète, HTA
2	06.06.1938	84	Arythmie cardiaque
3	09.02.1945	78	Arythmie cardiaque
4	20.07.1947	75	Diabète, HTA
5	08.11.1936	86	
6	20.04.1955	67	Hypercholestérolémie
7	26.08.1947	75	
8	17.02.1938	85	Diabète
9	01.05.1945	77	Cancer, HTA
10	09.01.1955	68	
11	17.07.1946	75	Troubles psychiatriques
12	12.03.1949	74	Polyarthrite rhumatoïde
13	05.01.1946	77	
14	11.01.1937	86	Troubles cardiaques, cancer de la prostate métastatique
15	10.05.1948	74	Troubles cardiaques et psychiatriques, mobilité réduite
16	26.06.1946	76	HTA
17	07.10.1931	91	Dénutrition
18	01.05.1944	78	Troubles psychiatriques
19	08.01.1947	76	
20	01.07.1931	91	
21	04.07.1947	75	ATCD AVC
22	21.02.1942	81	Diabète, hypothyroïdie
23	14.01.1948	75	HTA
24	31.05.1935	87	Troubles cardiaques, insuffisance respiratoire
25	08.05.1955	67	Troubles psychiatriques
26	30.07.1931	91	
27	15.03.1938	85	Insuffisance cardiaque, très fragile
28	01.11.194	77	Troubles cardiaques, HTA
29	26.04.1953	69	Polyarthrite rhumatoïde
30	10.08.1950	72	Alcoolodépendance
31	27.09.1957	65	Diabète, HTA
32	10.08.1948	74	Troubles cardiaques
33	21.12.1946	76	
34	28.02.1942	81	Cancer
35	17.07.1947	75	Diabète, HTA
36	31.08.1957	65	
37	01.03.1953	70	Troubles cardiaques
38	31.08.1948	74	
39	02.12.1939	83	Troubles cardiaques, leucémie
40	10.08.1949	73	HTA
41	25.11.1942	80	Diabète
42	08.05.1954	68	Diabète, troubles cardiaques, obésité

43	04.02.1952	71	HTA
44	20.10.1952	70	HTA
45	19.07.1955	67	
46	16.09.1946	76	
47	03.04.1933	89	Troubles cardiaques
48	05.12.1940	82	Troubles cardiaques
49	21.06.1944	78	Troubles cardiaques
50	02.03.1953	70	Migraine
51	26.12.1932	90	Troubles cardiaques
52	06.11.1943	79	Dénutrition
53	18.07.1952	70	
54	11.10.1957	65	
55	22.04.1938	84	
56	10.10.1933	89	
57	10.07.1946	76	
58	11.04.1934	88	HTA, angor
59	25.05.1949	73	Diabète, HTA
60	20.05.1956	66	Diabète
61	07.06.1954	68	Autonome, active et sportive
62	16.12.1944	78	HTA
63	01.01.1943	80	Insuffisance cardiaque
64	15.11.1937	85	Cancer du sein, HTA
65	17.08.1949	73	HTA, arythmie cardiaque
66	08.03.1947	76	Maladie de Parkinson, fragilité, diabète, insuffisance cardiaque
67	17.12.1956	66	Cancer
68	07.03.1943	80	Cancer du sein
69	05.05.1955	67	
70	04.09.1937	85	Troubles cardiaques, HTA
71	27.08.1954	68	HTA
72	30.09.1925	97	Troubles cardiaques, HTA
73	10.09.1939	83	HTA
74	08.10.1940	82	Diabète
75	16.05.1957	65	HTA
76	03.02.1948	75	
77	17.06.1957	65	HTA
78	13.09.1929	93	
79	28.10.1934	88	HTA
80	19.08.1948	74	Hypercholestérolémie
81	21.09.1933	89	HTA, fibrillation auriculaire
82	17.05.1949	73	HTA, emphysème
83	23.03.1928	95	ATCD zona
84	19.09.1929	93	Diabète, maladie de Parkinson
85	19.12.1937	85	HTA
86	03.02.1951	72	HTA
87	12.01.1958	65	Epilepsie

88	26.11.1942	80	HTA
89	22.05.1956	66	Polyarthrite rhumatoïde
90	07.08.1954	68	Maladie de Parkinson
91	22.03.1951	72	Troubles psychiatriques
92	28.04.1948	74	Cancer du sein
93	25.07.1941	81	
94	30.09.1950	72	
95	16.04.1989	84	HTA
96	23.07.1941	81	HTA, diabète
97	18.12.1946	76	ATCD AIT, leucémie
98	15.12.1941	81	Arythmie
99	09.01.1934	89	Troubles cardiaques
100	28.12.1952	70	Stomie digestive suite à un cancer digestif, diabète

Annexe 6. Recueil d'informations relatives aux prescriptions

N° patient	Date prescription	Prescripteur	Molécules	Dosage	Posologie	Durée de traitement	Indication
1	14.11.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-0	1 mois AR 2 fois SB	
	14.04.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-0	1 mois AR 2 fois SB	
2	14.11.2022	Généraliste	Paracétamol	500mg	1cp 1 à 4x/j SB	3 mois	
	09.01.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	1cp 1 à 4x/j SB	3 mois	
	13.04.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	1cp 1 à 4x/j SB 4B	1 mois AR 2 fois	
3	08.11.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1cp 1 à 4x/j SB 2B	3 mois	
	17.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1cp 1 à 4x/j SB 4B	3 mois	
	19.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1cp 1 à 4x/j SB 4B	3 mois	
4	03.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	5 jours	Crise de goutte
	23.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	7 jours	Crise de goutte
Naproxène			550mg	1-0-1	8 jours		
5	14.11.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	10 jours	
	16.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	14 jours	
	23.04.2023	Généraliste	Paracétamol/caféine	500mg/50mg	1-1-1	1 mois	
6	21.02.2023	Généraliste	Ibuprofène	400mg	x	x	SB en cas de douleurs
7	14.11.2022	Anesthésiste retraité	Paracétamol	1g	2B	x	
	15.02.2023	Anesthésiste retraité	Paracétamol	1g	1cp 3 à 4x/j 2B	x	
8	22.12.2022	Généraliste	Tramadol/paracétamol	37,5mg/325mg	4/j	3 mois	
	09.03.2023	Int. Endocrinologie	Tramadol/paracétamol	37,5mg/325mg	1cp SB max 4/j	1 mois	
	11.04.2023	Généraliste	Tramadol/paracétamol	37,5mg/325mg	2cp SB	1 mois	
9	04.11.2022	Généraliste	Tramadol	100mg	2B	1 mois AR	Douleurs liées au cancer et aux injections de médicaments
	07.11.2022	Oncologue	Paracétamol	1g	1cp avant injection max 3/j	x	



	19.12.2022	Oncologue	Paracétamol	1g	1cp avant injection max 3/j	x	
	20.12.2022	Généraliste	Fentanyl	50µg	1 patch/72h	28 jours	
	03.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1cp avant injection max 3/j	x	
	06.01.2023	Généraliste	Flurbiprofène	200mg LP	0-0-1	2-3 jours	
	16.01.2023	Oncologue	Paracétamol	1g	1cp avant injection max 3/j	x	
	16.01.2023	Oncologue	Fentanyl	50µg	1 patch/72h	28 jours	
	30.01.2023	Oncologue	Paracétamol	1g	1cp avant injection max 3/j	x	
	13.02.2023	Oncologue	Fentanyl	50µg	1 patch/72h	28 jours	
	06.03.2023	Généraliste	Flurbiprofène	200mg LP	1B	x	
			Paracétamol	1g	1B	x	
	13.03.2023	Oncologue	Fentanyl	50µg	1 patch/72h	28 jours	
	06.04.2023	Généraliste	Flurbiprofène	200mg LP	1B	x	
			Paracétamol	1g	1B	x	
10	17.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	10 jours	
	13.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	14 jours	
11	06.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	7 jours	
12	28.11.2022	Généraliste	Oxycodone	15mg LP	1/j	28 jours	Douleurs liées au cancer
			Oxycodone	20mg LP	1/j	28 jours	
			Oxycodone	10mg	4/J	28 jours	
	26.12.2022	Généraliste	Oxycodone	15mg LP	1/j	28 jours	
			Oxycodone	20mg LP	1/j	28 jours	
			Oxycodone	10mg	4/J	28 jours	
	23.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	4/j	3 mois	
	20.02.2023	Généraliste	Oxycodone	15mg LP	1/j	28 jours	
			Oxycodone	20mg LP	1/j	28 jours	
Oxycodone			10mg	4/J	28 jours		

	20.03.2023	Généraliste	Oxycodone	15mg LP	1/j	28 jours	
			Oxycodone	20mg LP	1/j	28 jours	
			Oxycodone	10mg	4/J	28 jours	
			Paracétamol	1g	4/j SB	3 mois	
	17.04.2023	Généraliste	Oxycodone	15mg LP	1/j	28 jours	
			Oxycodone	20mg LP	1/j	28 jours	
			Oxycodone	10mg	4/J	28 jours	
	15.05.2023	Généraliste	Oxycodone	15mg LP	1/j	28 jours	
			Oxycodone	20mg LP	1/j	28 jours	
			Oxycodone	10mg	4/J	28 jours	
13	06.12.2022	Cardiologue	Paracétamol	1g	2B	x	
	19.12.2022	Cardiologue	Méloxicam	7,5mg	1/j	1 mois	
	10.01.2023	Cardiologue	Méloxicam	7,5mg	1/j	1 mois	
	06.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1 cp SB max 3/j	7 jours	Infection
	16.01.2023	Cardiologue	Méloxicam	7,5mg	1/j	1 mois AR 5 fois	
14	17.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1-1	15 jours	
15	06.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	3/j	15 jours	
	28.02.2023	Généraliste	Paracétamol/opium/caféine	300mg/10mg/30mg	1 à 2 gél 3x/j SB	15 jours	
	06.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	1 mois AR 2 fois	
	04.05.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1cp SB 3B	3 mois	
16	29.11.2022	Généraliste	Tramadol/paracétamol	37,5mg/325mg	4/j	10 jours AR 2fois	
	26.01.2023	Généraliste	Kétoprofène	100mg LP	1-0-1	10 jours	
	23.02.2023	Généraliste	Tramadol/paracétamol	37,5mg/325mg	4/j	10 jours AR 2fois	
			Kétoprofène	100mg LP	1-0-1	10 jours	
	24.03.2023	Généraliste	Kétoprofène	100mg LP	1-0-1	10 jours	
	22.04.2023	Généraliste	Tramadol/paracétamol	37,5mg/325mg	4/j	10 jours	
17	24.11.2022	Généraliste	Paracétamol	500mg	1-1-1 SB	1 mois	
	15.12.2022	Généraliste	Paracétamol	500mg	1-1-1 SB	1 mois	
	26.01.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	1-1-1 SB	1 mois	
	23.02.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	1-1-1 SB	1 mois	

18	02.12.2022	Généraliste	Paracétamol/opium/caféine	300mg/10mg/30mg	2-2-2	3 mois	
	01.03.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	2-2-2	15 jours	
	26.04.2023	Généraliste	Paracétamol/opium/caféine	300mg/10mg/30mg	2-2-2	3 mois	
19	14.11.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	8 jours	
20	05.01.2023	Chirurgien orthopédiste	Paracétamol	1g	4/j SB	15 jours	Douleurs post-opératoires
			Tramadol	100mg LP	1-0-1 SB	15 jours	
	20.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	3 mois	
	18.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	3 mois	
21	21.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-0	2 mois	
22	14.12.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	3/j	10 jours	
	21.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	3/j	15 jours	
23	06.02.2023	Dentiste	Ibuprofène	400mg	Max 4/j 1B	x	
	22.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1 cp 1 à 3/j SB	6 mois	
24	26.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1 8B	AR 2 fois	
	17.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-0-1	3 mois	
25	20.12.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	2/j	3 mois	Arthrose
	17.03.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	2/j	3mois	Arthrose
26	16.12.2022	Généraliste	Naproxène	550mg	1-0-1	1 mois	
			Paracétamol	1g	1-1-1	3 mois	
	12.01.2023	Ophtalmologue	Paracétamol	500mg	1 SB 1B	x	
	19.01.2023	Ophtalmologue	Paracétamol	500mg	1 SB 1B	x	
	14.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	3 mois	
			Naproxène	550mg	2/j	1 mois	
23.02.2023	Dentiste	Ac. méfénamique	250mg	2-2-2	5j		
27	17.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	2/j	3 mois	
28	21.11.2022	Généraliste	Paracétamol/codéine	500mg/30mg	1 SB 3B	3 mois	
			Tramadol	50mg	1 SB 4B	3 mois	

	19.01.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	1 SB 4B	3 mois	
29	08.11.2022	Rhumatologue	Kétoprofène	100mg LP	1-0-1	1 mois	Douleurs liées à la PAR
	23.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	2B	x	
30	28.02.2023	Généraliste	Paracétamol/codéine	600mg/50mg	3B	3 mois	
31	01.12.2022	Généraliste	Paracétamol/codéine	600mg/50mg	5/j	3 mois	
			Naproxène	550mg	1-0-1	15 jours	
	28.02.2023	Généraliste	Naproxène	550mg	1-0-1	15 jours	
			Paracétamol/codéine	600mg/50mg	5/j	3 mois	
13.04.2023	Rhumatologue	Naproxène	550mg	1-0-1 2B	14 jours		
32	14.11.2022	Dentiste	Paracétamol	1g	SB 2B	x	
	05.12.2022	Généraliste	Piroxicam	20mg LP	1B	x	
	03.03.2023	Généraliste	Piroxicam	20mg LP	1B	x	
	23.03.2023	Dentiste	Paracétamol	1g	SB 2B	x	
33	16.11.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	1 mois	
	22.03.2023	Ophtalmologue	Paracétamol	500mg	1 cp SB 1B	x	
	05.04.2023	Ophtalmologue	Paracétamol	500mg	1cp SB 1B	x	
34	05.12.2022	Oncologue	Paracétamol	1g	1-0-1 1B	AR 5 fois	
	22.12.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 4/j SB 4B	AR 2 fois	
	09.01.2023	Int. Chirurgie endocrinienne	Paracétamol	1g	1-1-1	10j AR	
	21.03.2023	Généraliste	Tramadol/paracétamol	37,5mg/325mg	1-1-1	2 mois	
			Paracétamol	1g	1-1-1	2 mois	
35	14.12.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	15 jours	
	14.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	15 jours	
36	23.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1 SB 2B	x	
	31.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	3 mois	
	06.04.2023	Généraliste	Naproxène	275mg	1-0-1	5 jours	
			Paracétamol/opium	500mg/25mg	1 à 3/j	15 jours	
37	10.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	3 mois	
	20.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	3 mois	

	28.04.2023	Urgentiste	Paracétamol	1g	Max 4/j	7 jours	
			Tramadol	50mg	Max 4/j	7 jours	
			Kétoprofène	100mg LP	1-0-1	5 jours	
38	20.03.2023	Chirurgien orthopédiste	Paracétamol/opium/caféine	300mg/10mg/30mg	2-2-2-2	8 jours puis 6/j pdt 1 mois	Douleurs post-opératoires
			Naproxène	550mg	2/j	8j	
			Néfopam	20mg	1 SB max 4/j 2B	x	
39	10.11.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	2 mois	
	12.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	2 mois	
	02.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	2 mois	
	25.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	2 mois	
40	20.12.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	4B	AR 2 fois SB	
	13.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	4B	AR 2 fois SB	
41	20.12.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1-0-1	3 mois	
	20.03.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	2-0-2	3 mois	
42	20.12.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1-0-1	3 mois	
	20.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-0-1	3 mois	
43	04.01.2023	Généraliste	Paracétamol/codéine	500mg/30mg	6/j	3 mois	
			Tramadol	50mg	3/j	3 mois	
	16.02.2023	Int. médecine interne	Tramadol	LP 100mg	1-0-1	2 mois	
			Tramadol	50mg	1cp SB max 3/j	2 mois	
			Paracétamol/codéine	500mg/30mg	2-2-2	2 mois	
	14.04.2023	Généraliste	Tramadol	100mg LP	1-0-1	3 mois	
Tramadol			50mg	1cp SB max 3/j	3 mois		
Paracétamol/codéine			500mg/30mg	2-2-2	3 mois		
44	15.02.2023	Généraliste	Paracétamol/caféine	500mg/50mg	1 à 4/j SB	AR 2 fois	
45	13.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	15 jours	
46	04.01.2023	Urologue	Paracétamol	1g	1-1-1	7 jours	
	28.03.2023	Généraliste	Ibuprofène	400mg	1-1-1	10 jours	
47	06.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 2/j SB 2B	x	

48	29.11.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1/j	3 mois	
	28.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1/j	3 mois	
	22.03.2023	Généraliste	Ibuprofène	400mg	1-0-1	3-5 jours	Douleur auriculaire
	06.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	3/j 3B	3 jours	
	19.04.2023	Chirurgien thoracique	Ac. niflumique	250mg	1-0-1	8 jours	
Paracétamol			1g	1-1-1	10 jours		
49	18.01.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	2B	AR 2 fois	
	13.03.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	2B	AR 2 fois	
50	10.03.2023	Généraliste	Ibuprofène	400mg	1-1-1	6 jours AR 1 fois	
			Paracétamol	1g	1-1-1	5 jours	
51	09.02.2023	Généraliste	Paracétamol/opium	500mg/25mg	1cp SB	3 mois	
			Paracétamol	1g	1-1-1	3 mois	
	28.02.2023	Généraliste	Paracétamol/opium	500mg/25mg	4/j	3 mois	
52	09.11.2022	Généraliste	Paracétamol/codéine	500mg/30mg	1cp SB 4B	3 mois	
	28.04.2023	Généraliste	Paracétamol/codéine	500mg/30mg	1cp SB 4B	3 mois	
53	06.03.2023	Ophtalmologue	Paracétamol	500mg	1cp SB 1B	x	
	22.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 3/j max 4/j 3B	x	
54	22.11.2022	Généraliste	Ibuprofène	400mg	1-1-1	5 jours	
	16.02.2023	Généraliste	Paracétamol/codéine	500mg/30mg	1-1-1	14 jours	
			Paracétamol	500mg	1-1-1	14 jours	
27.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	15 jours		
55	17.11.2022	Généraliste	Paracétamol	500mg	1 à 2 cp SB 3B	3 mois	
	15.02.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	2-2-2 SB 4B	3 mois	
	28.04.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	6/j	3 mois	
56	16.12.2022	Généraliste	Paracétamol	500mg	2/j	3 mois	
	14.02.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	2/j	3 mois	
57	06.03.2023	Dentiste	Kétoprofène	LP 100mg	1-0-1	3 jours	
58	22.11.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	3 mois	

	03.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	3 mois	
59	02.12.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1/j	3 mois	
	02.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1/j	3 mois	
	26.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1/j	3 mois	
60	14.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	6B	AR 2 fois	
61	29.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	15 jours	
62	05.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	3 mois	
	30.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 4/j SB 3B	x	
	10.01.2023	Ophtalmologue	Paracétamol	500mg	1cp SB 1B	x	
	28.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	3 mois	
63	05.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1cp SB 6B	3 mois	
	30.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 4/j 4B	x	
	28.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1cp SB 6B	3 mois	
	26.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1cp SB 6B	3 mois	
64	03.11.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 3/j	1 mois	
	03.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1 4B	x	
	30.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1 max 4/j	x	
	05.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	15 jours	
65	03.11.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 3/j	3 mois	
	02.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 3/j	3 mois	
	14.03.2023	Généraliste	Paracétamol/opium	500mg/25mg	1 à 3/j 3B	x	
66	03.11.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 3/j	3 mois	
	02.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 3/j	3 mois	
	27.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 3/j	x	
67	14.11.2022	Généraliste	Tramadol	LP 150mg	1-0-1	3 mois	
			Paracétamol	1g	1 à 3/j max 4/j 3B	AR 2 fois	
	02.02.2023	Généraliste	Tramadol	LP 150mg	1-0-1	3 mois	
			Paracétamol	1g	1 à 3/j max 4/j 3B	AR 2 fois	
	27.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 3/j max 4/j 3B	AR 2 fois	

68	02.01.2023	Chirurgien gynécologue	Paracétamol/opium/caféine	300mg/10mg/30mg	2-0-2	8 jours	Douleurs post-opératoires
	18.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-0-1	3 mois	
	29.03.2023	Oncologue	Paracétamol/codéine	500mg/30mg	2-2-2	1 mois	
69	15.12.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1 3B	AR 2 fois	
			Ibuprofène	400mg	1-1-1	5 jours	
	09.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1 3B	AR 2 fois	
			Ibuprofène	400mg	1-1-1	5 jours	
70	12.12.2022	Généraliste	Paracétamol/opium	500mg/25mg	1-1-1	1 mois	
	28.03.2023	Généraliste	Paracétamol/opium	500mg/25mg	1-1-1	1 mois	
	07.04.2023	Dermatologue	Paracétamol	500mg	2 à 6/j	x	
	28.04.2023	Rhumatologue	Paracétamol/codéine	500mg/30mg	1-1-1	1 mois	
71	03.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1/j 4B	1 mois	
	28.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1/j 4B	AR 2 fois	
72	08.11.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1cp SB 3B	3 mois	
	30.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1cp SB 3B	3 mois	
	28.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1cp SB 3B	3 mois	
73	24.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1 3B	AR 1 fois	
74	03.11.2022	Dentiste	Paracétamol	1g	4/j SB	x	
	29.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	3/j	15 jours	
75	30.03.2023	Chirurgien thoracique	Ac. niflumique	250mg	1-0-1	8 jours	
			Paracétamol	1g	1-1-1	10 jours	
76	30.03.2023	Généraliste	Etodolac	300mg	1-0-1	10 jours	
77	28.12.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 4/j 6B	3 mois	
78	17.01.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	1-1-1 3B	x	
79	06.01.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	0-1-0	3 mois	
			Paracétamol/opium	500mg/25mg	0-0-1	3 mois	
	04.04.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	0-1-0	3 mois	
			Paracétamol/opium	500mg/25mg	0-0-1	3 mois	

80	21.12.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	2 semaines AR 2 fois	
	04.04.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	2-2-2	1 semaine AR 2 fois	
81	21.12.2022	Généraliste	Paracétamol	500mg	2-2-2	7 jours AR 2 fois	
	04.04.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	2-2-2	7 jours AR 2 fois	
82	18.11.2022	Généraliste	Paracétamol/codéine	500mg/30mg	1 à 4/j SB	15 jours AR 2 fois	Lombalgie
	27.01.2023	Généraliste	Paracétamol/codéine	500mg/30mg	2 à 4/j SB	15 jours AR 2 fois	Lombalgie
	14.04.2023	Généraliste	Paracétamol/codéine	500mg/30mg	1 à 4/j	15 jours AR 2 fois	
83	03.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1/j	3 mois	
	04.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1/j	3 mois	
			Lidocaïne	700mg	1 patch/j	x	ATCD zona
23.04.2023	Urgentiste	Paracétamol	1g	3/j	5 jours		
84	03.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	0-0-1	3 mois	
	04.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	0-0-2	3 mois	
85	03.11.2022	Généraliste	Tramadol/paracétamol	37,5mg/325mg	1-1-0	3 mois	
	01.02.2023	Généraliste	Tramadol/paracétamol	37,5mg/325mg	1-1-0	3 mois	
	19.04.2023	Généraliste	Tramadol/paracétamol	37,5mg/325mg	1-1-0	3 mois	
	25.05.2023	Généraliste	Tramadol/paracétamol	37,5mg/325mg	1-1-0	3 mois	
86	03.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	3 semaines	
	06.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	3 semaines	
87	31.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	8 jours	
88	14.12.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	15 jours	
	15.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	15 jours	
	11.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	15 jours	
89	21.11.2022	Rhumatologue	Flurbiprofène	LP 200mg	1/j	7 mois	
	04.04.2023	Généraliste	Flurbiprofène	100mg	1-1-1	5 jours AR 2 fois	
			Flurbiprofène	LP 200mg	0-0-1	5 jours AR 2 fois	
90	08.03.2023	Généraliste	Tramadol	50mg	1 à 2/j SB 1B	AR 2 fois	
			Paracétamol	1g	1-1-1	15 jours	

91	08.12.2022	Généraliste	Kétoprofène	150mg	1 cp SB	15 jours	
			Néfopam	20mg	1-1-1	8 jours	
	20.12.2022	Urologue	Kétoprofène	LP 100mg	1-0-1	5 jours	
	08.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	4/j	15 jours	
Ibuprofène			400mg	1-1-1	7 jours		
92	16.02.2023	Médecin nucléaire	Paracétamol	1g	1cp SB 1B	x	
93	08.11.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	10 jours	
	18.04.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	1-1-1	7 jours	
94	20.12.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	1 mois AR 2 fois	
	18.04.2023	Ophthalmologue	Paracétamol	500mg	1cp SB 1B	x	
95	24.02.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 2/j	3 mois	
96	26.12.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	2B	1 mois AR 2 fois	
	17.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1	1 mois AR 1 fois	
97	21.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1-1-1 3B	x	
	14.04.2023	Généraliste	Paracétamol	500mg	2-2-2	1 mois	
98	17.04.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	4/j	14 jours	
99	17.11.2022	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 2/j	2 mois	
	12.01.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 2/j	2 mois	
	09.03.2023	Généraliste	Paracétamol	1g	1 à 2/j	2 mois	
100	03.11.2022	Int. urologie	Paracétamol	1g	1-1-1 SB	7 jours	Douleurs post-opératoires
			Tramadol	50mg	4/j SB	5 jours	
	08.11.2022	Généraliste	Acéclofénac	100mg	1-0-1	10 jours	
			Paracétamol	1g	1-1-1	7 jours	
			Tramadol	50mg	2-2-2	7 jours	
	24.11.2022	Généraliste	Tramadol	50mg	2cp 1 à 3/j SB 2B	x	
24.02.2023	Généraliste	Tramadol	50mg	2cp 1 à 3/j SB 2B	x		

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.



Recommandations des prescriptions des antalgiques chez la personne âgée de plus de 65 ans : étude du respect des recommandations sur données officinales

La douleur est un ensemble de mécanismes complexes nous touchant tous et plus particulièrement les personnes âgées. En effet, qu'elle soit provoquée par le vieillissement ou par des pathologies associées, la douleur de la personne âgée est présente et ne doit pas être ignorée. Sa prise en charge devient alors un véritable enjeu afin d'apporter un soulagement efficace, tout en limitant la iatrogénie. La prescription d'antalgiques chez la personne âgée nécessite de connaître les modifications physiologiques provoquées par le vieillissement ainsi que les caractéristiques de chaque antalgique. Des outils d'aide à la prescription et des recommandations ont été élaborées spécifiquement pour le patient âgé et permettent de sécuriser la prescription des antalgiques. Nous avons mené une étude à l'officine afin de savoir dans quelle proportion les prescriptions d'antalgiques respectaient les recommandations. Les résultats de l'étude montrent que seulement 68% des prescriptions respectaient les recommandations. Ceci montre que le pharmacien d'officine se doit de vérifier le respect des recommandations avant la délivrance et de vérifier que les antalgiques prescrits ne présentent pas d'interactions avec les autres traitements ou l'état de santé du patient.

Mots-clés : Douleur, personnes âgées, antalgiques, gériatrie, pharmacie

Recommendations for prescribing analgesics to elder people over 65s : study of compliance with recommendations based on pharmacy data

Pain is a complex set of mechanisms that affects us all, and particularly the elderly. In fact, whether it is caused by the ageing process or by a disease, pain in the elderly is real and must not be ignored. Its management becomes a real challenge, it must provide effective relief while limiting iatrogeny. The prescription of analgesics for this particular patient requires knowledge of the physiological changes caused by ageing, as well as the characteristics of the analgesics. Prescribing aids and recommendations have been developed specifically for elderly patients, making it easier to prescribe safely. We conducted a study in a pharmacy to find out in what extent pain relievers' prescriptions complied with the recommendations. The results showed that only 68% of the prescriptions complied with the recommendations. This proves that the community pharmacist has a duty to check compliance with the recommendations before dispensing and to check that the analgesics prescribed do not interact with other treatments or the patient's health condition.

Keywords : Pain, elderly persons, pain relievers, analgesics, geriatric medicine, pharmacy

