



**HAL**  
open science

# Évaluation de la prise en charge de la douleur et iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées atteintes d'un cancer : étude observationnelle de 115 patients de plus de 75 ans

Mallory Friou

► **To cite this version:**

Mallory Friou. Évaluation de la prise en charge de la douleur et iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées atteintes d'un cancer : étude observationnelle de 115 patients de plus de 75 ans. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01230512

**HAL Id: dumas-01230512**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01230512v1>**

Submitted on 18 Nov 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2015

Thèse n°130

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE  
HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES  
*Conformément aux dispositions de l'arrêté du 04 octobre 1988 tient lieu de*

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 06 novembre 2015 à Bordeaux

Par

**Mallory FRIOU**

Né le 10 juin 1986 à Villeneuve sur Lot (47)

**Evaluation de la prise en charge de la douleur et iatrogénie  
médicamenteuse chez les personnes âgées atteintes d'un cancer  
Etude observationnelle de 115 patients de plus de 75 ans**

Directeur de thèse :

Madame le Docteur E. APRETNA

Jury

Mr le Dr J. GRELLET	Pharmacien, MCU-PH	Président
Mr le Dr L. LABREZE	Médecin	Membre
Mme le Dr C. MERTENS	Médecin	Membre
Mme le Dr A. DAVELUY	Pharmacien, PH	Membre
Mme le Dr V. RATSIMBAZAFY	Pharmacien, PH	Membre
Mme le Dr B. SALLERIN	Pharmacien, PU-PH	Membre

# Remerciements

---

**Aux membres de mon jury,**

**A Monsieur le Docteur J. GRELLET**

*Maître de conférences universitaires, Pharmacien praticien hospitalier*

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en présidant mon jury de thèse

**A Madame le Docteur E. APRETNA**

*Pharmacien spécialiste des CLCC*

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et d'avoir dirigé ce travail.

Merci pour ta patience et ta bonne humeur.

**A Monsieur le Docteur L. LABREZE**

*Médecin spécialiste des CLCC*

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Merci pour vos conseils en algologie.

**A Madame le Docteur C. MERTENS**

*Médecin spécialiste des CLCC*

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Merci pour vos conseils en oncogériatrie.

**A Madame le Docteur A. DAVELUY**

*Pharmacien praticien hospitalier*

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en participant à mon jury de thèse.

**A Madame le Docteur V. RATSIMBAZAFY**

*Pharmacien praticien hospitalier*

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en participant à mon jury de thèse.

**A Madame le Docteur B. SALLERIN**

*Professeur des universités, Pharmacien praticien hospitalier*

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en participant à mon jury de thèse.

**A ma famille,**

A mes parents, A mes frères, Dimitri et Aymeric

Merci pour votre soutien durant toutes ces longues années d'études

**A mes amis,**

Du lot et garonne, Lilia et Damiza, pour tous ces délires et toutes ces soirées

Aux amis de la fac de pharma,

A Soizic, à Célia pour m'avoir épaulé lors de la préparation de l'internat

Aux amis internes et préparateurs, Adrien, Rachel, Vincent, Alan, Thomas, Lise, Elodie,  
Delphine

Pour toute ces soirées, HOP, Ki, pique-nique on the beach et autres.

A tous les autres internes, co-internes, amis, Anneso, Guillaume, Aliénor, Laetitia, Caroline,  
Fanny, Amandine et tous les autres

Aux «M» :

Merci pour ces moments et soirées passés avec vous durant cette dernière année d'internat.

Marion, Morgane, Magrat : you are all the best

Merci à tous les préparateurs d'Haut-Lévêque, Pellegrin et Libourne que j'ai croisé durant  
mon internat et avec qui j'ai travaillé.

Je remercie toute l'équipe de Bergo pour m'avoir supporté pendant une année, Séverine, Julie,  
Amandine, Carine

# Table des matières

---

Liste des figures :	9
Liste des tableaux :	10
Liste des abréviations :	11
Introduction.....	13
Partie I : Généralités .....	14
I - Généralités sur la population âgée .....	14
1 - Le vieillissement .....	14
1.1 - Le vieillissement « réussi » .....	14
1.2 - Le vieillissement « usuel » ou habituel.....	14
1.3 - Le vieillissement « pathologique » .....	14
2 - Définition de la personne âgée .....	15
3 - Démographie actuelle .....	15
4 - Modifications physiologiques.....	16
4.1 - Modifications pharmacocinétiques.....	16
a - Absorption .....	16
b - Distribution.....	17
c - Métabolisation .....	18
d - Elimination.....	19
4.2 - Modifications pharmacodynamiques.....	21
5 - Spécificités de la personne âgée .....	22
5.1 - Comorbidité.....	22
5.2 - Polymédication.....	22
5.3 - Incapacités physiques, psychologiques, cognitives et sociales .....	23
II - Les pathologies cancéreuses chez la personne âgée .....	24
1 - La pathologie cancéreuse .....	24
2 - Incidence des cancers chez la personne âgée.....	24
3 - Répartition des pathologies cancéreuses.....	24
3.1 - Dans la population générale.....	25
3.2 - Chez la population âgée de plus de 75ans .....	26
4 - Evolution de l'incidence du cancer .....	27
III - La douleur cancéreuse .....	28
1 - Définition.....	28
1.1 - Une composante sensori-discriminative .....	28
1.2 - Une composante affective et émotionnelle.....	28

1.3 -	Une composante cognitive.....	28
1.4 -	Une composante comportementale.....	29
2 -	Classification des douleurs.....	29
2.1 -	En fonction de leur durée.....	29
a -	La douleur aiguë.....	29
b -	La douleur chronique.....	29
2.2 -	En fonction de leur type.....	30
a -	La douleur nociceptive.....	30
b -	La douleur neuropathique.....	30
c -	La douleur mixte.....	30
d -	La douleur dysfonctionnelle.....	30
e -	La douleur procédurale.....	31
f -	La douleur psychogène.....	31
3 -	Physiologie de la douleur nociceptive.....	31
3.1 -	Mécanismes périphériques.....	31
a -	Les stimuli nociceptifs.....	31
b -	Les nocicepteurs.....	33
3.2 -	La transmission vers la moelle épinière.....	33
3.3 -	La transmission vers le cortex cérébral :.....	35
3.4 -	Les mécanismes de contrôle :.....	36
a -	Au niveau médullaire.....	36
b -	Au niveau extra-médullaire.....	36
4 -	La douleur cancéreuse.....	37
4.1 -	Prévalence de la douleur cancéreuse.....	37
4.2 -	Etiologie de la douleur cancéreuse.....	37
4.3 -	Caractéristiques de la douleur cancéreuse.....	38
4.4 -	Intensité douloureuse de certains cancers.....	39
5 -	Evaluation de la douleur chez la personne âgée :.....	39
5.1 -	Echelle d'auto-évaluation.....	40
a -	Echelle visuelle analogique (EVA).....	40
b -	Echelle numérique (EN).....	40
c -	Echelle verbale simple (EVS).....	41
5.2 -	Echelles d'hétéro-évaluation adaptées aux personnes âgées :.....	41
5.3 -	Echelles pluridimensionnelles.....	41
IV -	Prise en charge de la douleur.....	42
1 -	Généralités.....	42
2 -	Bases de la prise en charge.....	42

3 -	Palier I : antalgiques non opioïdes .....	44
3.1 -	Le paracétamol .....	44
3.2 -	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien et acide acétylsalicylique .....	44
3.3 -	Cas particulier de l'acide acétylsalicylique .....	46
3.4 -	Le néfopam .....	47
4 -	Palier II et III : les antalgiques opioïdes .....	48
4.1 -	Principales propriétés pharmacodynamiques.....	48
a -	L'analgésie .....	48
b -	Effet neuropsychique .....	49
c -	Effet psychoaffectif.....	49
d -	Dépression respiratoire .....	49
e -	Effet anti-tussif .....	49
f -	Action émétisante .....	49
g -	La constipation .....	50
4.2 -	Présentation des formes galéniques des différents opioïdes .....	50
4.3 -	Les antalgiques opioïdes de palier II.....	51
a -	La codéine/dihydrocodéine.....	51
b -	Le tramadol.....	51
c -	La poudre d'opium .....	51
4.4 -	Les antalgiques opioïdes de palier III.....	51
a -	La titration .....	52
b -	La rotation des opioïdes .....	54
c -	Cas particulier du fentanyl transdermique.....	54
4.5 -	Contre-indications .....	55
4.6 -	Interactions médicamenteuses .....	55
a -	Association contre-indiquée :.....	55
b -	Association déconseillée : .....	55
c -	Association nécessitant des précautions d'emploi : .....	56
d -	Association à prendre en compte :.....	56
4.7 -	Pharmacocinétique (métabolisme et élimination).....	57
a -	Générale .....	57
b -	Par molécule.....	57
4.8 -	Effets indésirables des opioïdes .....	58
a -	Le tractus digestif .....	59
b -	Le système nerveux central.....	59
c -	Le tractus respiratoire .....	60
d -	Le tractus urinaire .....	60

e -	Tolérance et dépendance.....	60
f -	Le système cardiovasculaire.....	60
g -	Le système neuroendocrine.....	61
h -	Le système immunitaire.....	61
i -	Autres.....	61
5 -	Prise en charge des douleurs neuropathiques.....	62
6 -	Les médicaments co-antalgiques.....	63
7 -	Autres thérapeutiques antalgiques.....	63
8 -	Prise en charge antalgique des personnes âgées.....	64
8.1 -	Modification pharmacologique des voies de la douleur.....	64
8.2 -	Impact des modifications pharmacocinétiques sur le traitement antalgique.....	65
a -	Patient insuffisant hépatique.....	65
b -	Patient insuffisant rénal.....	65
c -	Impact de la modification des compartiments de l'organisme.....	66
8.3 -	Utilisation générale des antalgiques chez la personne âgée.....	66
a -	Molécules du palier I.....	66
b -	Molécules du palier II.....	67
c -	Molécules du palier III.....	67
8.4 -	Sous-utilisation des antalgiques.....	68
a -	Le patient.....	68
b -	Le prescripteur.....	68
c -	Les deux protagonistes.....	69
Partie II :	Etude observationnelle.....	70
I -	Introduction.....	70
II -	Objectifs.....	70
III -	Matériels et méthodes.....	70
1 -	Caractéristiques de l'étude.....	70
2 -	Sélection des patients.....	71
3 -	Recueil des données.....	71
IV -	Résultats de l'étude.....	73
1 -	Caractéristiques générales de la population âgée cancéreuse.....	73
1.1 -	Caractéristiques démographiques et anthropométriques.....	73
a -	L'âge.....	73
b -	Le sexe.....	73
c -	Taille et poids.....	74
1.2 -	Motifs d'hospitalisations.....	74



1.3 - Pathologie cancéreuse .....	75
a - Population générale de l'étude .....	75
b - Population féminine de l'étude .....	75
c - Population masculine de l'étude .....	76
d - Répartition en fonction de l'âge .....	76
e - Pathologie cancéreuse métastatique .....	77
f - Traitement anti-cancéreux .....	78
1.4 - Etat nutritionnel des patients .....	78
a - L'indice de masse corporelle .....	78
b - La perte de poids .....	79
c - Le taux sanguin d'albumine .....	80
d - Conclusion .....	81
1.5 - Caractéristiques physiopathologiques .....	81
a - Autonomie des patients .....	81
b - Troubles neuropsychologiques .....	83
c - Comorbidités .....	83
1.6 - Traitement de fond des patients .....	85
a - Polymédication .....	85
b - Classes médicamenteuses prises .....	86
2 - Prise en charge médicamenteuse de la douleur nociceptive .....	87
2.1 - Evaluation de la douleur .....	87
2.2 - Typologie des douleurs .....	87
2.3 - Traitement antalgique .....	88
a - Utilisation des antalgiques du palier I .....	90
b - Utilisation des antalgiques du palier II .....	91
c - Utilisation des antalgiques de palier III .....	91
d - Utilisation associée .....	93
e - Prise en charge des métastases osseuses .....	93
2.4 - Effets indésirables des opioïdes de palier III .....	94
2.5 - Interactions médicamenteuses et opioïdes de palier III .....	95
2.6 - Traçabilité de l'information .....	96
Partie III : Discussion .....	97
Conclusion .....	107
Bibliographie : .....	108
Annexes : .....	115
SERMENT DE GALIEN .....	123

## Liste des figures :

---

Figure n°1 : Évolutions passée et future de l'espérance de vie à la naissance des femmes et des hommes entre 2005 et 2050 en France, selon les trois hypothèses retenues .....	15
Figure n°2 : Formule de Cockcroft et Gault .....	19
Figure n°3 : Formule MDRD .....	20
Figure n°4 : Incidence des cancers en 2012, en France, en fonction de la localisation et du sexe (Source INCa) .....	25
Figure n°5 : Incidence des cancers en 2008 chez les plus de 75 ans, en France, en fonction de la localisation et du sexe (Source INCa) .....	26
Figure n°6 : Site d'action des substances algogènes .....	32
Figure n°7 : Schéma général des voies de la douleur .....	35
Figure n°8 : Schéma de la théorie du portillon.....	36
Figure n°9 : Echelle Visuelle Analogique (EVA) .....	40
Figure n°10 : Echelle Numérique (EN).....	40
Figure n°11 : Répartition des pathologies cancéreuses dans la population étudiée.....	75
Figure n°12 : Répartition des pathologies cancéreuses dans la population féminine étudiée .....	75
Figure n°13 : Répartition des pathologies cancéreuses dans la population masculine étudiée .....	76
Figure n°14 : Répartition des principales pathologies cancéreuses par tranche d'âge de la population étudiée ...	76
Figure n°15 : Evolution de l'autonomie en fonction de l'âge .....	82
Figure n°16 : Répartition des pathologies associées dans la population étudiée.....	84
Figure n°17 : Evolution du nombre de médicaments pris en fonction de l'âge dans la population étudiée.....	86
Figure n°18 : Répartition des patients présentant une douleur par rapport à la présence ou non de traitements antalgiques .....	89
Figure n°19 : Prescriptions antalgiques lors des hospitalisations des patients .....	93
Figure n°20 : Répartition des effets indésirables survenus chez les patients traités par opioïdes de palier III.....	94
Figure n°21 : Répartition des médicaments à prendre en compte .....	95

## Liste des tableaux :

---

Tableau n°1 : Classification des stades d'insuffisance rénale .....	20
Tableau n°2 : Echelle verbale simple .....	41
Tableau n°3 : Présentation des différents opioïdes .....	50
Tableau n°4 : doses équianalgésiques de la Morphine.....	53
Tableau n°5 : doses équianalgésiques des différents opioïdes .....	54
Tableau n°6 : Métabolisme hépatique et élimination rénale.....	57
Tableau n°7 : Valeurs observées relatives à l'âge de la population étudiée .....	73
Tableau n°8 : Valeurs observées relatives à la taille et au poids de la population étudiée .....	74
Tableau n°9 : Répartition des motifs d'hospitalisation dans la population étudiée .....	74
Tableau n°10: Pourcentage de patients ayant un cancer métastatique par type de cancer .....	77
Tableau n°11 : Localisation des métastases chez les patients de l'étude atteints d'un cancer métastaté .....	77
Tableau n°12 : Classification des IMC en fonction de leur grade selon l'OMS .....	78
Tableau n°13 : Valeurs observées relatives à l'IMC de la population étudiée .....	79
Tableau n°14 : Répartition des patients en fonction de leur IMC selon l'OMS .....	79
Tableau n°15 : Répartition des patients de l'étude en fonction de la perte de poids (critères HAS).....	80
Tableau n°16 : Répartition des patients en fonction de leur perte de poids selon Oncodage® .....	80
Tableau n°17 : Répartition des patients en fonction de leur score ECOG.....	82
Tableau n°18 : Répartition des patients de l'étude en fonction du nombre de comorbidités .....	84
Tableau n°19 : Répartition des patients présentant une ou plusieurs comorbidité(s) .....	85
Tableau n°20 : Répartition des patients concernés par la prise d'une des classes médicamenteuses .....	86
Tableau n°21 : Répartition de l'origine douloureuse chez les patients concernés.....	87
Tableau n°22 : Profil d'apparition des douleurs en fonction des patients de l'étude .....	88
Tableau n°23 : Répartition des patients en fonction des antalgiques prescrits et de l'intensité douloureuse .....	90

## Liste des abréviations :

---

ADP : Accès Douloureux Paroxystiques

AEG : altération de l'état général

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

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

AVK : anti-vitamine K

CLUD : Comité de Lutte contre la Douleur

Cox : Cyclo-oxygénases

CRP : Protéine C-réactive

CYP 450 : Cytochrome P 450

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DMI : dossier médical informatisé

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EIM : effets indésirables médicamenteux

EN : Echelle Numérique

EPPH : Effet de Premier Passage Hépatique

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer

HAS : Haute Autorité de Santé

HDJ : Hôpital de jour

HM : Hopital Manager

IASP : International Association for the Study of Pain

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IPP : inhibiteur de la pompe à proton

IR : Insuffisance rénale

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

IV : Intraveineux

LI : Libération immédiate

LP : Libération prolongée

M3G : Morphine-3-glucuronide

M6G : Morphine-6-glucuronide

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

NSP : Ne Sait Pas

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

P-gp : glycoprotéine-p

PCA : Patient Controlled Analgesy

pH : potentiel hydrogène

PO : per os

SC : sous-cutané

SOR : Standards Options Recommandations

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

VAD : Volume apparent de distribution

## Introduction

---

De nos jours dans les pays industrialisés, l'espérance de vie ne cesse de croître et les individus vivent de plus en plus vieux. Cependant vieillissement ne rime pas forcément avec bonne santé. Les personnes âgées restent des personnes fragiles subissant les ravages du temps. Leurs conditions physiologiques altérées les prédisposent à de multiples pathologies.

Le cancer est une pathologie fréquente dans cette tranche de la population. Il nécessite des traitements souvent invalidants. La douleur est fréquemment associée aux pathologies cancéreuses, sa prévalence est élevée chez ces patients. Souvent intenses, les douleurs cancéreuses vont nécessiter des traitements antalgiques adaptés comme les antalgiques opioïdes.

Une bonne prise en charge du cancer nécessite un traitement efficace de la douleur cancéreuse. Cette prise en charge reste un enjeu de Santé Publique, elle est inscrite dans le plan cancer 2014-2019 et dans la démarche d'accréditations des hôpitaux par la HAS (certification V2014).

Cette thérapeutique antalgique doit être individualisée en fonction de chaque patient et doit prendre en compte le terrain particulier du patient âgé, la présence de comorbidité et la polymédication. De plus peu d'étude ont été réalisées sur l'efficacité et la tolérance des traitements antalgiques chez ces patients.

L'ajout de ce traitement n'est donc pas sans conséquence en termes de iatrogénie médicamenteuse. Le risque d'apparition d'effets indésirables est fréquent et les interactions médicamenteuses possibles, chez ces patients souvent polymédiqués. Les incapacités physiques, psychologiques et sociale peuvent être à l'origine d'un mésusage.

Le sujet d'étude de cette thèse est centré sur les personnes âgées atteintes d'un cancer, leur douleur et leurs traitements antalgiques.

Dans un premier temps seront exposés les généralités sur les personnes âgées, leurs modifications physiologiques et leurs spécificités, la répartition des cancers dans cette tranche de la population, la description de la douleur notamment cancéreuse et la prise en charge médicamenteuse avec un focus chez les personnes âgées.

Dans un deuxième temps, la méthode, les résultats de l'étude seront exposés et une discussion sera menée.

# Partie I : Généralités

---

## I - Généralités sur la population âgée

### 1 - Le vieillissement

Le vieillissement est un phénomène naturel affectant tous les êtres vivants au cours de leur vie. Il résulte de processus physiologiques et psychologiques complexes, lents et progressifs qui vont entraîner la modification des structures et des fonctions de l'organisme le rendant ainsi de plus en plus vulnérable et susceptible de mourir.(1) Ces processus vont dépendre des facteurs génétiques de l'individu ainsi que de l'environnement dans lequel il évolue.

Deux gérontologues Américains (Rowe et Kahn) ont établi trois modalités de vieillissement.(2) Ces modalités permettent de distinguer les phénomènes physiologiques liés aux vieillissements, des phénomènes pathologiques liés à la maladie.

#### 1.1 - Le vieillissement « réussi »

Il correspond à 20-30% de la population âgée. Il est défini par Rowe et Kahn comme un vieillissement avec une absence de maladie chronique, d'incapacité et de facteur de risques. Un maintien des capacités physiques, cognitives et sociales est présent.

#### 1.2 - Le vieillissement « usuel » ou habituel

Il se distingue du précédent par l'apparition de troubles physiques, psychiques ou cognitifs. Ceux-ci sont liés à la dégradation naturelle et physiologique de certaine fonction organique.

#### 1.3 - Le vieillissement « pathologique »

Ce type de vieillissement est aggravé par la survenue de comorbidités ou de maladies chroniques entraînant des incapacités physiques, psychiques et cognitives.(1)

## 2 - Définition de la personne âgée

Il n'existe pas d'âge frontière pour caractériser un individu de jeune ou d'âgé. Certains âges sont fixés arbitrairement par les instances internationales ou nationales de la santé mais ceux-ci ne constituent qu'un indicateur. Pour l'OMS une personne est considérée comme âgée à partir de 65ans. En France, l'ANSM considère un sujet âgé à partir de 75ans ou de 65 ans en présence de polyopathologies.(3) Cependant le vieillissement est un phénomène qui évolue différemment pour chaque individu. La prise en compte d'un patient âgé dans sa globalité est donc nécessaire.

## 3 - Démographie actuelle

Au 1<sup>er</sup> janvier 2015, en France, la tranche de population des plus de 65 ans était représentée par 12,2 millions d'individus soit 18% de la population. Celle des plus de 75 ans correspondait à 6,1 millions d'individus soit 9% de la population.

En 10 ans, la part dans la population des plus de 65 ans a augmenté de 2,1 point et celle des plus de 75ans de 1,1 point.

L'espérance de vie continuant d'augmenter, on estime qu'à l'horizon 2050, un tiers de la population française aura plus de 60 ans. Les plus de 75ans représenteront quant à eux 16% de la population soit 11 millions d'individus.(4,5)

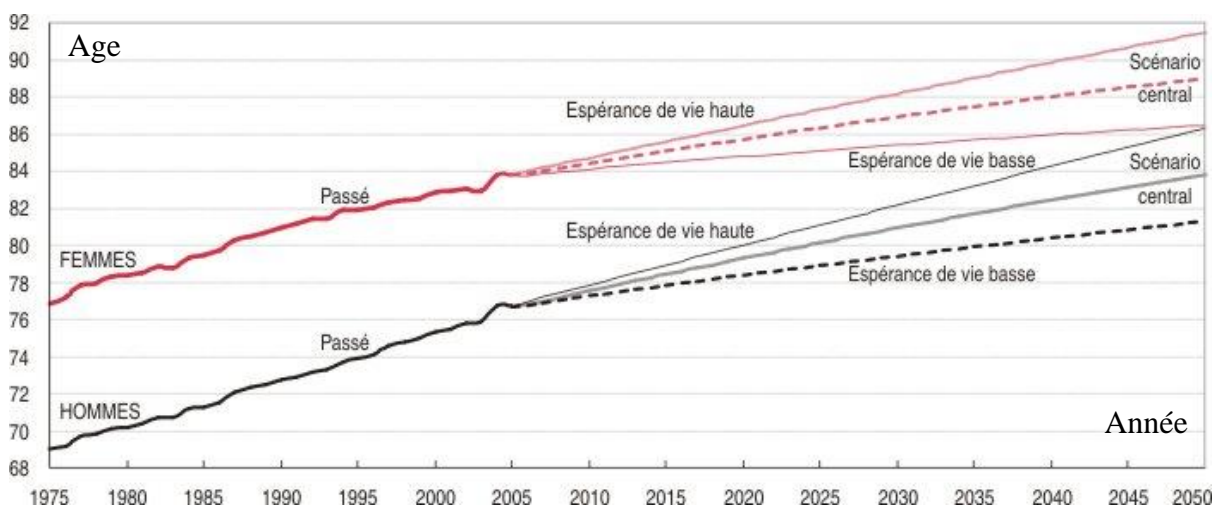


Figure n°1 : Évolutions passée et future de l'espérance de vie à la naissance des femmes et des hommes entre 2005 et 2050 en France, selon les trois hypothèses retenues

(Source : Insee, projections de population 2005-2050)



Cette augmentation de l'espérance de vie en France est en partie liée aux progrès effectués au niveau médical, aux conditions d'hygiène et sanitaire excellentes. Mais également à la qualité nutritionnelle de notre nourriture.(6)

#### 4 - Modifications physiologiques

Le vieillissement entraîne des altérations organiques et fonctionnelles des organes. Ces altérations ont des répercussions sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments.

##### 4.1 - Modifications pharmacocinétiques

La pharmacocinétique correspond à l'étude du devenir d'une molécule dans l'organisme. Elle prend en compte quatre phases différentes : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion de la molécule.

###### a - Absorption

###### **La voie orale :**

L'absorption chez le sujet âgé est généralement peu modifiée par rapport au sujet jeune. Les modifications apparaissant au niveau du tractus digestif sont plus responsables d'une modification de la vitesse d'absorption du principe actif que de la quantité absorbée.

Les altérations retrouvées sont une diminution de l'épaisseur de la muqueuse gastro-intestinale, du débit sanguin splanchnique, un ralentissement de la motricité intestinale et de la vidange gastrique, tout ceci entraînant un ralentissement de l'absorption.

Du fait d'un ralentissement de l'absorption, les molécules subissant un effet de premier passage hépatique (EPPH) important risquent de voir leur taux sanguin augmenté. Par exemple, ceci est observé avec le propranolol.

Une achlorhydrie est également retrouvée entraînant une augmentation du pH gastrique. Un pH basique influence la dissolution de certains médicaments, l'ionisation et la solubilité des

principes actifs. Les molécules possédant un profil basique comme les benzodiazépines sont dans ce cas plus absorbées.(7)

L'utilisation de solution buvable est préférée chez le sujet âgé car elle ne nécessite pas de dissolution de la forme pharmaceutique et permet le maintien de l'absorption.

### **La voie cutanée :**

La qualité de la peau est fragilisée par le vieillissement. Celle-ci devient plus fine et la couche cornée est moins hydratée. Cette altération modifie la biodisponibilité des principes actifs administrés via les dispositifs transdermiques ou les topiques. L'impact sur la biodisponibilité n'a pas été étudié, mais on peut s'attendre à ce que l'absorption des molécules hydrophiles soit diminuée.

L'application des dispositifs transdermiques est à effectuer avec précaution chez la personne âgée du fait de la fragilité de la peau.

### **La voie intra-musculaire et sous-cutanée :**

L'absorption est diminuée de par la diminution de la perfusion vasculaire au niveau des muscles et des tissus sous-cutanés.(8)

#### **b - Distribution**

La distribution des médicaments dépend de la perfusion sanguine, des protéines de transport ainsi que de la composition des compartiments de l'organisme.

La perfusion sanguine générale est peu modifiée, en effet le débit cardiaque est préservé, seule la fréquence cardiaque tend à diminuer ce qui a peu d'impact sur la distribution des médicaments.(6)

La concentration sanguine en protéines totales subit peu de variation. Mais leur répartition est modifiée. L'albumine, principale protéine circulante de l'organisme décroît de 20% entre 20 et 70 ans.(9) Une diminution de la synthèse hépatique et de la fonction rénale en sont les principales raisons. La présence d'une dénutrition chez la personne âgée peut accentuer ce phénomène.

L'albumine possède un nombre important de site de fixation pour les molécules de nature basiques et peu de site pour les molécules acides.

Sa diminution a principalement un impact sur les principes actifs de nature acides comme les AINS, mais également sur les médicaments à marge thérapeutique étroite tels que les AVK. La fraction libre de ces principes actifs se trouve augmentée ainsi que leur volume apparent de distribution (VAD).(7) Ce phénomène est à l'origine d'une majoration des effets indésirables. Parallèlement l' $\alpha$ 1-glycoprotéine acide autre protéine circulante se retrouve à une concentration plus importante chez la personne âgée. Cette protéine fixe préférentiellement les molécules basiques. Comme l'albumine diminue en parallèle, il n'y a pas d'impact sur la distribution des principes actifs basiques.

La composition du corps change chez la personne âgée. La masse grasse augmente, la masse maigre et l'eau corporelle totale diminuent. Le VAD des molécules lipophiles comme le fentanyl augmente du fait d'une répartition plus importante dans l'organisme, leur demi-vie est augmentée par un phénomène de stockage et relargage.

Le VAD des molécules hydrophiles comme le paracétamol ou la morphine diminue entraînant un risque de surdosage par augmentation du taux sérique. Néanmoins cette modification de la répartition masse grasse n'est pas prise en compte dans la pratique clinique.(9)

Au niveau du système nerveux central, la barrière hémato-encéphalique devient plus perméable et favorise le passage des molécules. La glycoprotéine P (P-gp), protéine de transport permettant l'expulsion de certaines molécules hors des cellules formant la barrière hémato encéphalique, est moins présente. Il en résulte une stagnation des molécules dans le liquide céphalo rachidien.(10)

### c - Métabolisation

Une grande partie du métabolisme des médicaments a lieu au niveau hépatique. Le foie perd 1% de son volume par an à partir de 50 ans, sa perfusion sanguine décroît de 30% et son activité métabolique diminue de 30% après 70 ans.(7,11)

La diminution de l'activité métabolique concerne principalement les réactions de phase I qui comprennent les phénomènes d'oxydation et de réduction médiés par le complexe enzymatique CYP 450.

Les réactions de phases II de conjugaisons sont peu altérées par le vieillissement.

Globalement la métabolisation hépatique est peu affectée par l'âge, les ajustements des doses de principe actif chez la personne âgée seront rarement nécessaires.

Toutes ces modifications concernent préférentiellement les médicaments ayant un effet de premier passage hépatique tel que la morphine et ceux fortement métabolisés par les réactions de phase I. Pour ces médicaments la clairance hépatique est alors diminuée pouvant entraîner une augmentation de leur demi-vie, de leur concentration sérique, de leur distribution, de leur activité et de leur toxicité.

#### d - Elimination

L'élimination des molécules hydrophiles s'effectue en grande partie au niveau rénal. Le rein a perdu entre 20 et 30% de sa masse à 70 ans. Cette perte s'effectue surtout au niveau cortical où les glomérules se hyalinisent et se sclérosent. Le flux sanguin diminue avec l'âge et entraîne une réduction de la filtration, de la réabsorption et de la sécrétion tubulaire.

La conséquence est une diminution de la clairance rénale et par conséquent une augmentation de la demi-vie des principes actifs et de leurs métabolites.

La fonction rénale doit être systématiquement surveillée chez la personne âgée afin d'adapter les traitements. Son évaluation peut se faire par le calcul de la clairance rénale de la créatinine ou du débit de filtration glomérulaire (DFG).

La clairance rénale de la créatinine peut être obtenue à partir de la formule de Cockroft et Gault. Cette équation prend en compte la créatininémie, le poids et l'âge du patient.

$$\text{Clairance (mL/min)} = \left( \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/L})} \right) \times K$$

Avec : K = 1,23 pour les hommes

K= 1,04 pour les femmes

Age en années

*Figure n°2 : Formule de Cockroft et Gault*

Les équations mesurant le débit de filtration glomérulaire sont les formules MDRD et CKD-EPI.

$$DFG = 186 \times \text{Créatininémie}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si♀)} \times 1,212 \text{ (si race noire)}$$

Avec : DFG en mL/min/1,73m<sup>2</sup>

Créatininémie en mg/dl

Age en année

*Figure n°3 : Formule MDRD*

La formule CKD-EPI permet d'augmenter la précision de la formule MDRD pour les valeurs de DFG > 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Les formules mesurant le DFG sont désormais largement utilisées du fait de leur plus grande fiabilité. Elles ont supplanté l'équation de Cockcroft et Gault qui sous-estimerait la fonction rénale chez les patients âgés. Cela est en partie lié à la fonte musculaire qui entraîne un taux anormalement bas de créatinine. La formule de Cockcroft et Gault reste néanmoins la référence pour l'adaptation posologique de par son utilisation dans les études cliniques.(12)

A partir de certaines valeurs du DFG, des niveaux d'insuffisance rénale sont affiliés.

<b>DFG (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>caractérisation de l'IR</b>
30-59	IR modérée
15-29	IR sévère
<15	IR terminale

*Tableau n°1 : Classification des stades d'insuffisance rénale*

## 4.2 - Modifications pharmacodynamiques

La pharmacodynamie est l'étude de l'interaction d'une molécule sur un récepteur physiologique et de l'effet engendré sur notre organisme.

Avec l'avancée dans l'âge, la sensibilité des récepteurs aux molécules physiologiques ou thérapeutiques change. Leur répartition, leur nombre et leur réponse après activation sont également modifiés.

Au niveau cardiovasculaire, les récepteurs adrénergiques du système nerveux autonome sont moins nombreux, moins sensibles aux catécholamines et par conséquent aux  $\beta$ -bloquants.(9)

La sensibilité des récepteurs à la pression artérielle est également diminuée augmentant ainsi le risque d'hypotension orthostatique et de chutes.(13)

Au niveau des récepteurs du centre de la respiration, la sensibilité à l'hypoxie et à l'hypercapnie est diminuée. La mise en route des mécanismes ventilatoires pour compenser ces situations est plus lent.(13) Cette absence de compensation est problématique dans certaines situations cliniques de décompensation pulmonaire notamment lors de bronchopneumopathies chroniques obstructives.

Au niveau du système nerveux central, la sensibilité et le nombre des récepteurs sont augmentés entraînant une augmentation de la réponse aux traitements agissant à ce niveau. Ceci est amplifié par la diminution du nombre de neurones et de l'activité synaptique.(13) Les molécules ayant une action centrale tel que les opioïdes, benzodiazépines, antidépresseurs, neuroleptiques et antiépileptiques auront des effets plus importants et prolongés. Le risque de chute, de confusion et de trouble de la vigilance est alors plus important.

Au niveau rénal, le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) est moins efficace entraînant une réponse moindre face à une hypotension. La possibilité de concentrer et de diluer les urines, de maintenir l'homéostasie ionique est diminué, le risque de déshydratation et de troubles ioniques est ainsi augmenté. Les médicaments interagissant avec le SRAA tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les Sartans seront à surveiller.(9)

## 5 - Spécificités de la personne âgée

### 5.1 - Comorbidité

Les comorbidités correspondent aux affections qui coexistent chez un patient mais qui ne sont pas liées à la pathologie étudiée.

Avec l'avancée dans l'âge, la notion de comorbidité apparaît fréquemment. Le patient âgé en présente le plus souvent une ou plusieurs.

La comorbidité la plus retrouvée chez la personne âgée atteinte de cancer est l'hypertension artérielle touchant 46% de la population des plus de 74 ans.(14) Puis sont retrouvés les antécédents de tumeurs solides, l'angor, les maladies respiratoires et le diabète.

Les comorbidités interfèrent sur la survie du patient, la progression et le traitement de la pathologie cancéreuse.(15)

### 5.2 - Polymédication

Elle est définie par l'OMS comme l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou par l'administration d'un nombre excessif de médicaments.

Les sujets âgés sont pour la plupart polypathologiques, la polymédication est donc fréquente chez ces patients. Cette surconsommation de médicaments provient à la fois des prescriptions médicales et de l'automédication. La population des plus de 75 ans polymédiqués est estimée à 10% selon l'HAS.(16) En effet, il a été observé que chez les personnes âgées de plus de 75 ans, 67% acquièrent au moins un produit pharmaceutique par mois. Alors que seulement 35% des moins de 65 ans en consomme la même quantité. Les individus de plus de 65 ans utilisent en moyenne 3,6 médicaments différents par jour. Ce chiffre augmente à 4,0 pour la tranche d'âge de 75 à 84 ans et à 4,6 pour les plus de 85 ans.(17)

On estime qu'à partir de trois médicaments, la survenue d'interactions médicamenteuses est complexe et non prévisible. Une interaction médicamenteuse étant définie comme la modification de l'activité et de la toxicité d'une molécule par l'adjonction d'une autre dans l'organisme. De plus l'incidence des effets indésirables augmente proportionnellement avec le nombre de médicament.(18)

### 5.3 - Incapacités physiques, psychologiques, cognitives et sociales

L'avancée dans l'âge rend plus vulnérable. Des troubles physiques apparaissent au niveau locomoteur et sensoriel, problème de vue et d'ouïe par exemple. Les troubles cognitifs sont plus fréquents avec des difficultés de compréhension et de mémorisation. Les troubles psychologiques à titre de dépression et d'anxiété croissent. De plus l'isolement social amical et familial se fait de plus en plus sentir. Tout ceci peut concourir à une prise en charge non optimale. Le patient peut manquer de soins et son implication dans ses traitements peut être défaillante : non observance, mésusage des médicaments par défaut de compréhension.



## II - Les pathologies cancéreuses chez la personne âgée

### 1 - La pathologie cancéreuse

Le mot cancer est un nom latin qui signifie crabe. Ce nom a été évoqué pour la première fois par le médecin grec Hippocrate (460-377 avant J-C). Il avait en effet observé que la forme anatomique de certaines tumeurs mammaires qui possédaient des prolongements veineux étendus ressemblait à l'anatomie du crabe.

La pathologie cancéreuse est une maladie caractérisée par la multiplication anarchique et non contrôlée de cellules anormales. Elle se développe en premier lieu localement au niveau d'un tissu sain, il s'agit de la tumeur primitive. La capacité de la tumeur à se multiplier peut entraîner par la suite une dissémination dans l'organisme entier et la formation de métastases.

### 2 - Incidence des cancers chez la personne âgée

L'incidence des cancers en France a doublé au cours de ces 25 dernières années. Cette augmentation est à la fois liée à l'accroissement démographique mais aussi au vieillissement de la population. En 2012, 355 000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués en France, touchant 200 000 hommes et 155 000 femmes selon les données de l'INCa.(19)

L'incidence des cancers augmente avec l'âge. Ainsi en France, environ 30% des cancers diagnostiqués en 2008 concernaient des patients âgés de plus de 75ans. Soit 63 000 hommes et 46 000 femmes.(20)

### 3 - Répartition des pathologies cancéreuses

L'incidence des différentes pathologies cancéreuses varie en fonction de l'âge et du sexe des individus.

### 3.1 - Dans la population générale

Les dernières données proviennent du rapport de l'INCa de 2014 sur les cancers en France, ces données ont été obtenues sur l'année 2012.(19)

Chez les femmes, à tous âges confondus, le cancer le plus fréquemment retrouvé est le cancer du sein avec 48 800 (31%) nouveau cas. Viennent-en suivant le cancer colorectal avec 18 920 (12%) nouveaux cas et les cancers pulmonaires avec 11 300 (7%) nouveaux cas.

Dans la même situation, chez les hommes, le cancer de la prostate est au premier rang avec 56 840 (28%) nouveau cas. Les cancers pulmonaires au deuxième rang avec 28 200 (14%) nouveaux cas et le cancer colorectal au troisième rang avec 23 200 (12%) nouveaux cas.

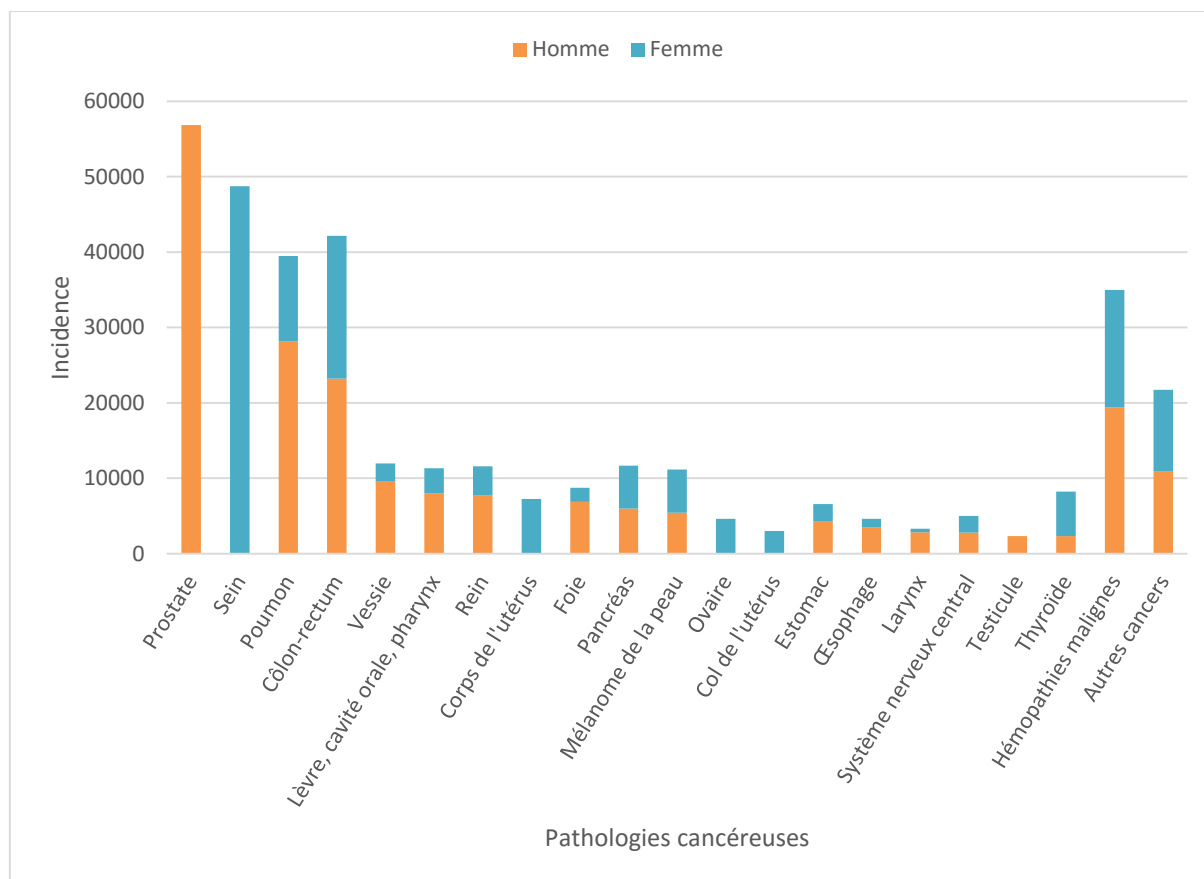


Figure n°4 : Incidence des cancers en 2012, en France, en fonction de la localisation et du sexe (Source INCa)

### 3.2 - Chez la population âgée de plus de 75ans

Chez les femmes, le cancer du sein reste le plus fréquent mais son incidence comme celle du poumon diminue avec l'âge. A l'inverse le cancer colorectal représente une part plus importante des cancers diagnostiqués.

Chez les hommes, le cancer de la prostate reste le plus fréquent, son incidence est stable. Le nombre de cancer au niveau colorectal diagnostiqué augmente avec l'âge comme chez les femmes et les cancers pulmonaires diminuent.

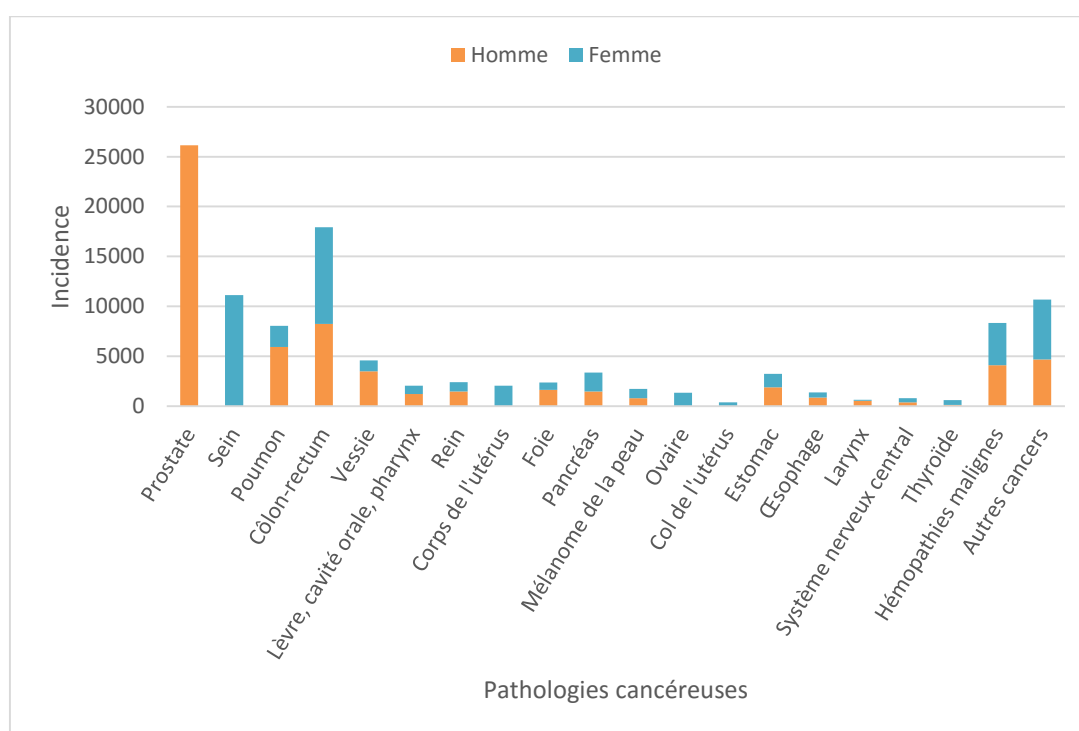


Figure n°5 : Incidence des cancers en 2008 chez les plus de 75 ans, en France, en fonction de la localisation et du sexe (Source INCa)

Certains cancers sont retrouvés de manière prépondérante chez la personne âgée.

Dans le cas des tumeurs solides, 62% des cancers de la vessie sont diagnostiqués chez les femmes de plus de 75ans et à 49% chez les hommes de plus de 75ans.(20)

Pour ce qui est des hémopathies malignes, les myélomes multiples sont retrouvés dans 50% et 43% des cas chez les femmes et les hommes de plus de 75ans. Il en est de même pour la leucémie lymphoïde chronique qui est retrouvée dans 49% et 37% des cas chez les femmes et les hommes de plus de 75ans.(20)

#### 4 - Evolution de l'incidence du cancer

Bien qu'il ait été observé en 30 ans (entre 1975 et 2005) une augmentation de 16 à 29% du nombre de patients cancéreux de plus de 75ans, aucune évaluation de l'incidence future ne peut être effectuée de manière précise. En effet, il n'est pas possible de prévoir sur le long terme la répartition démographique de la population. De plus l'incidence des pathologies par rapport à l'âge va varier en fonction des facteurs de risques auxquels la population peut être exposée, des nouvelles techniques de diagnostic ou de dépistage.(15)

Différentes projections ont été réalisées par l'INCa. Si on retient l'hypothèse centrale, il a été estimé qu'à l'horizon 2025, 81 838 hommes et 52 890 femmes de plus de 75ans seront atteints d'une pathologie cancéreuse. Soit par rapport à 2008, une augmentation de 30% chez les hommes et de 15% chez les femmes.

### III - La douleur cancéreuse

#### 1 - Définition

Selon l'International Association for the Study of Pain (IASP), la douleur se définit comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire présente ou potentielle ou décrite en ces termes.(21)

La perception douloureuse est un phénomène subjectif et complexe caractérisé par différentes composantes.

Elle peut être classée de manières diverses notamment en fonction de son type et de sa durée.

##### 1.1 - Une composante sensori-discriminative

Elle correspond aux mécanismes neurophysiologiques qui permettent l'analyse du type de douleur (brûlure, décharge électrique, torsion...), de sa situation, de son intensité et de sa durée. (22)

##### 1.2 - Une composante affective et émotionnelle

Elle correspond au caractère désagréable et/ou pénible, engendré par l'expérience douloureuse. Celle-ci va varier en fonction du type de douleur mais également en fonction du contexte de survenue. Elle va avoir un impact sur l'humeur du patient. Le patient peut par exemple devenir anxieux et/ou dépressif lors de douleurs chroniques.(22)

##### 1.3 - Une composante cognitive

Elle correspond aux processus mentaux qui vont interférer avec la perception de la douleur. Ils vont être à l'origine d'une adaptation comportementale. Ces processus sont l'attention, la diversion, l'interprétation, l'anticipation, le souvenir d'expériences douloureuses et la décision du comportement à adopter. (22)

#### 1.4 - Une composante comportementale

Cette composante regroupe toutes les réactions verbales (plaintes), motrices (mimiques, postures algiques) et végétatives de l'individu face à la douleur. (22)

Elle va être influencée par l'environnement du patient, son contexte professionnel, familial, socio-économique, culturel, ethnique et religieux passé ou présent.

## 2 - Classification des douleurs

### 2.1 - En fonction de leur durée

#### a - La douleur aiguë

La douleur aiguë est souvent d'apparition brutale et ne dure pas dans le temps. Elle est considérée comme un signal d'alarme pour le corps humain. Une fois l'origine identifiée et un traitement étiologique approprié, celle-ci disparaît.

#### b - La douleur chronique

La douleur chronique est définie par l'HAS comme un syndrome multidimensionnel. La douleur est exprimée, quelle que soit sa topographie et son intensité, de manière persistante ou récurrente au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée. Elle répond insuffisamment aux traitements, entraîne une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient. On considère qu'une douleur est chronique quand elle persiste plus de 3 mois.

Lorsqu'elle devient chronique, la douleur perd son but de signal d'alarme et devient une maladie en tant que telle.(23)

## 2.2 - En fonction de leur type

### a - La douleur nociceptive

La douleur nociceptive est une douleur liée à une stimulation persistante et excessive des nocicepteurs somatiques ou viscéraux. Elle est le plus souvent aiguë mais peut se chroniciser dans certains états pathologiques. Ce type de douleur est retrouvé par exemple dans les états inflammatoires, dans les douleurs cancéreuses ou l'arthrose.

Elles peuvent être de nature mécanique, se déclenchant à la mobilisation. Mais également inflammatoire, persistante la nuit et souvent associées à une raideur matinale.(24)

Les traitements antalgiques classiques sont actifs dans ce type de douleur.

### b - La douleur neuropathique

Elle est définie selon l'IASP, comme une douleur liée à une lésion ou une maladie du système somatosensoriel. Elle se caractérise par une composante continue de type brûlure associée à une composante fulgurante de type décharge électrique. A cette douleur peuvent s'ajouter des troubles de la sensibilité comme la paresthésie, sensation anormale non douloureuse (fourmillements ou picotements) qui n'est pas déclenchée par un stimulus. Mais également la dysesthésie qui correspond à des sensations anormales déclenchées par un stimulus et pouvant être douloureuses.

Les douleurs neuropathiques peuvent survenir dans le cas de zona, neuropathie périphérique ou en situation post-chirurgicale.

Les médicaments anti-épileptiques et anti-dépresseurs sont indiqués dans ce cas-là.

### c - La douleur mixte

Elle associe les composantes nociceptives et neuropathiques.

### d - La douleur dysfonctionnelle

Il s'agit d'une douleur liée à un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur sans étiologie retrouvée. Elles sont retrouvées dans la fibromyalgie, la céphalée de tension, la colopathie fonctionnelle ou la cystite interstitielle.

La douleur dysfonctionnelle répond peu aux traitements pharmacologiques et sa prise en charge nécessite des thérapeutiques non-pharmacologiques.

#### e - La douleur procédurale

C'est la douleur induite par les soins tels que les réfections de pansements ou les ponctions. C'est une douleur qui peut être prévenue avant l'acte de soins.

#### f - La douleur psychogène

Il s'agit d'une douleur sans cause organique, se manifestant de façon atypique dans un contexte de troubles psychopathologiques. Son traitement nécessite le plus souvent une consultation psychologique ou psychiatrique.

### 3 - Physiologie de la douleur nociceptive

La sensation douloureuse est perçue par notre cerveau grâce à la mise en route de différents mécanismes successifs. Le message douloureux (ou nociceptif) prend naissance en périphérie du corps humain, à la suite d'une stimulation nociceptive (piqûre, brûlure, pression,...). Celui-ci se propage par les fibres nerveuses jusqu'à la moelle épinière où il effectue un relais. Puis il gagne le cerveau où il va être analysé. Le message douloureux peut être modulé tout au long de son parcours en particulier au niveau médullaire et extra-médullaire.

#### 3.1 - Mécanismes périphériques

Le message douloureux se forme en périphérie, suite à l'activation des récepteurs sensoriels à la douleur (nocicepteurs) par des stimuli nociceptifs.

##### a - Les stimuli nociceptifs

De nombreux stimuli nociceptifs existent, ils sont de trois types :

- mécanique (pression, étirement,...)
- thermique (chaud, froid)
- chimique

Les stimuli mécaniques et thermiques activent directement les nocicepteurs périphériques.



Les stimuli chimiques correspondent à des substances dites algogènes qui peuvent être libérées lors des lésions cellulaires ou engendrées par les phénomènes inflammatoires. Une partie de ces substances peut également sensibiliser les nocicepteurs aux stimuli nociceptifs et/ou maintenir l'état inflammatoire.

Les cellules lésées libèrent directement des ions  $H^+$  et de l'ATP qui vont activer les nocicepteurs.

Les phénomènes inflammatoires entraînent la formation de :

- Bradykinine provenant des kininogènes circulants. Elle active les nocicepteurs et augmente la perméabilité vasculaire.
- Cytokines pro-inflammatoires, histamine, sérotonine libérés par les cellules du système immunitaire.
- Prostaglandines qui vont sensibiliser les nocicepteurs.

Les nocicepteurs eux-mêmes libèrent des substances appelées neuropeptides (substance P, CGRP). Ils sont responsables de l'auto-entretien du message douloureux par activation des mastocytes, vasodilatation et augmentation de la perméabilité vasculaire. (25)

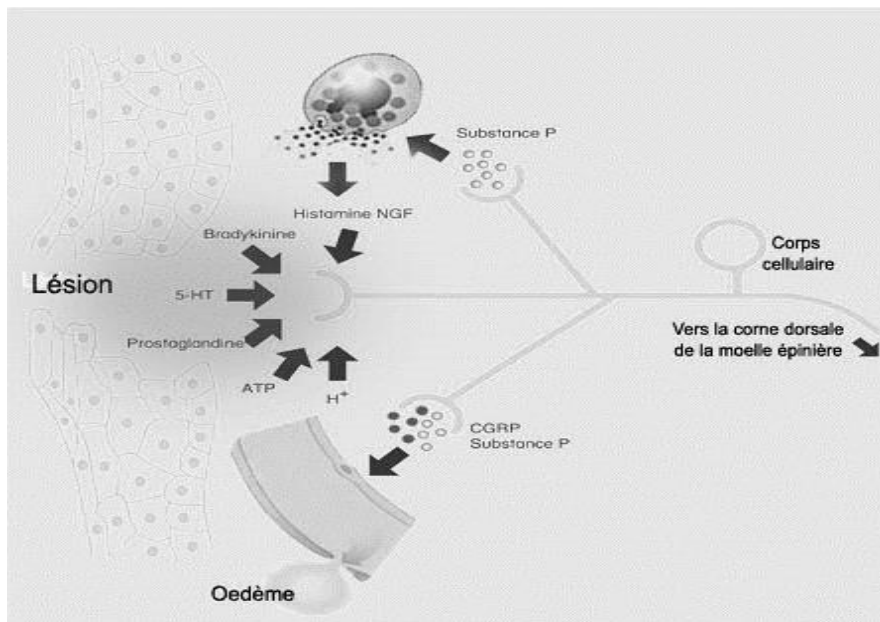


Figure n°6 : Site d'action des substances algogènes

## b - Les nocicepteurs

Les nocicepteurs correspondent à des terminaisons nerveuses libres qui se trouvent au niveau des organes périphériques (tissus cutanés, muscles, cartilages, paroi des viscères). Ils se poursuivent par des fibres nerveuses de type A $\delta$  ou C. Ces nocicepteurs sont à la genèse du message douloureux, ils sont capables de transformer un stimulus nocif en un message douloureux.

Les nocicepteurs sont classés en deux types :

- Les mécanonocicepteurs : ces nocicepteurs sont sensibles aux stimulations mécaniques et à la température. Ils se poursuivent par les fibres nerveuses A $\delta$ .
- Les nocicepteurs C polymodaux : ce sont les récepteurs sensibles à la douleur les plus fréquents (75%). Ils répondent aux stimulations mécaniques, thermiques et chimiques. Ils se poursuivent par les fibres nerveuses C.

Il existe une corrélation entre l'intensité du stimulus nociceptif et la fréquence de décharge des récepteurs. Une stimulation répétée entraîne une sensibilisation des récepteurs, leur seuil d'activation va alors diminuer. Ceci est à l'origine de l'hyperesthésie périphérique. Il s'agit de la perception d'une douleur intense alors que les récepteurs sont faiblement stimulés.

Des dysfonctionnements peuvent également apparaître au niveau des nocicepteurs, notamment l'allodynie qui correspond à la perception d'un stimulus non nociceptif comme un message nociceptif et qui va être à l'origine d'une sensation douloureuse.

### 3.2 - La transmission vers la moelle épinière

Deux types de fibres nerveuses sont impliqués dans la transmission du message douloureux de la périphérie vers la moelle épinière.

#### **Les fibres A $\delta$ :**

Elles sont peu myélinisées, à conduction lente (4 à 30 m/s) et de petit diamètre (1 à 5  $\mu$ m). Elles transmettent les informations suite aux stimuli mécaniques et thermiques. Elles sont responsables d'une perception douloureuse aiguë, localisée, à type de pique brève. Il s'agit de la première douleur perçue qui va permettre le réflexe de retrait.

### **Les fibres C :**

Elles sont amyéliniques, à conduction très lente (0,4 à 2 m/s) et de très petit diamètre (0,3 à 1,5  $\mu\text{m}$ ). La perception douloureuse transmise par ces neurones est ressentie de manière plus diffuse de type brûlure. Elle est également d'apparition plus tardive et est persistante.

Un autre type de fibre est impliqué dans la conduction des sensations tactiles et proprioceptives. Il s'agit des fibres  $A\beta$  qui sont des neurones myélinisés et de gros diamètre (5 à 12  $\mu\text{m}$ ). Elles vont permettre de véhiculer les messages sensitifs rapidement (30 à 70 m/s) et ont un rôle dans la modulation du message douloureux au niveau médullaire.

Au niveau de la moelle épinière, ces fibres dites afférentes sont connectées avec des fibres dites de projection.

Deux types de neurones sont impliqués dans ces fibres de projection :

- Les neurones nociceptifs spécifiques qui reçoivent les afférences des fibres  $A\delta$  et C. Ils ne répondent qu'à un influx de nature nociceptif et propagent l'influx douloureux à partir d'un certain seuil de stimulation.
- Les neurones nociceptifs non spécifiques recevant les afférences des fibres  $A\beta$ ,  $A\delta$  et C. Ils répondent aux influx nociceptifs et non nociceptifs. Le message transmis devient douloureux à partir d'un certain seuil d'excitabilité dépassé. Des messages provenant de différentes zones sont conduits via ces neurones. Cela est à l'origine des douleurs projetées.

La transmission entre les neurones de la moelle épinière s'effectue au niveau synaptique par des neurotransmetteurs. Il s'agit principalement d'acides aminés excitateurs (glutamate) et de neuropeptides (substance P)

Les neuropeptides modulent l'information transmise par les neurotransmetteurs excitateur ou inhibiteur.

Au niveau présynaptique des récepteurs sensibles à l'ATP, à la sérotonine (5-HT<sub>3</sub>) et aux prostaglandines favorisent la libération des neurotransmetteurs excitateurs.

D'autres récepteurs sensibles aux enképhalines endogènes et aux opioïdes ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ), à la sérotonine (5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>1B</sub>), à la noradrénaline ( $\alpha$ 2) et à l'acide gamma-aminobutyrique (GABA B) freinent la libération des neurotransmetteurs excitateurs.(25)

### 3.3 - La transmission vers le cortex cérébral :

A partir de la moelle épinière, les fibres de projection s'organisent en faisceaux et poursuivent la conduction du signal vers le cortex en passant par le tronc cérébral et le thalamus.

Les deux faisceaux principaux sont :

- Le faisceau spinothalamique latéral : il se projette de manière rapide vers les noyaux thalamiques latéraux puis vers le cortex somatosensoriel. Il est chargé de l'analyse qualitative de la composante sensori-discriminative (type, intensité, durée, topographie) de la douleur.
- Le faisceau spinoréticulaire : il a une conduction lente. Il transite par les noyaux médians du thalamus et certaines structures du tronc cérébral puis se projette au niveau du système limbique. Il a un rôle dans la composante affective et émotionnelle de la douleur. Ce système serait impliqué dans le système d'éveil et de défense face à la douleur.(25)

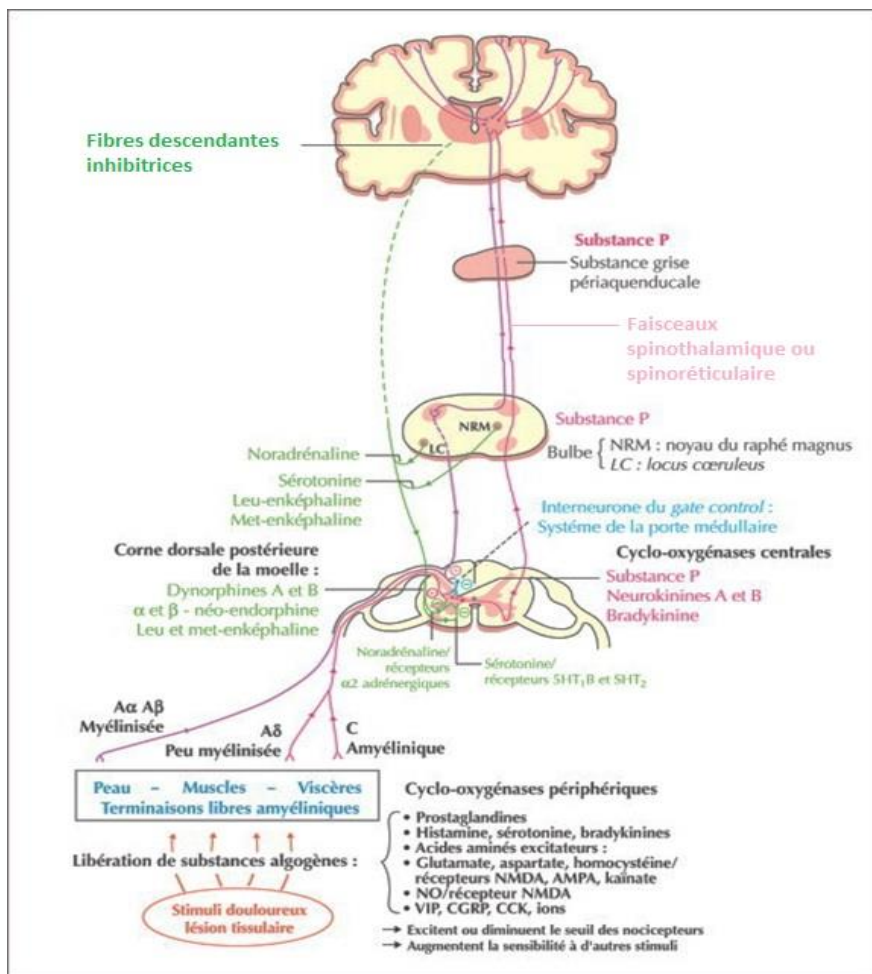


Figure n°7 : Schéma général des voies de la douleur

### 3.4 - Les mécanismes de contrôle :

Des mécanismes de contrôle du message douloureux existent à différents niveaux de la transmission notamment au niveau médullaire et extra-médullaire.

#### a - Au niveau médullaire

La modulation exercée au niveau médullaire dérive de la théorie du portillon ou « gate control » décrit par Melzack et Wall. Elle résulte de l'inhibition des fibres A $\delta$  et C (message douloureux) par les fibres A $\beta$  (transmission tactile et sensorielle). Cela s'effectue par l'intermédiaire d'un interneurone activé par les fibres A $\beta$  qui inhibe la transmission des fibres A $\delta$  et C. Il « ferme la porte ». Cette modulation peut persister tant que le message douloureux est faible.

Ce mécanisme est mis à profit lorsque nous nous frottons une zone douloureuse avec notre main afin de faire disparaître la sensation douloureuse. La thérapie antalgique de neurostimulation électrique transcutanée (TENS) met également en jeu ce mécanisme.

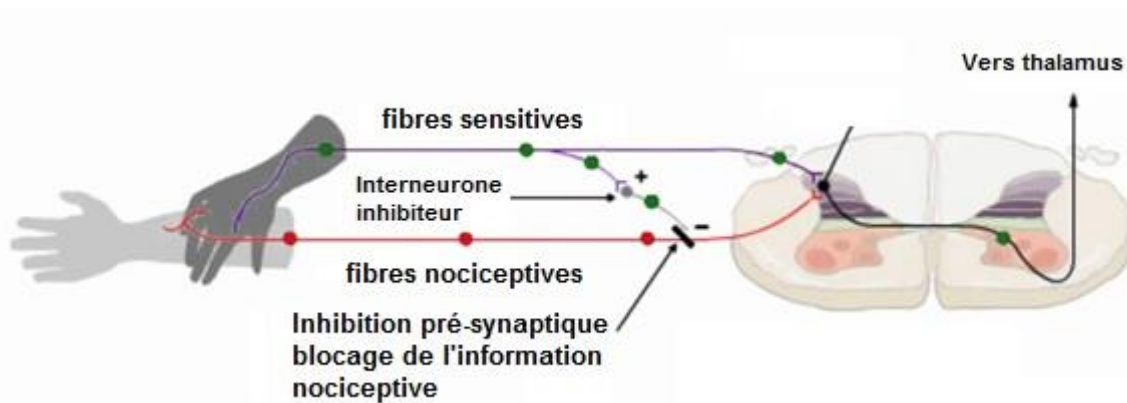


Figure n°8 : Schéma de la théorie du portillon

#### b - Au niveau extra-médullaire

Des fibres nerveuses descendantes provenant du tronc cérébral et du cortex peuvent inhiber les messages nociceptifs afférents au niveau de la moelle épinière. Ces fibres descendantes sont de type sérotoninergiques ou noradrénergiques. Elles vont activer les récepteurs précédemment cités (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>,  $\alpha$ 2,...), au niveau pré-synaptique et ainsi diminuer la transmission du message douloureux.

## 4 - La douleur cancéreuse

### 4.1 - Prévalence de la douleur cancéreuse

La douleur est fréquemment associée à la pathologie cancéreuse. Sa prévalence est de 53% chez les patients cancéreux,(26) ce chiffre est retrouvé au niveau national lors de l'enquête réalisé par l'INCa sur la prise en charge de la douleur chez les patients cancéreux en 2010.(27) Cependant une étude européenne se déroulant de 2006 à 2007 a montré une prévalence beaucoup plus élevée de la douleur qui concernait 72% des patients.(28)

L'intensité douloureuse est décrite comme modérée à sévère en général pour un tiers des patients cancéreux. Plus la maladie avance dans le temps, plus elle augmente.

A un stade avancé de la maladie la douleur est présente chez 64% des patients et est qualifiée de modérée à sévère dans 45% des cas.(26)

La prévalence de la douleur cancéreuse chez les personnes âgées cancéreuses reste peu évaluée. Une étude réalisée entre 1992 et 1995 chez des patients âgés cancéreux a évalué la présence de douleur quotidienne à 29% pour les patients de 75 à 84 ans et à 24% chez les plus de 85 ans.(29) Cela correspond à la moitié de la prévalence retrouvée pour la population générale.

### 4.2 - Etiologie de la douleur cancéreuse

La douleur cancéreuse peut avoir pour origine :

- La tumeur elle-même dans 70% des cas environ.
- Les thérapeutiques anti-cancéreuses pour 20% des cas environ. Elles comprennent les douleurs post chirurgicales ou post radiothérapie, les douleurs liées aux actes diagnostics (ponctions, biopsies,...), ainsi que celles secondaires aux chimiothérapies anticancéreuses.
- Les douleurs « autres » n'ayant pas de lien avec le cancer pour 10% des cas environ.(30)

L'étude menée par l'INCa en 2010 retrouvait une douleur attribuée au cancer dans 65% des cas et aux traitements pour 45% des cas.

Les douleurs neuropathiques sont observées chez 43% des patients cancéreux.(27)

#### 4.3 - Caractéristiques de la douleur cancéreuse

La douleur cancéreuse associe les différents types de douleurs et peut survenir de manière aiguë ou chronique.

##### **La douleur cancéreuse de nature nociceptive :**

Cette douleur peut provenir du cancer lui-même, phénomène de compression lié à l'infiltration de la tumeur ou des métastases dans les tissus, mais également des thérapies anticancéreuses. Cela concerne les gestes invasifs diagnostics (ponction, biopsie,...) ou thérapeutiques (chirurgie d'exérèse de la tumeur,...), mais aussi les traitements, hormonothérapie (arthralgie), radiothérapie (brûlures, ostéoradionécrose). Les chimiothérapies anticancéreuses peuvent être à l'origine de mucites très douloureuses.

##### **La douleur cancéreuse de nature neuropathique :**

Les tumeurs peuvent entraîner des compressions nerveuses. Certaines chimiothérapies anticancéreuses sont responsables de neuropathies périphériques plus ou moins réversibles (alcaloïdes de la pervenche, sels de platine, taxanes, bortézomib, thalidomide). La radiothérapie peut aussi être pourvoyeuse de douleurs neuropathiques telles que les plexopathies.

L'association des deux types de douleurs, nociceptive et neuropathique est rencontrée dans la grande majorité des cas. Il s'agit d'une douleur qualifiée de mixte.

La douleur cancéreuse est souvent instable, composée d'une douleur de fond continue entrecoupée d'exacerbations nommées accès douloureux paroxystiques (ADP). Ce phénomène douloureux est rencontré chez 50 à 89% des patients cancéreux. L'ADP est une douleur aiguë sévère survenant en quelques secondes et ne durant que quelques minutes (environ 15min). Elle survient en moyenne quatre fois par jour, sur un fond douloureux chronique stable contrôlé par antalgique. Cette douleur peut se déclencher sans raison apparente ou être liée à certains facteurs déclenchants. Ces facteurs peuvent être non prévisibles tels que la toux, les spasmes digestifs et vésicaux ou les céphalées.(24) D'autres sont prévisibles comme certains mouvements, soins et actes médicaux ou la déglutition.

Leur localisation est identique à la celle de la douleur de fond.

L'INCa a évalué en 2010 la durée des états douloureux chez les patients cancéreux(27) :

- 10% des douleurs étaient considérées comme aiguës
- 34% comme subaiguës
- 56% comme chroniques

#### 4.4 - Intensité douloureuse de certains cancers

Les cancers du pancréas, osseux, du cerveau, des poumons, de la sphère ORL et les lymphomes non hodgkiniens sont considérés comme les plus douloureux.

Mais tous les cancers ne sont pas à l'origine d'un phénomène douloureux, à titre d'exemple le cancer de la prostate et les leucémies sont considérés comme les moins douloureux.(28)

Les métastases entraînent également une majoration de la douleur, celles situées au niveau osseux sont considérées comme les plus douloureuses.

#### 5 - Evaluation de la douleur chez la personne âgée :

La sensation douloureuse est subjective, il est donc difficile de l'évaluer. Celle-ci ne peut être évaluée qu'au terme d'un interrogatoire approfondi (histoire de la douleur, antécédent, évolution, intensité, durée, périodicité, conséquences psychologiques, psychosociales, thérapeutiques, description de la douleur) et d'un examen clinique.

Dans le cas du patient âgé certaines comorbidités peuvent être un frein à cette évaluation notamment les atteintes sensorielles et cognitives qui vont modifier la perception douloureuse et l'expression verbale. Un phénomène d'abstraction de la douleur peut également intervenir. Il en découle des problèmes de compréhension, de participation et de communication lors de l'évaluation de la douleur.

Différentes échelles d'évaluation existent pour juger l'intensité de la douleur ressentie par le patient et ont été validées par la HAS.(22) :

- Des échelles dites d'auto-évaluation où seul le patient va juger sa douleur.
- Des échelles d'hétéro-évaluation où le médecin va juger la douleur du patient.

Ces deux types d'échelles permettent de suivre l'évolution de la douleur, de la réévaluer et d'adapter le traitement. L'évaluation doit être notée dans le dossier médical du patient.



## 5.1 - Echelle d'auto-évaluation

### a - Echelle visuelle analogique (EVA)

Le patient indique à l'aide d'une ligne disposée sur une réglette numérotée de 0 à 10 où se situe la perception de sa douleur, le chiffre 0 correspondant à une absence de sensation douloureuse et le chiffre 10 à la pire sensation douloureuse imaginable.

Elle est facile d'utilisation mais non adaptée à tous les individus, notamment les patients ayant des difficultés de compréhension.

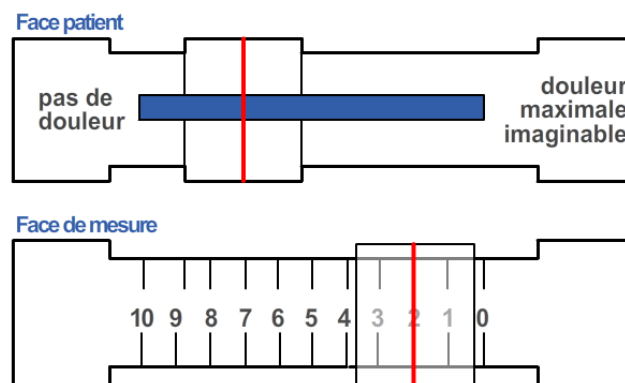


Figure n°9 : Echelle Visuelle Analogique (EVA)

Une intensité douloureuse supérieure à 4 sera considérée comme modérée et supérieure à 7 comme sévère.

### b - Echelle numérique (EN)

Il s'agit d'une échelle numérotée de 0 à 10. Le patient indique où se situe l'intensité de sa douleur en lui attribuant un chiffre sachant que le chiffre 0 correspond à l'absence de douleur et 10 à la douleur maximale imaginable. Elle peut se substituer à l'EVA.



Figure n°10 : Echelle Numérique (EN)

Une intensité douloureuse supérieure à 4 sera considérée comme modérée et supérieure à 7 comme sévère.

### c - Echelle verbale simple (EVS)

Elle est composée de cinq adjectifs définissant des intensités douloureuses. Le patient indique l'adjectif correspondant à la douleur ressentie. Chaque adjectif est coté et permet d'obtenir un score d'évaluation de la douleur. Elle est utilisée en dernier recours car elle est moins sensible que l'EVA et l'EN. Elle est plus adaptée chez les enfants et les personnes âgées avec des troubles cognitifs de par sa facilité de compréhension.

<b>Douleur</b>	<b>Cotation</b>
<b>Absente</b>	0
<b>Faible</b>	1
<b>Modérée</b>	2
<b>Intense</b>	3
<b>Extrêmement intense</b>	4

*Tableau n°2 : Echelle verbale simple*

### 5.2 - Echelles d'hétéro-évaluation adaptées aux personnes âgées :

Celles-ci ne doivent pas se substituer aux échelles d'auto-évaluation qui restent utiles chez les personnes âgées communicantes. Elles sont utiles lorsque la douleur est difficile à évaluer devant un patient compliqué et lorsque l'intensité douloureuse risque d'être sous-estimée.

Echelle Doloplus-2® (Annexe n°1)

Echelle ECPA (Annexe n°2)

### 5.3 - Echelles pluridimensionnelles

A titre d'exemple, d'autres outils permettent l'évaluation des composantes physiques, psychologiques, sociales, comportementales et cognitives de la douleur.

Le schéma des zones douloureuses permet de préciser la typologie de la douleur

Des questionnaires de description verbale de la douleur permettent de qualifier la douleur : le MacGill Pain questionnaire et le questionnaire douleur de Saint-Antoine

Des échelles multidimensionnelles composées de questionnaires évaluant les différents éléments de la douleur : Brief Pain Inventory, Multidimensional Pain Inventory, Dallas Pain Questionnaire.

## IV - Prise en charge de la douleur

### 1 - Généralités

L'apparition de la douleur dans les pathologies cancéreuses est fréquente. Elle peut être perçue par le patient comme une évolution, une récurrence de la maladie ou comme une conséquence d'un traitement inefficace. Sa prise en charge doit être une priorité tout comme le traitement de la maladie causale. Elle peut entraîner de multiples répercussions négatives sur la qualité de vie entraînant des plaintes somatiques et psychiques. Celle-ci peut perdurer durant toutes les phases de la maladie. Elle peut être un frein dans l'activité quotidienne des patients, perturber ses besoins nutritionnels, son sommeil et ses relations sociales.(24)

Les traitements antalgiques doivent être adaptés aux situations cliniques. Notamment en fonction de l'étiologie : liée au cancer, aux traitements ou autres.

Du type de douleur : nociceptive, neuropathique ou mixte.

De l'âge du patient, du contexte clinique et des effets indésirables potentiels.(31)

### 2 - Bases de la prise en charge

La prise en charge de la douleur cancéreuse repose toujours actuellement sur les recommandations émises par l'OMS en 1986.

D'autres recommandations sont venues préciser la prise en charge au fil des années. Les dernières en date proviennent de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) qui a émis des Standards Options Recommandations (SOR) sur la prise en charge de la douleur cancéreuse par excès de nociception en 2002.(31)

Les recommandations de l'OMS, bien suivies permettraient un soulagement de 80% des patients douloureux.(32)

Les lignes directrices de la prise en charge de la douleur cancéreuse par excès de nociception selon l'OMS et les SOR sont les suivantes :

- Privilégier la voie orale
- Administrer les antalgiques à intervalle régulier

- Adapter les antalgiques à l'intensité douloureuse
  - Palier I : pour les douleurs faibles
  - Palier II ou III : pour les douleurs faibles à modérées
  - Palier III : pour les douleurs modérées à sévères
- Traiter les ADP par des opioïdes à libération immédiate
- Passer d'un palier à l'autre si la douleur ne cède pas et recourir d'emblée à un palier III si nécessaire
- Prévenir les effets indésirables des antalgiques, respecter les contre-indications et éviter les interactions médicamenteuses
- Favoriser l'observance du patient

La prescription doit être individualisée pour chaque patient et doit être régulièrement réévaluée. D'une manière générale, elle doit respecter la règle des « cinq B » dictés par l'HAS : bon médicament, bon patient, bonne dose, bonne voie, bon moment.

Il est possible d'associer :

- Deux médicaments antalgiques avec des modes d'action différents
- Un antalgique du palier I avec un antalgique du palier II ou III.
- Les traitements antalgiques pour la douleur nociceptive avec ceux pour la douleur neuropathique et/ou les co-antalgiques.
- Des formes galéniques différentes (LP + LI) dans un même palier

L'association d'un antalgique de palier II avec un palier III ne devrait pas être réalisée en pratique. Elle ne présente pas d'intérêt pour le patient, elle augmente le risque d'effets indésirables pour une efficacité moindre. L'utilisation d'un palier III seul est alors préférable.

Le traitement par opioïdes ne doit pas être arrêté brutalement, mais par une diminution progressive des doses.

Un traitement antalgique sera considéré comme efficace si la douleur de fond est absente ou faible, si les accès douloureux se manifestent moins de quatre fois par jour et si les activités de la vie quotidienne sont maintenues et le sommeil respecté. De plus les effets indésirables devront être mineurs ou absents.(33)

### 3 - Palier I : antalgiques non opioïdes

Ils sont destinés aux traitements des douleurs cancéreuses faibles à modérées. Ils peuvent être utilisés seul ou en association aux paliers supérieurs.

#### 3.1 - Le paracétamol

Le paracétamol est un médicament de premier choix dans le traitement de la douleur nociceptive de par sa souplesse d'utilisation, sa bonne tolérance et des interactions médicamenteuses peu nombreuses.

Il possède des propriétés antalgique et antipyrétique.

Son mécanisme d'action n'est pas encore élucidé. Il inhiberait légèrement les cyclo-oxygénases périphériques (Cox-1 et 2) mais surtout les Cox-3 au niveau central entraînant la diminution des prostaglandines (PGE<sub>2</sub>).<sup>(34)</sup> Mais une action sur le système sérotoninergique notamment par inhibition de la recapture de la sérotonine pourrait également expliquer son activité pharmacologique. <sup>(35)</sup>

La posologie recommandée est de 500mg à 1g par prise chez l'adulte et cela jusqu'à 4g par jour soit une prise toute les 4 à 6 heures.

Il est métabolisé au niveau hépatique majoritairement par glycuronoconjugaison et sulfoconjugaison, son élimination est rénale (5% sous forme inchangée).

Il faut prendre garde surtout lors de l'utilisation du paracétamol et de troubles hépatique. Celui-ci est contre-indiqué lors d'insuffisance hépatique sévère.

Cette molécule ne possède pas d'interaction médicamenteuse ou d'effets indésirables majeurs.

#### 3.2 - Anti Inflammatoire Non Stéroïdien et acide acétylsalicylique

Les AINS ont des propriétés antalgique (à faible dose), antipyrétique et anti-inflammatoire (à forte dose). Ils inhibent au niveau périphérique les cyclo-oxygénases 1 et 2 de manière plus ou moins réversible et sélective. Les Cox sont des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'acide arachidonique et la production de prostaglandines. Les Cox-1 sont constitutives, elles

sont présent dans tout l'organisme et ont une action homéostatique. Les Cox-2 sont inductibles et ont un rôle lors des phénomènes inflammatoires.

L'acide acétylsalicylique de par sa liaison irréversible sur les Cox possède également une activité anti-agrégante plaquettaire.

Les inhibiteurs sélectifs des COX-2 ou COXIBS n'ont pas d'indication dans le traitement des douleurs cancéreuses.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'acide acétylsalicylique sont moins bien tolérés par rapport au paracétamol. Leurs effets indésirables sont multiples. Le plus fréquent est l'apparition de troubles digestifs, lié à l'augmentation de l'acidité au niveau gastrique et à la diminution de la formation d'un mucus alcalin permettant la protection de la muqueuse gastrique.

Chez les personnes âgées, les AINS peuvent déclencher une insuffisance rénale aiguë majorée en association avec des molécules néphrotoxiques. Ils peuvent également entraîner des troubles hépatiques.

Ces molécules sont contre-indiquées lors de pathologies digestives à titre d'ulcère, de troubles de la coagulation et d'insuffisance hépatique ou rénale sévère. Elles sont déconseillées lors d'insuffisance rénale modérée.

De nombreuses interactions existent avec ces médicaments. La plus fréquente en pratique est l'association AINS et anticoagulants oraux. Les AINS étant des acides faibles, ils entraînent une érosion directe par contact de la muqueuse gastrique. Mais peuvent également déplacer des principes actifs transportés par l'albumine. Les anticoagulants sont concernés par ce déplacement de l'albumine. Leur concentration sérique augmente majorant leur efficacité anticoagulante. La présence de micro-érosions gastriques favorise alors les saignements.

Chez la personne âgée, l'utilisation avec les héparines est contre-indiquée.

Chez les patients cancéreux, une attention particulière sera de mise lors d'utilisation du méthotrexate à des doses > 20mg par semaine, du cisplatine et du pemetrexed avec un AINS. Leur excrétion rénale est alors diminuée exposant à un risque majoré d'effets indésirables.

Le lithium est également concerné par ce phénomène.

Une surveillance étroite de l'utilisation des AINS chez la personne âgée traitée par IEC, Sartans ou diurétique est nécessaire. L'association peut entraîner l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë par diminution de la production des prostaglandines vasodilatatrice au niveau rénal.

### 3.3 - Cas particulier de l'acide acétylsalicylique

Les posologies vont varier en fonction de l'activité recherchée. Pour un effet antalgique/antipyrétique, elle sera de 500mg à 1g d'aspirine toute les 4 à 6 heures avec une dose maximum de 3g. Pour un effet anti-inflammatoire la posologie pourra être augmentée à 6g maximum par jour.

Les doses antiagrégantes plaquettaires sont minimales, 75 à 300mg par jour.

Les interactions médicamenteuses précédentes sont valables pour l'acide acétylsalicylique avec quelques différences.

L'association avec d'autres antiagrégants plaquettaires : clopidogrel, ticagrelor, ticlopidine (sauf dans le cadre de protocoles antiangoreux) et les glucocorticoïdes est déconseillé.

De manière plus anecdotique, l'association avec les uricosuriques risque d'entraîner au niveau rénal une compétition entre l'acide urique et l'acide acétylsalicylique lors de l'excrétion. De même l'association avec l'anagrélide peut être à l'origine de phénomènes hémorragiques.

A la différence des autres AINS, l'acide acétylsalicylique n'a pas d'interaction avec le lithium.

L'acide acétylsalicylique est métabolisé au niveau hépatique. Ses métabolites sont l'acide salicylique qui est un métabolite actif, des dérivés glucuronide, l'acide gentisique et salicylurique. L'élimination de ces métabolites est rénale.

Il est utile d'associer chez la personne âgée un inhibiteur de la pompe à proton (IPP) afin de protéger la muqueuse digestive.

### 3.4 - Le néfopam

Le néfopam est un antalgique pur utilisé dans le traitement de courte durée de la douleur aigue. Son administration est uniquement parentérale par voie intraveineuse ou intra-musculaire. (La voie orale est utilisée dans certains cas mais hors-AMM)

Il est considéré comme un antalgique de palier I de par sa composante non opioïde mais à la puissance pharmacologique d'un palier II.

Son action se situe au niveau spinal et central par inhibition de la recapture des catécholamines (acétylcholine) et des monoamines (dopamine, noradrénaline et sérotonine). Ceci permet un renforcement de l'activité des voies inhibitrices descendantes.

La posologie est de 20mg par injection toute les 4 à 6 heures, avec une dose maximale de 120mg par jour.

De par sa composante anticholinergique, il est contre-indiqué chez les patients présentant des troubles prostatiques avec rétention urinaire ou un glaucome avec fermeture de l'angle. Il est nécessaire d'utiliser ce produit avec précaution chez la personne âgée.

Le néfopam a des propriétés sédatives. Des précautions d'emploi sont nécessaires avec les autres médicaments sédatifs. Il est dans tous les cas déconseillé avec l'alcool et l'oxybate de sodium.

Les effets indésirables retrouvés vont découler principalement de ses propriétés pharmacologiques. Les plus fréquents sont une somnolence, des vertiges et des troubles digestifs tels que des nausées et vomissements. Il est observé des troubles cardiaques à titre de tachycardie et une sécheresse buccale, liés à l'activité anticholinergique.

Il est métabolisé au niveau hépatique en déméthyl-néfopam, N-oxyde-néfopam et N-glucuronide-néfopam. Les deux premiers métabolites sont inactifs. L'élimination est essentiellement urinaire.



#### 4 - Palier II et III : les antalgiques opioïdes

La morphine est la molécule de référence dans cette classe thérapeutique. Elle a été nommée ainsi en référence au dieu du sommeil Morphée. Cette molécule dérive de l'opium, substance obtenue à partir du pavot *Papaver somniferum*.

D'autres molécules sont apparues par la suite, la codéine extraite également de l'opium et des dérivés obtenus par synthèse ou hémisynthèse.

Les molécules du palier II sont représentées par la codéine, la dihydrocodéine, la poudre d'opium et le tramadol.

Les molécules du palier III par la morphine, l'oxycodone, le fentanyl et l'hydromorphone.

Le sufentanil, rémifentanil, alfentanil, la nalbuphine et la burpénorphine sont d'autres opioïdes utilisés par exemple dans le traitement de la douleur post-opératoire.

##### 4.1 - Principales propriétés pharmacodynamiques

Leur activité pharmacologique est liée à leur action agoniste pur sur les récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$  aux opioïdes endogènes (endorphines, enképhalines et dynorphines). Ces récepteurs se trouvent au niveau du système nerveux central et périphérique. Mais également au niveau des cellules endocrines et immunitaires.

##### a - L'analgésie

Il s'agit de l'effet recherché avec ces molécules. Les opioïdes permettent une diminution de l'excitabilité neuronale au niveau du système nerveux central. Ils entraînent également une diminution de la libération de la substance P, neuropeptide favorisant la transmission de l'influx nerveux nociceptif et du glutamate. Ils renforcent l'activité des fibres descendantes inhibitrices. Tout ceci permet une élévation du seuil de sensibilité à la douleur.

L'analgésie procurée par les opioïdes est intense, constante et dose-dépendante. Ils ont une action sur les douleurs nociceptives mais également neuropathiques.(36,37)

Le récepteur  $\mu$  est le principal responsable de l'effet analgésique suivi du récepteur  $\delta$  et  $\kappa$ .

#### b - Effet neuropsychique

Les opioïdes ont une action sédatrice, effet indésirable fréquemment retrouvé.

Ils peuvent également entraîner un état d'agitation. Cet état est observé fréquemment chez les personnes âgées et les enfants.(37)

#### c - Effet psychoaffectif

Les opioïdes entraînent un état d'euphorie, de bien-être avec une dépression de l'émotivité et de l'agressivité. Cet effet est lié à l'activité du récepteur  $\delta$ .

A l'inverse ils peuvent engendrer chez certains patients, un état dysphorique avec sensation générale de malaise, anxiété, aversion et hallucination. Cet effet est lié à l'activité du récepteur  $\kappa$ .(37)

#### d - Dépression respiratoire

Les opioïdes diminuent la réponse des centres respiratoires à l'hypoxémie et à l'hypercapnie. Ils dépriment également les centres bulbaires responsables de la régulation de la fréquence respiratoire entraînant une bradypnée et une respiration périodique de Cheyne-Stokes (phase de respiration d'amplitude croissante puis décroissante entrecoupées de pauses).

Cet effet est principalement lié à l'activation du récepteur  $\mu$ .(37)

#### e - Effet anti-tussif

La codéine est une molécule utilisée dans cette indication. L'abolition du réflexe anti-tussif apparaît dès les faibles doses d'opioïdes.

#### f - Action émétisante

Elle est liée à une stimulation au niveau central de l'area postrema qui est le centre du vomissement (une stimulation supplémentaire de cette zone notamment par les afférences vestibulaire lors de mouvements augmente le risque de vomissement) et périphérique par retard de la vidange gastrique.(37)

## g - La constipation

La constipation est liée à la diminution des contractions des cellules musculaires lisses intestinales. Elle est médiée par le récepteur  $\mu$ .(37)

### 4.2 - Présentation des formes galéniques des différents opioïdes

Molécules	Voie Injectable	Voie orale	Voie buccale	Voie nasale	Voie TC
<b>Codéine + paracétamol / ibuprofène</b>	Non	Oui LI : cp, cp eff	Non	Non	Non
<b>Dihydrocodéine</b>	Non	Oui LP : cp	Non	Non	Non
<b>Poudre d'opium + paracétamol</b>	Non	Oui LI : gél	Non	Non	Non
<b>Tramadol +/- paracétamol</b>	Oui IV	Oui LI : cp, cp eff, cp oro, sol buv, gél LP : cp, gél	Non	Non	Non
<b>Morphine</b>	Oui	Oui LI : gél, sol buv, cp LP : cp, gél ( $\mu$ granules)	Non	Non	Non
<b>Oxycodone</b>	Oui	Oui LI : sol buv, gél, cp oro LP : cp,	Non	Non	Non
<b>Hydromorphone</b>	Non	Oui LP : gél	Non	Non	Non
<b>Fentanyl</b>	Oui (pas pour l'antalgie)	Non	Oui LI : cp sub, film oro, cp ging	Oui	Oui

Tableau n°3 : Présentation des différents opioïdes

*cp : comprimés ; eff : effervescents ; gél : gélules ; ging : gingivaux ; oro : orodispersibles ; sol buv : solution buvable ; sub : sublinguaux ; suppo : suppositoires*  
*IV : Intra-veineux ; VO : voie orale ; TC : transcutanée*

#### 4.3 - Les antalgiques opioïdes de palier II

Il regroupe les antalgiques de nature opioïde faible pour le traitement des douleurs modérées à sévères. Ils ont une activité moindre sur les récepteurs aux opioïdes.

##### a - La codéine/dihydrocodéine

Elle possède des propriétés antalgique et antitussive.

La codéine est toujours utilisée en association au paracétamol ou à l'ibuprofène.

La posologie de la codéine est de 30-60mg toute les 4 à 6 heures, la posologie maximale est celle du paracétamol ou de l'ibuprofène associé.

La dihydrocodéine est commercialisée sous forme de comprimés à libération prolongés à 60mg deux fois par jour.

##### b - Le tramadol

Outre son activité sur les récepteurs aux opioïdes, il inhibe également la recapture de monoamines telle que la sérotonine et la noradrénaline au niveau des systèmes inhibiteurs descendants.(38)

Son utilisation a fortement augmenté après le retrait du marché en 2011 du dextropropoxyphène.

Sa posologie varie de 50 à 100mg quatre fois par jour toute les 4 à 6 heures ou 50 à 200mg deux fois par jour en forme LP. La dose maximale à ne pas dépasser étant de 400mg.

##### c - La poudre d'opium

La posologie est de 10 à 20mg d'opium par prise toute les 4 heures. La posologie maximale étant de 100mg d'opium par jour. Elle est toujours associée au paracétamol.

#### 4.4 - Les antalgiques opioïdes de palier III

Ils sont destinés aux traitements des douleurs cancéreuses sévères ou ne répondant pas aux antalgiques des paliers inférieurs. Ils possèdent une forte activité sur les récepteurs aux opioïdes. Actuellement sont commercialisés la morphine, l'oxycodone, l'hydromorphone et le fentanyl.

Ces molécules ne possèdent pas une posologie normée. L'introduction de ces opioïdes dans la thérapeutique antalgique du patient doit être individualisée par une étape de titration. Il n'existe pas de dose plafond dans l'utilisation de la morphine ou de tout autre antalgique opioïde de palier III. Celle-ci peut être augmentée tant que le patient n'est pas soulagé.

Pour exemple, les doses de morphine par voie orale utilisées pour soulager la douleur cancéreuse peuvent varier de 25 à 2000mg par jour.(39)

#### a - La titration

Pour la titration, la voie orale est privilégiée ainsi que l'utilisation de morphine.(40)

Cependant, elle peut également être réalisée par voie intraveineuse et avec de l'oxycodone.

#### **Par voie orale :**

Elle consiste en l'administration de 10mg de morphine à LI toute les quatre heures, avec une double dose de 20mg au coucher pour éviter une prise la nuit. Si une douleur intervient entre deux prises, une interdose correspondant à 10% de la prise quotidienne de morphine peut-être prise avec une prise maximum de quatre interdosés entre les deux prises.

La dose journalière totale nécessaire en LI est ensuite convertie en deux prises de morphine à LP en la divisant par deux. Ces prises à LP seront administrées à 12 heures d'intervalle avec des interdosés de morphine à LI correspondant à 10% de la dose totale journalière.

La titration doit être réévaluée dès que les douleurs ne sont plus soulagées et nécessite plus d'interdosés que prévues.

Pour les personnes âgées, insuffisant rénaux ou hépatiques, dénutries la titration doit être instaurée à une dose plus faible de 5mg.

Une titration par morphine à LP peut également être instaurée d'emblée avec une dose de morphine à LP de 1mg par kg réparti en deux prises et des interdosés de morphine à LI à 10% de la dose totale journalière. Chaque interdose utilisée la veille est incorporée dans le dosage de la forme LP jusqu'à stabilisation.

Cette méthode n'est pas recommandée chez la personne âgée.

### Par voie intraveineuse :

Lorsque la voie orale est impossible, la titration peut être effectuée par voie intraveineuse et notamment par PCA (patient controlled analgesia)

Deux techniques peuvent être utilisées :

- Un débit constant de morphine à 20mg par 24h avec des interdoses de 10% (2mg) de la dose journalière et une période réfractaire de 20 minutes.
- Un débit constant à 20mg par 24h avec des interdoses correspondant à la dose du débit horaire (0,8mg) et une période réfractaire de 10 minutes.(40)

Le passage de la voie intraveineuse à la voie orale est possible après titration. Les doses doivent être converties selon le coefficient adéquat.

<b>Voie</b>	<b>PO</b>	<b>SC</b>	<b>IV</b>
<b>Coefficient</b>	1	1/2	1/3
<b>Dose (exemple)</b>	60mg	30mg	20mg

*Tableau n°4 : doses équi-analgésiques de la Morphine*

## b - La rotation des opioïdes

Une rotation des opioïdes peut être instaurée lors d'une tolérance au traitement, de la survenue d'effets indésirables importants (troubles cognitifs, myoclonies, hallucinations, nausées,...) ou de la nécessité de changement de voie d'administration. Celle-ci peut être effectuée entre tous les agonistes opioïdes purs de palier III en tenant compte des doses équianalgésiques.

Il n'existe pas de résistance croisée entre les différents opioïdes.(41)

<b>Dci voie orale</b>	<b>Rapport équianalgésique</b>	<b>Equivalence dose de morphine</b>
<b>Palier II</b>		
<b>Codéine</b>	6	60mg de codéine = 10mg de morphine
<b>Tramadol PO</b>	5	50mg de tramadol = 10mg de morphine
<b>Dihydrocodéine</b>	3	30mg de dihydrocodéine =10mg de morphine
<b>Palier III</b>		
<b>Morphine PO</b>	1	
<b>Oxycodone PO</b>	1/2	10mg d'oxycodone =20mg de morphine
<b>Oxycodone IV</b>		10mg d'oxycodone IV =30mg de morphine PO
<b>Hydromorphone</b>	1/8	4mg d'hydromorphone = 32mg de morphine
<b>Fentanyl transcutané</b>	1/100	25µg/h de fentanyl= 60mg de morphine

*Tableau n°5 : doses équianalgésiques des différents opioïdes*

## c - Cas particulier du fentanyl transdermique

La forme galénique du fentanyl sous forme de dispositif transdermique, ne permet pas une titration.

L'instauration se fait lors d'une rotation des opioïdes. Un délai d'action de 12 heures nécessite d'associer les deux molécules au début du traitement.

Lors de l'arrêt du patch il faut attendre 12 heures avant la reprise de forme LP. Mais la reprise de forme à LI peut être immédiate.

Le dispositif transdermique permet une diffusion de fentanyl sur 72 heures. Mais un changement plus précoce (48h) ou plus tardif (98h) peut être entrepris en fonction des variabilités interindividuelles.(40)

#### 4.5 - Contre-indications

Ces molécules sont formellement interdites lors d'une hypersensibilité connue au principe actif ou à un excipient. De par leur effet dépresseur respiratoire, elles le sont également lors d'insuffisance respiratoire sévère et d'asthme non contrôlés.

La morphine, le tramadol et l'hydromorphone ne doivent pas être utilisés lors d'insuffisance hépatique sévère et d'épilepsies non contrôlées.

Un traumatisme crânien récent contre indiquera l'utilisation de la morphine.

Le fentanyl sous forme transdermique ne doit pas être utilisé lors de fièvre ou sur une peau lésée car l'absorption cutanée est accélérée.

#### 4.6 - Interactions médicamenteuses

##### a - Association contre-indiquée :

Pour les molécules du palier III : on observe une diminution de l'efficacité antalgique et un risque de syndrome de sevrage avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine) et les antagonistes partiels (naltrexone).

Pour le tramadol : il y a un risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) irréversible (iproniazide), les IMAO-A réversible (moclobemide), le linézolide et le bleu de méthylène.

##### b - Association déconseillée :

Pour les paliers II et III : il y a un risque d'augmentation de l'effet sédatif avec l'alcool et les médicaments en contenant comme excipient.

Une majoration de la dépression centrale peut apparaître avec l'oxybate de sodium.

Pour les molécules du palier II : on observe une diminution de l'efficacité antalgique et un risque de syndrome de sevrage avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine) et les antagonistes partiels (naltrexone).

Pour l'oxycodone et le fentanyl : les inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP 3A4 sont déconseillés. Ils entraînent un risque d'augmentation ou diminution des concentrations en analgésique.



c - Association nécessitant des précautions d'emploi :

Pour le tramadol : il est nécessaire d'effectuer un suivi plus régulier de l'INR (International Normalized Ratio) en association avec les anti-vitamines K.

Pour la morphine : l'association avec la rifampicine risque de diminuer la concentration de métabolites actifs

d - Association à prendre en compte :

Pour les paliers II et III : il y a un risque majoré de dépression respiratoire avec les barbituriques, les benzodiazépines, la méthadone, les agonistes morphinique, les antitussifs morphinique-like et vrais. Mais également un risque de majoration de la dépression centrale en association avec des médicaments sédatifs.

Pour le tramadol : il est observé une diminution de son métabolisme hépatique avec le bupropion. Le risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique avec les IMAO-B (rasagiline, selegiline), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et la venlafaxine. Il y a également une augmentation du risque d'épilepsie avec les ISRS et la venlafaxine. L'association avec l'ondansétron peut entraîner une diminution de l'activité antalgique et anti-émétique. Il faut également éviter les médicaments abaissant le seuil épiléptogène et pouvant entraîner un syndrome sérotoninergique.

#### 4.7 - Pharmacocinétique (métabolisme et élimination)

##### a - Générale

	<b>Métabolisme hépatique</b>	<b>Métabolites actifs</b>	<b>Élimination rénale</b>
<b>Codéine / Dihydrocodéine</b>	Oui	Oui	Oui
<b>Tramadol</b>	Oui	Oui	Oui
<b>Morphine</b>	Oui	Oui	Oui
<b>Oxycodone</b>	Oui (CYP 3A4)	(Oui)	Oui
<b>Fentanyl</b>	Oui (CYP 3A4)	Non	Oui
<b>Hydromorphone</b>	Oui	Non	Oui

*Tableau n°6 : Métabolisme hépatique et élimination rénale des opioïdes*

##### b - Par molécule

###### **La codéine :**

La codéine est métabolisée par le CYP2D6 en codéine-6-glucuronide, en morphine responsable de l'activité antalgique et en norcodéine. L'enzyme nécessaire à la formation de morphine est absente chez 10% de la population expliquant l'absence d'activité chez ces patients. Élimination principalement rénale sous forme de glucuronide.

###### **Le tramadol :**

Il subit une métabolisation hépatique en O-déméthyl-tramadol actif et trois fois plus puissant. Son élimination est rénale.

###### **La morphine :**

Elle subit un fort effet de premier passage hépatique lors de prise par voie orale. Sa métabolisation est hépatique à 90%, par le CYP2D6 et par glucuroconjugaison. La glucuroconjugaison entraîne la formation de morphine-3-glucuronide ou M3G (50%) composé inactif mais neuroexcitateur, de morphine-6-glucuronide ou M6G (10%) composé 50

fois plus actif et de normorphine composé également actif. Il y a présence d'un cycle entérohépatique pour M3G et M6G.(42)

La morphine et ses métabolites sont majoritairement éliminer par voie rénale.

### **L'oxycodone :**

Elle est métabolisée au niveau hépatique en noroxycodone inactif et en oxymorphone active, produite en petite quantité. Son élimination est rénale.

### **Le fentanyl :**

Sa métabolisation est hépatique à 90% en norfentanyl métabolite inactif. L'élimination se fait majoritairement par voie rénale.

### **L'hydromorphone :**

Elle est métabolisée par le foie principalement en hydromorphone-3-glucuronide molécule neuroexcitatrice. Mais également dihydroisomorphine et dihydromorphine tous sont des métabolites inactifs. La métabolisation de l'hydromorphone reste encore floue car peu d'études ont été réalisées. L'élimination s'effectue par voie rénale.

## 4.8 - Effets indésirables des opioïdes

Dans l'ensemble les effets indésirables des différents opioïdes sont similaires. Certains ont des profils plus ou moins marqués sur certains effets.

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont la constipation, les myoclonies, la sédation, les nausées et vomissements, le prurit et la sècheresse buccale.(43,44)

Outre la constipation et la sècheresse buccale qui perdure dans le temps et qui doit être systématiquement prévenue, les autres effets indésirables apparaissent en début de traitement et tendent à disparaître avec le temps.(31)

#### a - Le tractus digestif

La constipation est presque systématique. Sa prévention passe par l'usage de laxatif ainsi que par la mise en place de règles hygiéno-diététiques. Ces règles comprennent une bonne hydratation, un régime riche en fibre et le maintien d'une activité physique. Le patient doit être informé du risque de survenue de cet effet indésirable et des moyens de prévention.

Lors de constipation récalcitrante, le bromure de méthylnaltrexone (Relistor®) peut être utilisé. Il a été observé une constipation moindre avec l'utilisation de fentanyl. Il est à privilégier lors de rotation pour constipation majeure.(45)

Il entraînerait également moins de somnolence et de nausée.(42)

La sécheresse buccale apparaît chez 95% des patients, une bonne hydratation permet de la réduire.(40)

Les nausées et vomissements sont présents à l'instauration chez 15-30% des patients et durent environ une semaine. Ils sont plus fréquents avec les doses faibles de morphine et lors de constipation sévère.(40) Ils doivent être prévenus par des antiémétiques à la demande.(31)

Une augmentation de la pression au niveau des voies biliaires justifie la contre-indication des opioïdes lors de problème biliaire.

#### b - Le système nerveux central

La somnolence apparaît en début de traitement chez 20-60% des patients. Elle est en premier lieu la résultante d'une dette de sommeil et n'est pas considérée dans ce cas comme un effet indésirable. L'association avec des psychotropes peut favoriser la somnolence.

D'autres troubles neuropsychiques peuvent apparaître avec la somnolence notamment une confusion, des délires ou des hallucinations. Ils sont particulièrement retrouvés avec les doses importantes de morphine lors d'insuffisance rénale.

Il est également observé des troubles psychoaffectifs. Le plus retrouvé est l'euphorie et plus rarement des dysphories avec anxiété et hallucinations.(37)

#### c - Le tractus respiratoire

La survenue d'effet indésirable grave telle que la dépression respiratoire reste rare. Il est préférentiellement observé lors d'un surdosage notamment en présence d'insuffisance rénale ou lors d'un terrain insuffisant respiratoire.

Une bronchoconstriction peut apparaître suite à la libération d'histamine. La morphine est plus fréquemment impliquée dans ce symptôme.(37)

#### d - Le tractus urinaire

Chez les personnes âgées sous opioïdes, des dysuries (23%) et des rétentions urinaires (3%) peuvent être observées et aggravées lors d'adénome prostatique. Leur origine provient d'une augmentation du tonus du sphincter vésical.(37) Le sondage urinaire ou l'utilisation de néostigmine peut parfois s'avérer nécessaire.

#### e - Tolérance et dépendance

A long terme une tolérance aux morphiniques se développe. Elle est induite par la désensibilisation des récepteurs opioïdes, l'apparition de peptide antiopioïde et l'activation des récepteurs NMDA au glutamate. L'utilisation de kétamine ayant des propriétés antagoniste des récepteurs NMDA à faible dose peut rendre réversible ce phénomène de tolérance. Les récepteurs  $\mu$  et  $\delta$  peuvent également être internalisés.(37)

Il est nécessaire d'augmenter les doses en morphiniques pour obtenir le même effet antalgique. (46,47)

Un phénomène de dépendance physique est observable lors d'arrêt brutal du traitement opioïde.

La dépendance psychique est rare chez le patient douloureux et reste le reflet d'une douleur insuffisamment traitée.(48)

#### f - Le système cardiovasculaire

Ils entraînent des effets indésirables au niveau cardiaque avec apparition d'une bradycardie sinusale par stimulation du nerf vague. Au niveau vasculaire ils entraînent une hypotension liée à une libération d'histamine.

#### g - Le système neuroendocrine

De manière anecdotique les opioïdes exercent un effet sur le système neuroendocrinien. Ils inhibent la sécrétion hormonale au niveau de l'hypothalamus.

#### h - Le système immunitaire

Les opioïdes entraîneraient une dépression de l'immunité.(49)

#### i - Autres

Le prurit est retrouvé chez 2 à 10% des patients. Il peut être soulagé par des anti-histaminiques. L'apparition de myoclonies est fréquente lors de doses élevées d'opioïdes et chez les personnes âgées. Elles peuvent être prévenues par l'utilisation de benzodiazépines.

Les opioïdes peuvent entraîner un myosis au niveau oculaire, signe d'imprégnation morphinique.

Le tramadol peut entraîner une hyponatrémie et une hypoglycémie.(50)

La survenue d'un surdosage est faible chez un patient atteint de douleurs cancéreuses. Un tel événement s'observe par l'apparition d'une somnolence progressive à laquelle se rajoute une insuffisance respiratoire. Un traitement antidotique par naloxone, antagoniste pur des récepteurs aux opioïdes est disponible dans ce contexte.

## 5 - Prise en charge des douleurs neuropathiques

Les antalgiques habituellement utilisés dans le traitement des douleurs nociceptives n'ont pas d'efficacité sur les douleurs neuropathiques.

Il n'existe pas de recommandations pour les traitements des douleurs neuropathiques dans le cas du cancer, les recommandations découlent des études menées sur d'autres étiologies notamment le zona et la neuropathie diabétique. Les molécules qui ont montré une efficacité dans ce type de douleur sont les anti-dépresseurs tricycliques (amitryptiline, imipramine, duloxétine, clomipramine) avec une activité plus spécifique sur les douleurs continues et paroxystiques. Mais également les anti-épileptiques (gabapentine et prégabaline) qui sont efficaces sur la douleur continue.

De par leurs autres propriétés pharmacologiques, ils ont un effet sur le psychisme (sommeil, anxiété, dépression).

Les anti-dépresseurs tricycliques vont inhiber la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ils vont renforcer l'activité inhibitrice des voies descendantes modulant la douleur. Ils sont responsables d'effets indésirables plus importants qui vont être accentués chez la personne âgée.

Les anti-épileptiques sont de ce fait recommandés en première ligne pour le traitement des douleurs neuropathique chez les personnes âgées cancéreuses.(36)

La prégabaline et la gabapentine sont des analogues du GABA. Leurs mécanismes d'action ne sont pas complètement élucidés, ils agiraient sur les récepteurs canaux pré-synaptique et moduleraient la libération de certains neuromédiateurs.

L'association de ces molécules avec la morphine a montré une efficacité synergique.

Les opioïdes sont également reconnus pour posséder une efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques. Le tramadol, la morphine et l'oxycodone peuvent être proposés en alternative.

## 6 - Les médicaments co-antalgiques

Ces médicaments ont en parallèle de leur activité pharmacodynamique une action antalgique. Ils permettent d'augmenter l'efficacité des antalgiques prescrits de manière concomitante.

On peut citer pour exemple :

- les corticoïdes utilisés pour le soulagement des douleurs liées à une infiltration tumorale et une compression d'organe. Notamment lors de métastases osseuses, carcinomes péritonéaux ou de métastases hépatiques.
- les biphosphonates dans le traitement des douleurs liées aux métastases osseuses.
- Les antispasmodiques et les myorelaxants

## 7 - Autres thérapeutiques antalgiques

Des thérapeutiques traitant notamment l'étiologie vont avoir une efficacité antalgique. On peut citer les chimiothérapies anticancéreuses, la chirurgie d'exérèse, la cimentoplastie et la radiothérapie.

D'autres thérapeutiques non médicamenteuses peuvent également être utiles : kinésithérapie, hypnose, acupuncture, psychologie.



## 8 - Prise en charge antalgique des personnes âgées

La prise en charge de la douleur chez la personne âgée est difficile à standardiser. En effet les études et essais cliniques chez ces sujets sont rares. Il est donc difficile d'avoir un recul nécessaire sur l'utilisation des antalgiques chez la personne âgée.(9) Ce manque d'essai peut s'expliquer par la présence fréquente de trouble cognitifs pouvant entraîner des difficultés de compréhension de l'essai clinique, du traitement ou du consentement et une mauvaise observance. De plus ces patients sont souvent polypathologiques et polymédiqués, critère fréquent d'exclusion.(51)

De ce fait, la mise en place d'antalgique chez la personne âgée doit être plus rigoureuse et personnalisée. Elle doit prendre en compte les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des patients, mais aussi les comorbidités associées et leurs médicaments autres.

Les recommandations sont effectuées à partir des profils connus des molécules antalgiques et des modifications physiologiques des patients.

### 8.1 - Modification pharmacologique des voies de la douleur

Chez les personnes âgées, la sensibilité et la perception générale de la douleur sont modifiées. Le nombre de nocicepteurs et de neurotransmetteurs impliqués dans la génération du message douloureux diminue. La perte et l'altération des neurones myélinisés et non myélinisés au niveau du système nerveux périphérique et central entraînent un ralentissement de la conduction nerveuse.

Le seuil de sensibilité à la douleur est augmenté pouvant entraîner un retard dans le diagnostic et l'instauration d'un traitement.

D'autre part, la diminution du nombre de neurones inhibiteurs descendants entraîne une diminution de la tolérance à la douleur, rendant difficile la gestion de la douleur.

Le nombre de récepteurs aux opioïdes est également diminué, la sensibilité aux traitements opioïdes se retrouve plus élevée. (52)

## 8.2 - Impact des modifications pharmacocinétiques sur le traitement antalgique

### a - Patient insuffisant hépatique

L'insuffisance hépatique entraîne une augmentation de la demi-vie des principes actifs métabolisés à ce niveau. D'autre part, elle empêche l'action pharmacologique des pro-drogues comme la codéine. Les médicaments subissant un fort effet de premier passage hépatique vont être particulièrement à risque. Les médicaments s'éliminant par cette voie sont également touchés.

Des diminutions de posologie et des espacements de doses sont nécessaires pour les médicaments concernés.

La morphine, l'oxycodone, le fentanyl, la poudre d'opium et le tramadol vont nécessiter des modifications de posologie dans ce cas-là.(42)

Peu d'études ont été réalisées sur la pharmacocinétique de l'hydromorphone, il est préférable de diminuer les doses lors d'insuffisance hépatique.

Le paracétamol est contre-indiqué lors d'insuffisance hépatique sévère et sa posologie devra être adaptée lors d'insuffisance hépatique faible et modérée.

### b - Patient insuffisant rénal

Les principes actifs et les métabolites actifs ou toxiques s'éliminant par voie rénale sont particulièrement à surveiller lors d'altération de la fonction rénale. Leur demi-vie est de ce fait augmentée. Une diminution des doses ou augmentation de l'intervalle entre les prises sera nécessaire.

Les molécules impliquées sont la morphine, le paracétamol, le tramadol et l'aspirine.

Le fentanyl, l'oxycodone et l'hydromorphone sont moins à craindre car ils n'ont pas de métabolites actifs. Il est parfois recommandé une diminution de dose de ces médicaments.(42)

D'une manière générale, les AINS sont contre-indiqués chez l'insuffisant rénal sévère et déconseillés lors d'insuffisance rénale modérée.

Le nefopam et la codéine sont utilisables chez l'insuffisant rénal.

### c - Impact de la modification des compartiments de l'organisme

La nature lipophile ou hydrophile conditionne la répartition des molécules dans l'organisme. Les molécules hydrophiles comme le paracétamol et la morphine ont un taux sanguin augmenté suite à une diminution de la masse grasse ou à une déshydratation.

Les molécules lipophiles comme le fentanyl ont une demi-vie augmentée par la majoration de la masse grasse.

Chez le patient dénutri, la diminution de l'albumine a une incidence sur les AINS. Leur fraction libre est augmentée avec un risque accru d'effets indésirables.

Les patients de faible poids (< 50kg) nécessitent également une adaptation posologique. Notamment pour le paracétamol à cause d'une diminution des réserves en glutathion.

## 8.3 - Utilisation générale des antalgiques chez la personne âgée

### a - Molécules du palier I

Le paracétamol est à privilégier chez la personne âgée. Sa posologie peut nécessiter un changement de doses en cas de comorbidités augmentant la demi-vie du médicament, passage d'une posologie de 4g par jour à une prise d'1g toutes les 6 heures soit 3g par jour.

Les AINS sont réservés aux douleurs de type inflammatoire notamment osseuses, mais non recommandés en première intention.(31) En effet ils sont à l'origine d'effets indésirables potentiellement majorés chez l'insuffisant rénal. Une toxicité gastrique chez des patients ayant une muqueuse gastrique déjà affaiblie, nécessitant la prise concomitante d'inhibiteur de la pompe à proton. Un risque hémorragique chez des patients présentant fréquemment des troubles de la coagulation ou prenant des traitements anticoagulants. Leur toxicité rénale peut déclencher une insuffisance rénale aigue et peut être majoré lors de l'utilisation concomitante d'IEC, sartans ou diurétique.(52)

Le néfopam n'est pas indiqué en première intention dans les douleurs cancéreuses chroniques.(31)

L'aspirine est à utiliser à une posologie adaptée de 2g par jour, chez la personne âgée.

## b - Molécules du palier II

Le tramadol et la codéine sont à débiter avec une dose moindre.

Le tramadol n'est pas recommandé chez la personne âgé, il est souvent mal toléré et nécessite des modifications de doses fréquentes chez l'insuffisant rénal et hépatique.(50)

Il faut être vigilant lors de l'utilisation de l'association tramadol/paracétamol et codéine/paracétamol de ne pas dépasser la posologie maximale en paracétamol.

Il est préférable de passer au palier III lors de l'inefficacité de ces traitements. L'augmentation des doses est proportionnelle à l'apparition d'effets indésirables. Pour une même efficacité, les paliers III nécessiteront une dose plus faible et seront mieux tolérés.

## c - Molécules du palier III

Leur utilisation est recommandée pour les douleurs sévères, aucun opioïde n'est à privilégier cela est évaluée en fonction de chaque patient. Cependant l'oxycodone et l'hydromorphone aurait un profil de tolérance meilleure.

L'initiation doit être réalisée à la dose la plus faible possible, il est préconisé une titration débutant à une demi-dose voire quart de dose, par rapport à la dose recommandée chez l'adulte jeune.

Certains ne vont pas présenter d'interaction au niveau des CYP450 morphine, hydromorphone.

Le fentanyl par voie transdermique ne doit pas être utilisé en première intention. Son absorption cutanée est variable chez les personnes âgées à cause de la modification de la peau. Elle est augmentée en présence de fièvre. Son utilisation est à recommander chez les patients ayant des difficultés à avaler, des troubles de la déglutition ou présentant des vomissements. Il peut permettre une meilleure observance chez certains patients réticents aux traitements par voie orales ou polymédiqués.

#### 8.4 - Sous-utilisation des antalgiques

La prise en charge antalgique des personnes âgées est souvent mal adaptée et cela pour de multiples raisons liées à la fois au patient et au prescripteur.

##### a - Le patient

Les personnes âgées expriment moins leurs sensations douloureuses ou leur « Douleur ».

Les modifications organiques les rendent moins sensibles à la douleur.

Mais cela peut-être lié au mythe de la douleur. En effet, elle fait partie pour eux du processus naturel de vieillissement, il est donc logique d'avoir mal.

Ils peuvent également être réticent à exprimer la douleur de part la signification qu'elle représente pour eux : une évolution négative de la maladie, considération d'être un mauvais patient, détournement de l'attention du médecin sur le traitement de la douleur et non de la maladie causale.

La morphine peut avoir également une connotation négative pour les patients qui l'entendent comme « mort fine ». Elle est assimilée au stade terminal d'où une réticence notoire.

La perte d'autonomie peut faire craindre un mésusage des traitements.

La compliance peut être favorisée chez ces personnes par l'instauration de traitement plus simple d'utilisation. Notamment les gélules à LP qui nécessitent moins de prises que celle à LI. Mais aussi l'utilisation de dispositifs transdermiques lors de troubles de la déglutition.

##### b - Le prescripteur

Certaines pathologies comme la démence, les troubles cognitifs peuvent rendre difficile l'évaluation de la douleur. Elle est souvent sous-estimée par le praticien.

Le médecin peut être réticent à l'introduction de nouvelles thérapeutiques chez ces patients souvent polymédiqués.

### c - Les deux protagonistes

L'« opiophobie » (peur des traitements opioïdes) est un frein dans la prise en charge efficace des patients. Celle-ci est souvent liée à une méconnaissance des traitements par le personnel soignant et les patients.

Cette crainte est liée au risque d'apparition de certains effets indésirables potentiellement grave comme la détresse respiratoire. Mais également au phénomène de tolérance, de dépendance et d'addiction.(53)

## Partie II : Etude observationnelle

---

### I - Introduction

Cette étude a été effectuée au sein de l'Institut Bergonié initialement dans le but d'observer les pratiques de prise en charge de la douleur nociceptive chez le patient âgé atteint d'un cancer et traité par opioïde de palier III. Elle va permettre d'obtenir des éléments utiles pour l'analyse pharmaceutique des prescriptions.

L'étude s'est ensuite étendue à l'observation des caractéristiques des personnes âgées hospitalisées et à l'analyse de situation à risque iatrogénique.

### II - Objectifs

Le premier objectif de l'étude est de décrire les caractéristiques générales de la population âgée atteintes d'un cancer, hospitalisée à l'Institut Bergonié.

Cette étude prend en compte l'observation :

- Des données démographiques des patients
- De l'état de santé des patients
- De la nature de l'hospitalisation

Le deuxième objectif de l'étude est l'observation et l'évaluation globale de la prise en charge de la douleur notamment nociceptive chez ces patients. En termes d'évaluation, de traitement antalgique et de traçabilité d'information.

Le troisième objectif de l'étude est la mise en évidence de situations à risque de iatrogénie médicamenteuse dans cette population traitée par antalgique.

### III - Matériels et méthodes

#### 1 - Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une enquête observationnelle, rétrospective et monocentrique. Elle a été effectuée sur une cohorte de patients âgés, de plus de 75 ans, atteints d'un cancer et hospitalisés.

L'étude s'est déroulée au sein de l'Institut Bergonié, centre régional de lutte contre le cancer de Bordeaux et du Sud-Ouest.

La période d'inclusion a démarré du 1<sup>er</sup> février 2015 pour se finir au 31 mai 2015 totalisant une durée de recueil de 4 mois.

## 2 - Sélection des patients

Les patients inclus dans l'étude répondaient aux critères suivants :

- âge supérieur ou égal à 75 ans
- présence d'une pathologie cancéreuse
- hospitalisation en service de cancérologie conventionnel, seule la première hospitalisation durant la période fixée a été prise en compte
- durée de séjour de deux jours minimum

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- âge inférieur à 75 ans
- hospitalisation en hôpital de jour (HDJ) ou en ambulatoire
- hospitalisation dans le cadre d'une chirurgie, d'une radiothérapie dans le but d'exclure les prises en charge protocolaires de la douleur

## 3 - Recueil des données

Les informations ont été recueillies à partir du dossier médical informatisé (DMI) basé dans le logiciel Hopital Manager® (HM) édité par Softway Medical.

Une grille de recueil a été élaborée dans l'optique de répondre aux différents objectifs.

Cette grille est composée de deux parties : (Annexe n°3)

- Identification de la personne âgée, prenant en compte des caractéristiques du patient et l'évaluation de sa douleur
- Analyse de la prescription, prenant en compte les traitements antalgiques et les autres traitements prescrits

La partie « évaluation de la fragilité » est inspirée de l'outil de dépistage Oncodage®.(Annexe n°4) Le formulaire Oncodage® permet d'identifier les patients âgés atteints d'un cancer nécessitant une consultation spécialisée oncogériatrique.(54) Six items sur les huit existants sont pris en compte dans la grille de recueil. Les items concernant l'anorexie et le ressenti du patient n'étant pas renseignés dans le DMI en tant que tel.



Les paramètres biologiques des patients provenaient soit des bilans sanguins effectués à l'institut Bergonié, soit des bilans des laboratoires de villes.

Les données obtenues ont été intégrées dans le logiciel d'analyse Sphinx® afin de les analyser.

## IV - Résultats de l'étude

### 1 - Caractéristiques générales de la population âgée cancéreuse

Cette enquête a été réalisée sur l'observation des DMI de 115 patients répondant aux critères d'inclusions fixés, durant les 4 mois de l'étude.

#### 1.1 - Caractéristiques démographiques et anthropométriques

##### a - L'âge

L'âge moyen retrouvé dans la population étudiée est de 80,5 ans.

La médiane est de 80 ans.

L'âge minimum est de 75 ans et l'âge maximal est de 90 ans.

	<b>Femmes</b>	<b>Hommes</b>
<b>Moyenne</b>	80,6 ans	80,3ans
<b>Médiane</b>	79 ans	80 ans
<b>Minimum</b>	75 ans	75 ans
<b>Maximum</b>	90 ans	89 ans

*Tableau n°7 : Valeurs observées relatives à l'âge de la population étudiée*

Si on découpe la population par tranche d'âge :

- 50% (n=58) de l'effectif se trouve dans la tranche : 75 - 80 ans
- 34% (n=39) de l'effectif se trouve dans la tranche : 80 - 85 ans
- 16% (n=18) de l'effectif se trouve dans la tranche : > 85 ans

##### b - Le sexe

66 femmes (57%) et 49 hommes (43%) ont été inclus dans l'étude.

### c - Taille et poids

La taille moyenne de la population étudiée est de 164 cm et le poids moyen est de 63kg.

La taille et le poids n'étaient pas renseignés dans le DMI d'un patient de l'étude.

	<b>Femme</b>	<b>Homme</b>
<b>Taille moyenne</b>	159 cm	171 cm
<b>Taille minimale</b>	143 cm	160 cm
<b>Taille maximale</b>	172 cm	186 cm
<b>Poids moyen</b>	57,4 kg	70,7 kg
<b>Poids minimal</b>	40 kg	47 kg
<b>Poids maximal</b>	102 kg	102,8 kg

*Tableau n°8 : Valeurs observées relatives à la taille et au poids de la population étudiée*

### 1.2 - Motifs d'hospitalisations

Un traitement par chimiothérapie anticancéreuse (57%) est le premier motif d'hospitalisation. Le deuxième motif d'hospitalisation le plus fréquent est une hospitalisation pour une altération de l'état général (AEG) (24%).

<b>Motif hospitalisation</b>	<b>Patients concernés</b>	<b>%</b>
<b>Chimiothérapie</b>	65	57%
<b>Bilan AEG</b>	28	24%
<b>Bilan diagnostique</b>	6	5%
<b>Bilan thérapeutique</b>	6	5%
<b>Bilan antalgie</b>	3	3%
<b>Bilan complication infectieuse</b>	2	2%
<b>Chimiothérapie, bilan antalgie</b>	1	1%
<b>Autre</b>	4	3%
<b>Total général</b>	115	100%

*Tableau n°9 : Répartition des motifs d'hospitalisation dans la population étudiée*

La durée moyenne d'hospitalisation est de 8,5 jours. Elle est environ deux fois plus longue que la durée moyenne d'hospitalisation à l'Institut Bergonié qui est de 4,48 jours en 2014.(55)

### 1.3 - Pathologie cancéreuse

#### a - Population générale de l'étude

Les cancers les plus retrouvés chez les personnes âgées de l'étude sont les cancers hématologiques (n=38 ; 33%), digestifs (n=25 ; 22%) et urologiques (n=13 ; 11%).

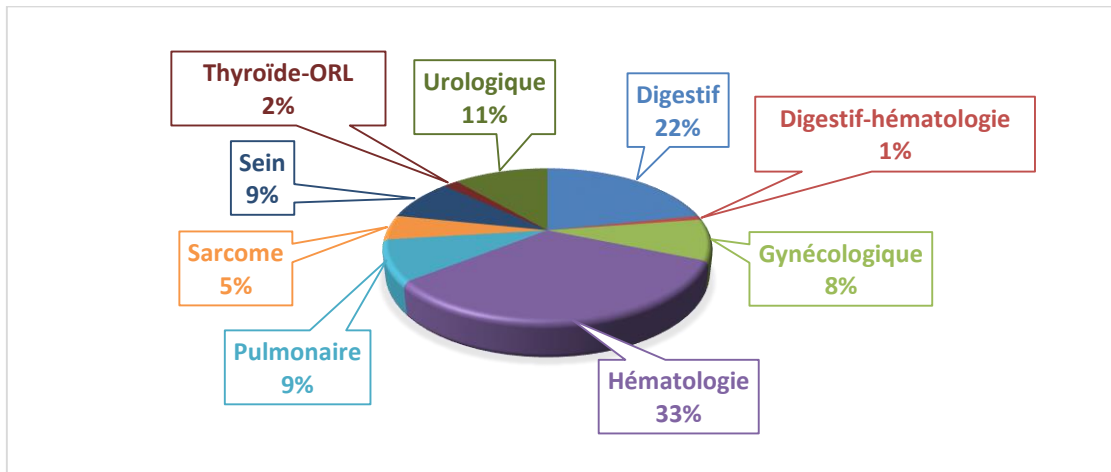


Figure n°11 : Répartition des pathologies cancéreuses dans la population étudiée

#### b - Population féminine de l'étude

Chez les femmes, les cancers hématologiques sont au premier rang (n=24 ; 36%) des cancers retrouvés. Les cancers digestifs (n=12 ; 18%) au deuxième rang. Les cancers du sein et gynécologiques sont tous deux au troisième rang (n=10, 15%).

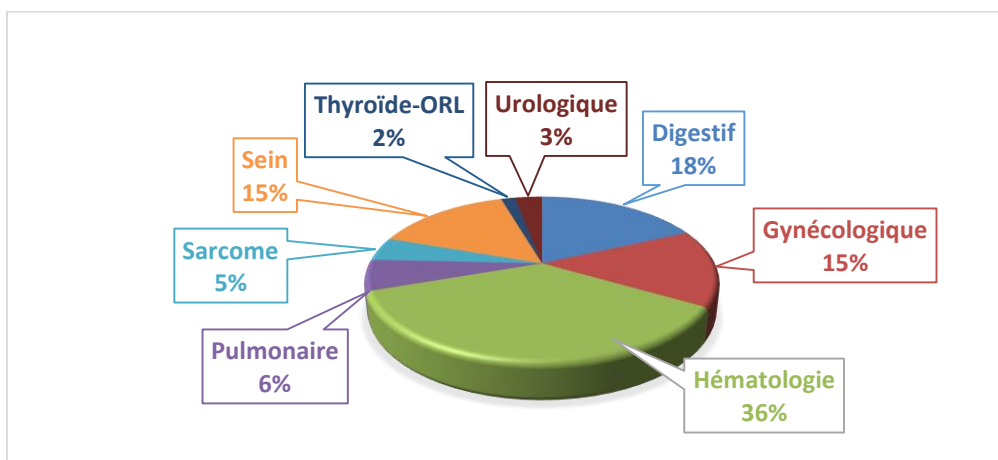


Figure n°12 : Répartition des pathologies cancéreuses dans la population féminine étudiée

### c - Population masculine de l'étude

Chez les hommes, les cancers hématologiques sont toujours au premier rang (n=14 ; 29%) suivi des cancers digestifs (n=13 ; 27%). Les cancers urologiques sont en troisième place (n=11 ; 22%).

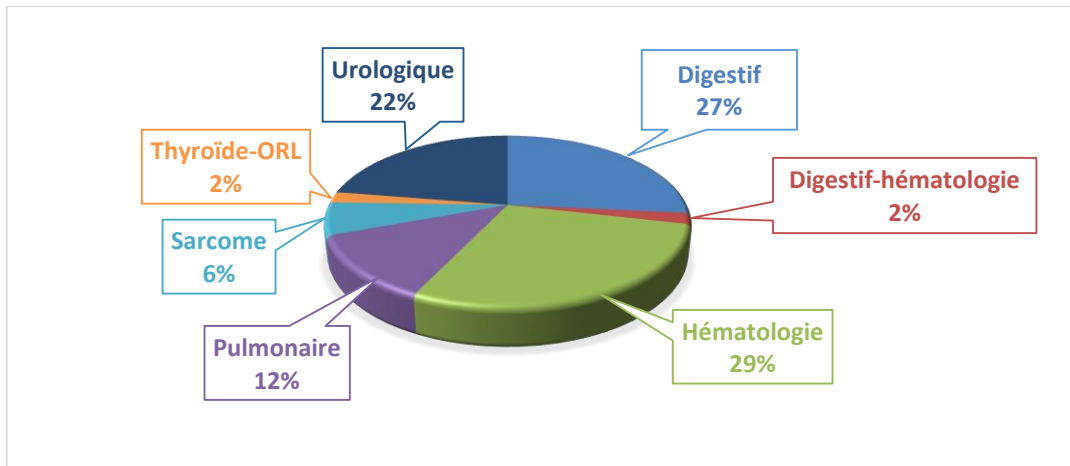


Figure n°13 : Répartition des pathologies cancéreuses dans la population masculine étudiée

### d - Répartition en fonction de l'âge

La répartition des cancers change en fonction des tranches d'âges de la population de l'étude. Ainsi il est mis en évidence une augmentation de l'incidence des cancers hématologiques en fonction de l'âge chez les patients de notre étude.

Les cancers digestifs ont une incidence qui ne varie pas en fonction de l'âge.

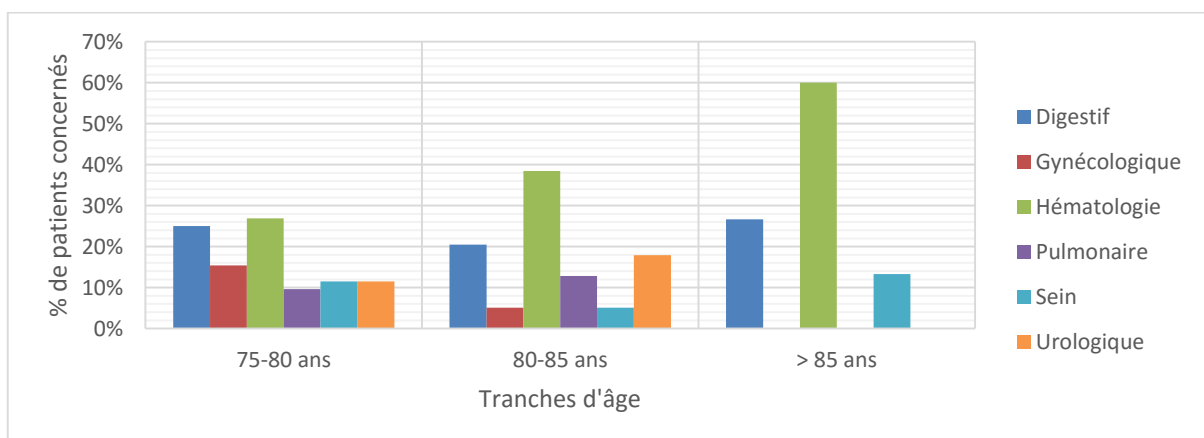


Figure n°14 : Répartition des principales pathologies cancéreuses par tranche d'âge de la population étudiée

#### e - Pathologie cancéreuse métastatique

Sur la totalité des patients de l'étude, 77 (67%) ont une tumeur solide.

Parmi ces cancers solides, 46 (60%) sont métastatiques et 31 (40%) non métastatiques.

Les patients présentant un cancer du sein ou gynécologique sont ceux qui ont développé le plus de métastases. En effet 80% des patients ayant un cancer du sein et 70% un cancer gynécologique présentent des métastases.

<b>Cancer</b>	<b>% patient métastatique</b>
<b>Sein</b>	80%
<b>Gynécologique</b>	70%
<b>Digestif</b>	65%
<b>Pulmonaire</b>	50%
<b>Sarcome</b>	50%
<b>Urologique</b>	46%
<b>Thyroïde-ORL</b>	0%

*Tableau n°10: Pourcentage de patients ayant un cancer métastatique par type de cancer*

Sur les 46 patients présentant un cancer métastatique, une ou plusieurs localisations métastatiques ont pu être retrouvées. Les principales localisations métastatiques étaient le foie chez 48% (n=22) des patients et l'os chez 39% (n=18) des patients.

<b>Métastases</b>	<b>Nombre de patients concernés</b>	<b>%</b>
<b>Hépatiques</b>	22	48%
<b>Osseuses</b>	18	39%
<b>Péritonéales</b>	11	24%
<b>Pulmonaires</b>	9	20%
<b>Cérébrales</b>	3	7%
<b>Pleurales</b>	3	7%
<b>Pancréatiques</b>	2	4%
<b>Autres</b>	5	11%

*Tableau n°11 : Localisation des métastases chez les patients de l'étude atteints d'un cancer métastaté*

La catégorie « autres » regroupe les métastases situées au niveau pelvien, médiastinal, surrénalien, cutané et de l'estomac.

#### f - Traitement anti-cancéreux

Sur les 115 patients de l'étude, 25 (22%) étaient en abstention thérapeutique ou en arrêt de traitement. Les 90 autres (78%) étaient sous traitement par chimiothérapie anti-cancéreuse.

#### 1.4 - Etat nutritionnel des patients

Les critères pris en compte pour juger de l'état nutritionnel des patients de l'étude sont ceux établis par la haute autorité de santé (HAS).(56)

Un patient est considéré comme dénutri si un des éléments suivants est présent :

- Indice de masse corporelle ou IMC < 21
- Perte de poids  $\geq 5\%$  en 1 mois ou  $\geq 10\%$  en 6 mois
- Albuminémie < 35g/l (avec prise en compte de l'état inflammatoire évalué par la CRP)

#### a - L'indice de masse corporelle

L'IMC permet d'estimer l'excès de masse grasse dans le corps et de définir la corpulence.

Il est calculé à partir de la formule suivante :  $IMC(kg/m^2) = Poids (kg)/Taille (m)^2$

La valeur relevée est celle calculée directement par le logiciel HM.

<b>Statut nutritionnel</b>	<b>IMC en kg/m<sup>2</sup></b>
<b>Insuffisance pondérale</b>	< 18,5
<b>Poids normal</b>	18,5 – 24,9
<b>Surpoids</b>	25 – 29,9
<b>Obésité de classe I</b>	30 – 34,9
<b>Obésité de classe II (sévère)</b>	35 – 39,9
<b>Obésité de classe III (massive)</b>	$\geq 40$

Tableau n°12 : Classification des IMC en fonction de leur grade selon l'OMS

L'IMC moyen des patients de l'étude est de 23,35 ce qui correspond à un IMC « normal » selon la classification de l'OMS basée sur la population générale.(57)

<b>IMC</b>	<b>Femme</b>	<b>Homme</b>
<b>Moyen</b>	22,72	24,21
<b>Minimum</b>	15,63	16,08
<b>maximum</b>	38,96	32,45

*Tableau n°13 : Valeurs observées relatives à l'IMC de la population étudiée*

Seulement 10% des patients ont un IMC < 18,5, considéré comme un état d'insuffisance pondérale.

29% des patients sont considérés en surpoids et 5% en état d'obésité selon l'OMS.

<b>IMC en kg/m<sup>2</sup></b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>%</b>
<b>&lt; 18,5</b>	12	10%
<b>18,5 – 24,9</b>	63	55%
<b>25 – 29,9</b>	33	29%
<b>30 – 34,9</b>	4	3%
<b>35 – 39,9</b>	2	2%
<b>≥ 40</b>	0	0%
<b>Indéterminé</b>	1	1%
<b>Total</b>	115	100%

*Tableau n°14 : Répartition des patients en fonction de leur IMC selon l'OMS*

L'IMC < 21, critère de dénutrition de l'HAS, est retrouvé chez 35 patients (31%) de l'étude.

#### b - La perte de poids

La perte de poids défini par la HAS correspond à une diminution du poids de 10% en 6 mois ou de 5% en 1 mois.

Le poids mesuré durant l'hospitalisation a été comparé au poids des hospitalisations précédentes inscrit dans le DMI. Si aucun poids antérieur n'était retrouvé, la perte de poids était considérée comme indéterminée.

Une perte de poids a été considérée chez 19 patients (17%) de la population étudiée.

Elle n'a pas pu être vérifiée pour 18 patients.



	<b>Nombre de patient</b>	<b>%</b>
<b>Perte de poids</b>	19	17%
<b>Pas de perte de poids</b>	78	68%
<b>Indéterminée</b>	18	15%
<b>Total</b>	115	100%

*Tableau n°15 : Répartition des patients de l'étude en fonction de la perte de poids (critères HAS)*

*La perte de poids a également été évaluée en parallèle selon les critères définis par Oncodage®. Les modifications du poids au cours des trois mois précédents l'hospitalisation ont été prises en compte.*

*42% de la population étudiée n'a pas perdu de poids au cours des trois mois précédents leur hospitalisation. 26% ont perdu plus de 3kg et 16% entre 1 et 3 kg.*

*La variation de poids n'a pas pu être évaluée pour 18 patients.*

<b>Perte de poids</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>%</b>
<b>&gt; 3 kg</b>	30	26%
<b>1-3 kg</b>	18	16%
<b>NSP</b>	18	16%
<b>Pas de perte de poids</b>	49	42%
<b>Total général</b>	<b>115</b>	<b>100%</b>

*Tableau n°16 : Répartition des patients en fonction de leur perte de poids selon Oncodage®*

#### c - Le taux sanguin d'albumine

L'albuminémie a été recueillie à partir des bilans biologiques retrouvés dans le DMI.

L'albuminémie moyenne est de 35,1g/l. Les valeurs usuelles sont situées entre 35 – 52 g/l.

L'albuminémie moyenne des patients est donc située sur la limite basse.

Une hypoalbuminémie peut-être retrouvée dans divers états pathologiques entraînant un défaut de synthèse (insuffisance hépatique), une fuite rénale (syndrome néphrotique), une carence d'apport (dénutrition) ou une augmentation du catabolisme protéique (pathologie cancéreuse). De plus la baisse de l'albumine plasmatique est physiologique chez les personnes âgées. Il est donc logique de retrouver une hypoalbuminémie chez ces patients âgés atteints d'un cancer.

Elle est  $< 35\text{g/l}$  pour 46 patients (40%) et  $\geq 35\text{g/l}$  pour 67 patients (58%).

Ce paramètre biologique n'a pas été retrouvé pour 2 patients de l'étude.

#### d - Conclusion

En prenant en compte les trois paramètres précédents issus de la HAS, on estime que 62% des patients (n= 71) de l'étude sont considérés comme dénutris, car ils remplissent au moins un ou plusieurs critères. 37% des patients (n= 43) ne sont pas considérés comme dénutris.

Cette information n'a pas pu être déterminée chez un patient.

### 1.5 - Caractéristiques physiopathologiques

#### a - Autonomie des patients

L'autonomie des patients a été appréciée en fonction du score de performance développé par l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Le score de performance ECOG (Annexe n°5) permet d'évaluer l'impact de la pathologie cancéreuse sur la vie quotidienne du patient et de ce fait son degré d'autonomie.(58)

Les scores attribués aux patients ont été recueillis à partir du DMI dans HM. Ils ont permis de répartir les patients de manière dichotomique entre autonome ou non autonome. Les patients ayant un score situé entre 0 et 2 ont été considérés comme autonomes, ceux ayant un score de 3 ou 4 ont été considérés comme non autonomes.

La majorité des patients soit 75,7% (n=87) sont considérés comme autonomes et 22,6% (n=26) ne le sont pas.

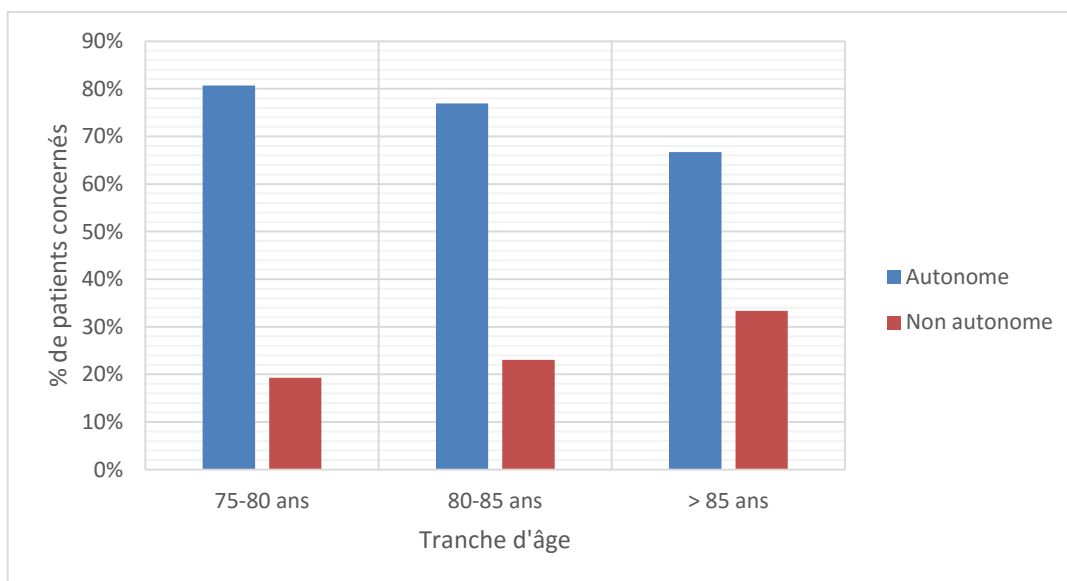
Cette information n'a pas pu être retrouvée pour deux patients de l'étude.

L'indice ECOG moyen est de 2.

Indice ECOG	Nombre de patients	%
<b>0</b>	14	12,2%
<b>1</b>	49	42,6%
<b>2</b>	24	20,9%
<b>3</b>	24	20,9%
<b>4</b>	2	1,7%
<b>Indéterminé</b>	2	1,7%

*Tableau n°17 : Répartition des patients en fonction de leur score ECOG*

L'autonomie des patients de l'étude décroît légèrement avec l'âge.



*Figure n°15 : Evolution de l'autonomie en fonction de l'âge*

### b - Troubles neuropsychologiques

Les patients ont été classés de manière restreinte en deux classes. Ceux possédant des troubles neuropsychologiques et étant traités pour cela et ceux ne possédant pas de prescription de traitement par psychotropes.

Ceci a pu être effectué à partir des données du DMI et des prescriptions médicamenteuses des patients.

Sur la population étudiée, 19% des patients (n=22) sont atteints de troubles neuropsychologiques. 81% (n=93) n'avait pas de prescription de médicaments psychotropes.

### c - Comorbidités

L'existence de comorbidités chez les patients de l'étude est un fait avéré. Les comorbidités relevées lors du recueil de nos données sont du type : cardiovasculaire, neurologique, psychiatrique, ostéo-articulaire, diabète, troubles gastriques à titre de pathologie ulcéreuse, troubles respiratoires et insuffisance rénale.

La présence ou non d'insuffisance hépatique chez les patients a été abandonnée, car ceci est difficile à juger à partir du bilan biologique. Cette comorbidité a donc été retirée de la grille de recueil par la suite.

Ces résultats sont issus des comptes rendus et des prescriptions médicales présents dans le DMI. La fonction rénale a été évaluée à partir de la mesure du DFG (formule MDRD) retrouvée dans les bilans biologiques.

La majorité des patients soit 62% (n=71) de la population étudiée présentent 1 ou 2 comorbidités parmi celles retenues.

Nombre de pathologies associées	Nombre de patients	%
Sans	20	17%
1	33	28%
2	38	34%
3	16	13%
4	7	7%
5	1	1%

Tableau n°18 : Répartition des patients de l'étude en fonction du nombre de comorbidités

Les pathologies cardiovasculaires sont majoritaires et représentent 43% des pathologies associées. L'insuffisance rénale représente 16%.

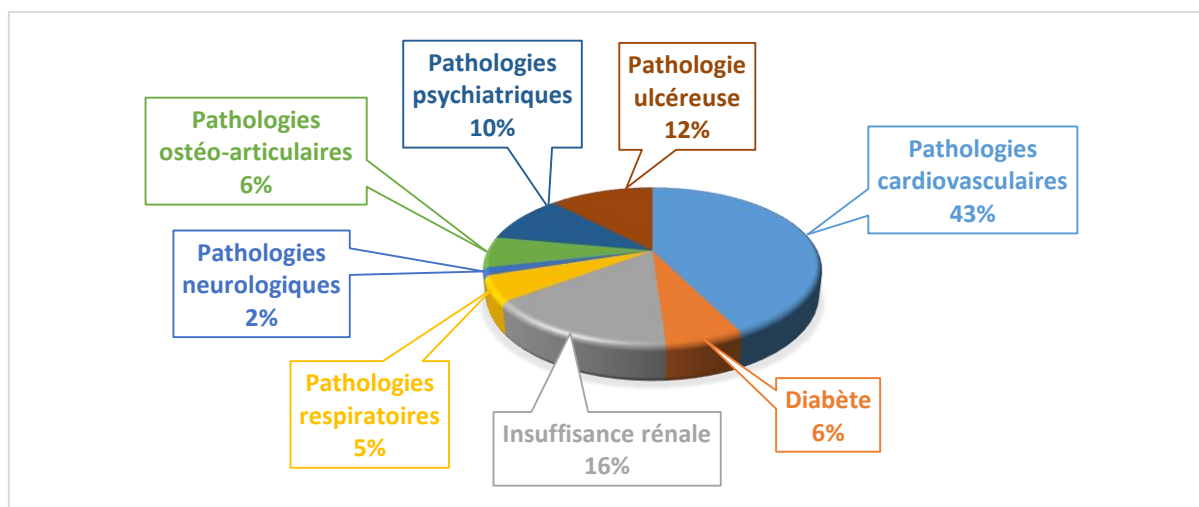


Figure n°16 : Répartition des pathologies associées dans la population étudiée

Comme vu précédemment, les pathologies cardiovasculaires sont au premier plan des comorbidités. Elles sont présentes chez 70% (n=81) des patients de l'étude.

Une insuffisance rénale est retrouvée chez 26% (n=30) des patients. Elle est considérée comme modérée pour 29 (97%) patients et sévère pour 1 (3%) d'entre eux.

Le DFG moyen de tous les patients est de 77,3ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

<b>Comorbidité</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>%</b>
<b>Cardiovasculaire</b>	81	70%
<b>Insuffisance rénale</b>	30	26%
<b>Pathologie ulcéreuse</b>	23	20%
<b>Psychiatrique</b>	19	17%
<b>Diabète</b>	12	10%
<b>Ostéo-articulaire</b>	12	10%
<b>Insuffisance respiratoire</b>	10	9%
<b>Neurologique</b>	3	3%

*Tableau n°19 : Répartition des patients présentant une ou plusieurs comorbidité(s)*

#### 1.6 - Traitement de fond des patients

##### a - Polymédication

La prise d'au moins trois médicaments et plus a fait du patient, un patient dit « polymédiqué ». Ce seuil est utilisé dans le formulaire Oncodage®.

Seuls les médicaments pris quotidiennement par les patients ont été recensés.

Dans le cas des médicaments formulés avec plusieurs principes actifs, chacun d'entre eux a été pris en compte.

Parmi la population étudiée, 70% (n=80) des patients sont considérés comme polymédiqués. 30% (n=35) des patients prennent moins de trois médicaments.

Le nombre moyen de médicaments pris de manière chronique est de 5 pour la population étudiée.

Le nombre de médicaments pris par les patients diminue avec l'âge.

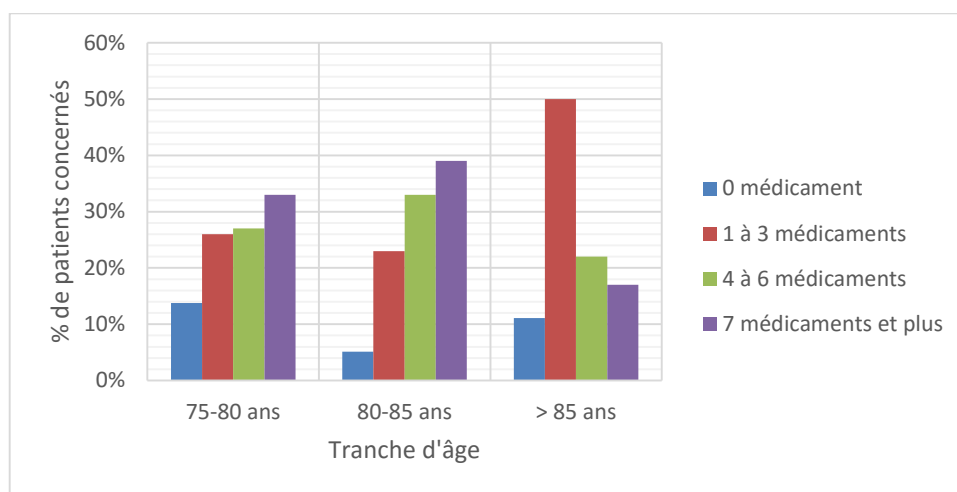


Figure n°17 : Evolution du nombre de médicaments pris en fonction de l'âge dans la population étudiée

#### b - Classes médicamenteuses prises

La classe médicamenteuse la plus prescrite est celle de la sphère cardiovasculaire. En effet, 69% (n=79) de la population de l'étude prend au moins un médicament de cette classe.

Les médicaments de la sphère digestive sont prescrits chez 50% (n=57) des patients de l'étude.

Classe médicamenteuse	Nombre de patients	%
<b>Sphère cardiovasculaire</b>	79	69%
<b>Sphère digestive</b>	57	50%
<b>Antalgique/AINS</b>	39	34%
<b>Psychotropes</b>	37	32%
<b>Hypolipémiants</b>	26	23%
<b>Anticoagulants</b>	21	18%
<b>Hormonothérapie</b>	16	14%
<b>Antidiabétique</b>	11	10%
<b>Sphère neurologique</b>	5	4%
<b>Autres</b>	54	47%

Tableau n°20 : Répartition des patients concernés par la prise d'une des classes médicamenteuses

## 2 - Prise en charge médicamenteuse de la douleur nociceptive

### 2.1 - Evaluation de la douleur

L'évaluation de l'état douloureux des patients est notée dans le DMI au niveau du dossier de soins (constate et transmission cible). Elle est réalisée à partir de l'échelle numérique cotée de de 0 à 10.

La valeur la plus élevée observée durant le séjour est celle qui a été retenue pour l'étude.

L'évaluation de la douleur a été tracée dans le DMI pour 98% (n=113) des patients de l'étude. Il n'a pas été retrouvé d'évaluation pour deux patients, il est donc possible que celle-ci n'a pas été réalisée.

Parmi les 113 patients évalués, 43% (n=48) n'ont pas éprouvé de douleur (EN = 0) durant leur séjour. Il y a donc 57% (n=65) des patients qui ont exprimé une douleur.

Les douleurs légères sont cotées de 1 à 4, les douleurs modérées de 5 à 6 et les douleurs intenses de 7 à 10. On obtient 54% (n=35) des patients qui présentent des douleurs légères, 13% (n=15) patients des douleurs modérées et 13% (n=15) patients avec des douleurs sévères.

### 2.2 - Typologie des douleurs

69 (60%) patients sont douloureux ou sont efficacement traités. L'origine de la douleur a été identifiée chez 65 d'entre-eux.

La douleur a une origine autre que la pathologie cancéreuse dans 46% des cas. Elle est attribuée à 42% au cancer et à 12% aux traitements anticancéreux (chimiothérapies anticancéreuses, radiothérapies, ...). Les douleurs pouvaient avoir plusieurs origines intriquées par exemple « cancer + traitement » ou « cancer + autre ».

<b>Origine des douleurs</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>%</b>
<b>Cancer</b>	30	42%
<b>Traitement du cancer</b>	9	12%
<b>Autre cause</b>	33	46%

*Tableau n°21 : Répartition de l'origine douloureuse chez les patients concernés*



Les douleurs « autres » regroupaient majoritairement des douleurs d'origine ostéo-articulaires, des douleurs à la suite d'actes invasifs (biopsie, pose de chambre implantable) et des céphalées.

Sur ces 65 patients, il a été observé si la douleur était d'apparition récente, c'est-à-dire concomitante à l'hospitalisation, il pouvait s'agir par exemple d'un motif d'hospitalisation ou d'une douleur procédurale ou si la douleur était d'apparition ancienne.

Selon les critères cités, 60% des douleurs sont récentes et 37% sont anciennes.

Pour 3% des cas, un fond douloureux chronique était exacerbé par une douleur aiguë. Chez ces deux patients, s'ajoutait à leur douleur cancéreuse soit des céphalées ou des douleurs liées aux traitements anticancéreux.

<b>Profil d'apparition</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>%</b>
<b>Récente</b>	39	60%
<b>Ancienne</b>	24	37%
<b>Récente/ancienne</b>	2	3%
<b>Total</b>	65	100%

*Tableau n°22 : Profil d'apparition des douleurs en fonction des patients de l'étude*

### 2.3 - Traitement antalgique

Sur les 115 patients, 57% (n=65) ont reçu un traitement de nature antalgique durant leur séjour d'hospitalisation. Les prescriptions des patients pouvaient comprendre un seul antalgique ou plusieurs antalgiques d'un même palier ou de paliers différents

Parmi ces 65 patients, 57 présentent une douleur décrite dans le DMI.

Sur ces 57 patients, 4 n'exprimaient pas de douleurs (EN=0), leurs traitements étaient considérés comme adaptés.

8 patients ne présentaient pas de douleurs, parmi eux 2 avaient une prescription de paracétamol dans des conditions d'utilisation autre qu'antalgique (traitement antipyrétique et prémédication au rituximab), ils ont été exclus de l'étude des traitements antalgiques. Pour les 6 patients restants, la justification du traitement antalgique n'a pas été retrouvée, ils ont néanmoins été pris en compte pour l'étude des traitements antalgiques.

Au total, 63 patients ont reçu un traitement à visée antalgique soit 55%.

A l'inverse 43% (n=50) des patients n'ont pas reçu de traitement antalgique. Parmi ces 50 patients, 12 présentaient une douleur qualifiée de légère lors de l'évaluation durant le séjour (EN > 0).

Parmi ces 12 patients, 2 avaient un traitement habituel antalgique pour leur douleur dorsale qui n'a pas été reconduit dans le logiciel de prescription. Les 10 autres patients n'ont pas eu de prescriptions.

Les 38 patients restants ne présentaient pas de douleur et aucune prescription antalgique.

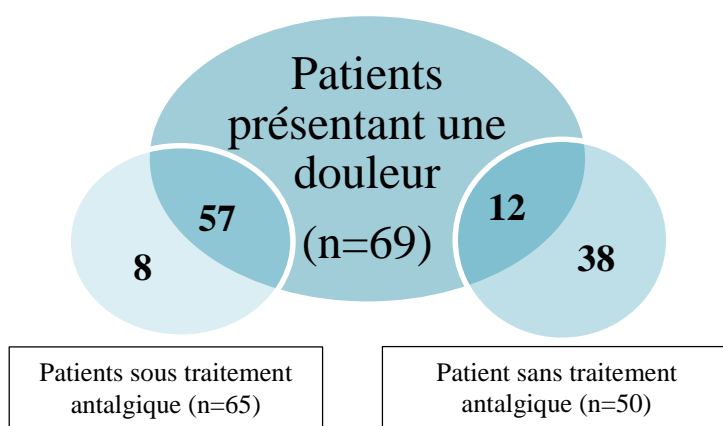


Figure n°18 : Répartition des patients présentant une douleur par rapport à la présence ou non de traitements antalgiques

Parmi les 63 patients recevant un traitement à visée antalgique, 90% (n=57) ont reçu un antalgique de palier I, 32% (n=20) d'un palier II et 49% (n=31) un palier III.

Les molécules du palier I sont utilisées systématiquement pour des douleurs modérées.

Plus la douleur devient sévère plus les paliers III sont utilisés et les paliers II mis de côté.

<b>Antalgique</b>	<b>Aucune douleur ressentie EN = 0</b>	<b>Intensité légère EN = 1-4</b>	<b>Intensité modérée EN = 5-6</b>	<b>Intensité sévère EN = 7-10</b>	<b>Total</b>
<b>Aucun traitement</b>	38	12			48
<b>Palier I</b>	7	20	15	15	57
<b>Palier II</b>	3	6	8	3	20
<b>Palier III</b>	3	7	8	13	31
	n=48	n=35	n=15	n=15	

*Tableau n°23 : Répartition des patients en fonction des antalgiques prescrits et de l'intensité douloureuse*

#### a - Utilisation des antalgiques du palier I

Parmi les 57 patients ayant reçu des antalgiques de palier I, 100% (n=57) ont eu une prescription de paracétamol, 12% (n=7) de kétoprofène et 7% (n=4) de néfopam.

Le paracétamol est prescrit à 93% (n=53) à la posologie de 1g x 4 par jour, les 4 autres patients étant à 1g x 3 par jour et en si besoin à 86% (n=49). Les prises s'effectuaient par voie orale principalement (72% n=41), le reste en IV (28% n=16)

Le kétoprofène est prescrit chez des patients présentant des métastases notamment osseuses (n=5), à une posologie de 150 à 200mg par jour sous couvert d'IPP. (6 patients sur 7)

Le néfopam est prescrit en si besoin à une posologie de 20 à 80mg par jour.

### b - Utilisation des antalgiques du palier II

Parmi les 20 patients ayant reçu un palier II, la majorité a une prescription de tramadol (76%, n=16), l'association codéine/paracétamol (14%, n=3) et poudre d'opium/paracétamol (10%, n=2) est moins prescrite.

Le tramadol est prescrit majoritairement per os (81%, n=13) à une posologie allant de 150 à 400mg par jour. Ces prescriptions sont majoritairement (85%, n=11) en administration conditionnelle, le traitement est d'administré au patient qu'en cas de besoin.

L'association codéine/paracétamol est prescrite à une posologie de 60mg/1g à 180mg/3g par jour.

L'association poudre d'opium/paracétamol (10mg/300mg) à une posologie de 1 à 4 gélules par jour.

### c - Utilisation des antalgiques de palier III

Parmi les 31 patients ayant reçu un antalgique de palier III, 64,9% (n=24) ont reçu une prescription de morphine, 21,6% (n=8) une prescription de fentanyl et 13,5% (n=5) une prescription d'oxycodone. La prescription de différents opioïdes pouvait présente au cours de l'hospitalisation.

La morphine était prescrite, principalement par voie IV (n =20 patients) sous forme de PCA pour 13 patients et en administration conditionnelle pour 7 patients.

La prescription par voie orale était retrouvée chez 9 patients :

- 5 patients avaient une prescription d'une forme à LP et à LI.
- 3 patients avaient une prescription d'une forme à LI seule en administration conditionnelle.
- 1 patient avait une prescription de forme LP seule.

Un changement de la voie d'administration de la morphine au cours de l'hospitalisation a été effectué pour 5 patients.

Les débits des PCA s'échelonnaient de 0,4mg à 5mg par heure avec des bolus de 1 à 10mg.

Les posologies par voie orale s'échelonnaient de 10mg à 80mg x 2 par jour de forme à LP associé à des interdoses à LI de 2,5 à 10mg x 6 par jour.

Le fentanyl était essentiellement prescrit par voie transdermique, seul chez 4 patients.

Il était associé à sa forme à LI sublinguale chez deux patients, avec de la morphine à LI chez un patient et de l'oxycodone à LI chez un patient.

Les posologies allaient de 12µg par heure à 225µg par heure.

L'oxycodone était prescrite par voie orale de manière exclusive. L'association forme LP et LI était retrouvé chez trois patients. Un patient n'était que sous oxycodone à LP et un patient était sous fentanyl transdermique et oxycodone à LI.

Les posologies prescrites pour la forme à LP allaient de 15mg x 2 par jour à 60mg x 2 par jour, pour la forme LI de 5 à 120mg par jour.

Le traitement antalgique de palier III a été modifié chez 20 (65%) patients durant leur hospitalisation. Une variation de dose (augmentation et/ou diminution) des opioïdes était opérée dans 41% des cas.

Une rotation des opioïdes a été réalisée dans 18% des cas. De la morphine vers le fentanyl transdermique et de la morphine vers l'oxycodone.

#### d - Utilisation associée

Les prescriptions des patients au cours de l'hospitalisation pouvaient associer les différents paliers antalgiques.

Les antalgiques du palier III ne sont pas prescrits seuls mais systématiquement avec un antalgique du palier I. Les antalgiques du palier II sont prescrits seuls dans 9% des cas et associé à un palier I (paracétamol) dans 13% des cas.

Au cours de l'hospitalisation, l'association des paliers I, II et III est retrouvée dans 9% des prescriptions.

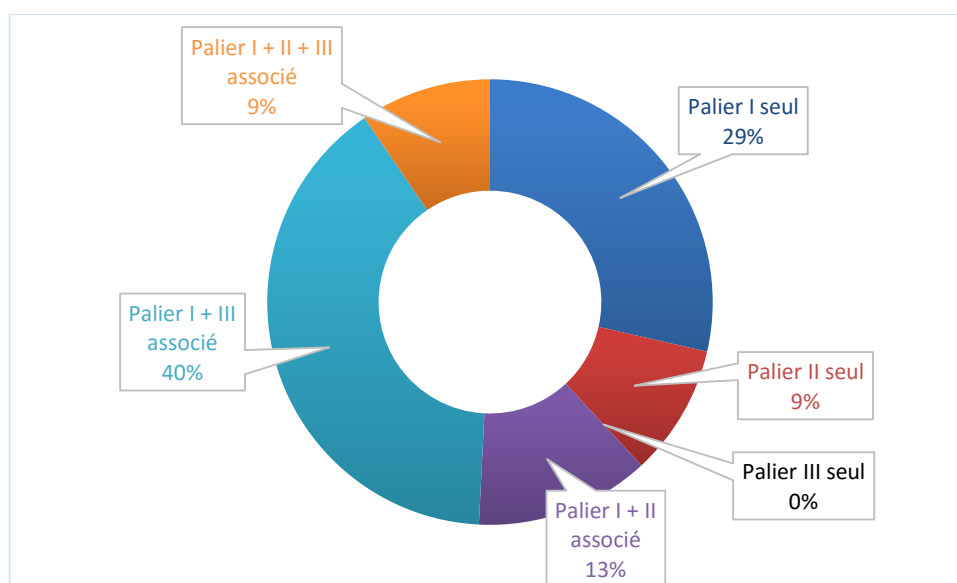


Figure n°19 : Prescriptions antalgiques lors des hospitalisations des patients

#### e - Prise en charge des métastases osseuses

Les métastases osseuses sont reconnues comme étant les plus douloureuses.

Parmi les 18 patients de l'étude ayant des métastases osseuses, 16 ont une prescription antalgique.

La prescription d'opioïde de palier III est présente chez 11 patients, dont 2 prescriptions en association avec un palier II. La prescription d'antalgique de palier II seul est présente chez 3 patients. 2 patients ont reçu seulement un traitement antalgique de palier I et 2 patients n'ont aucun traitement.

## 2.4 - Effets indésirables des opioïdes de palier III

La survenue d'un ou plusieurs effets indésirables médicamenteux (EIM), imputables aux opioïdes de palier III, a été observé chez 68% (n=21) des patients concernés.

Les effets indésirables sont connus et certains doivent être prévenus de manière systématique.

La constipation est retrouvée chez 20% des patients ayant développé des EIM. Elle a été prévenue par l'usage de laxatif systématique ou en si besoin chez 18 (58%) patients traités par des opioïdes de palier III. Parmi les patients ayant développé une constipation, un seul n'a pas reçu de traitement laxatif.

Les nausées sont retrouvées dans 17% des cas et les vomissements dans 12% des cas. Une médication antiémétique notamment par métoclopramide de manière préventive ou curative n'a été retrouvée que chez 15 (42%) patients. Une prévention anti-émétique n'a pas été réalisée chez un patient ayant développé des nausées et chez un patient ayant développé des vomissements.

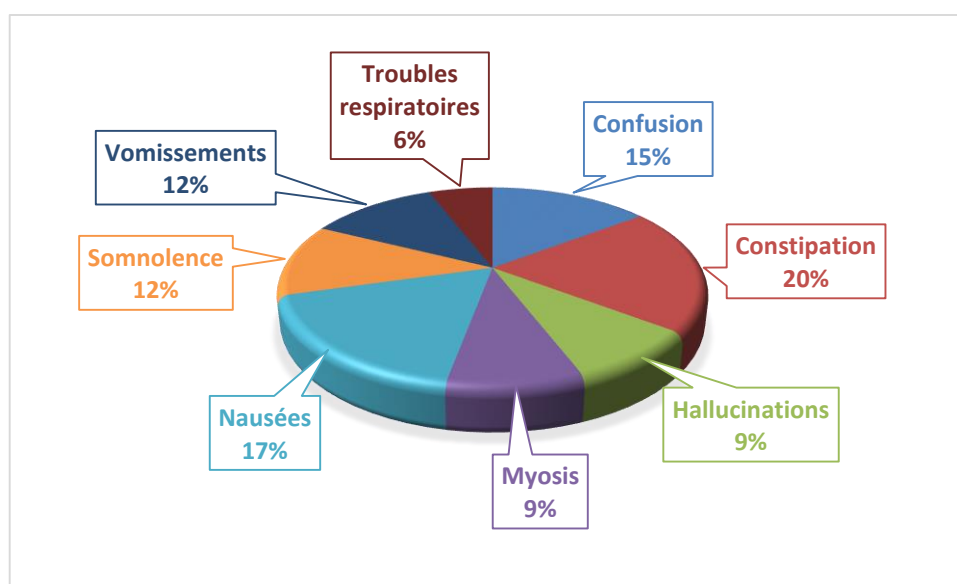


Figure n°20 : Répartition des effets indésirables survenus chez les patients traités par opioïdes de palier III

## 2.5 - Interactions médicamenteuses et opioïdes de palier III

Des interactions médicamenteuses sont retrouvées pour 30 patients soit 97% des prescriptions d'antalgiques de palier III.

Il s'agit de 30 cas d'interactions mineures à prendre en compte et d'1 cas d'interaction déconseillé.

L'association déconseillée était due à la présence d'alcool comme excipient dans un médicament de la prescription.

La majeure partie des médicaments mis en cause sont les médicaments sédatifs ainsi que les benzodiazépines.

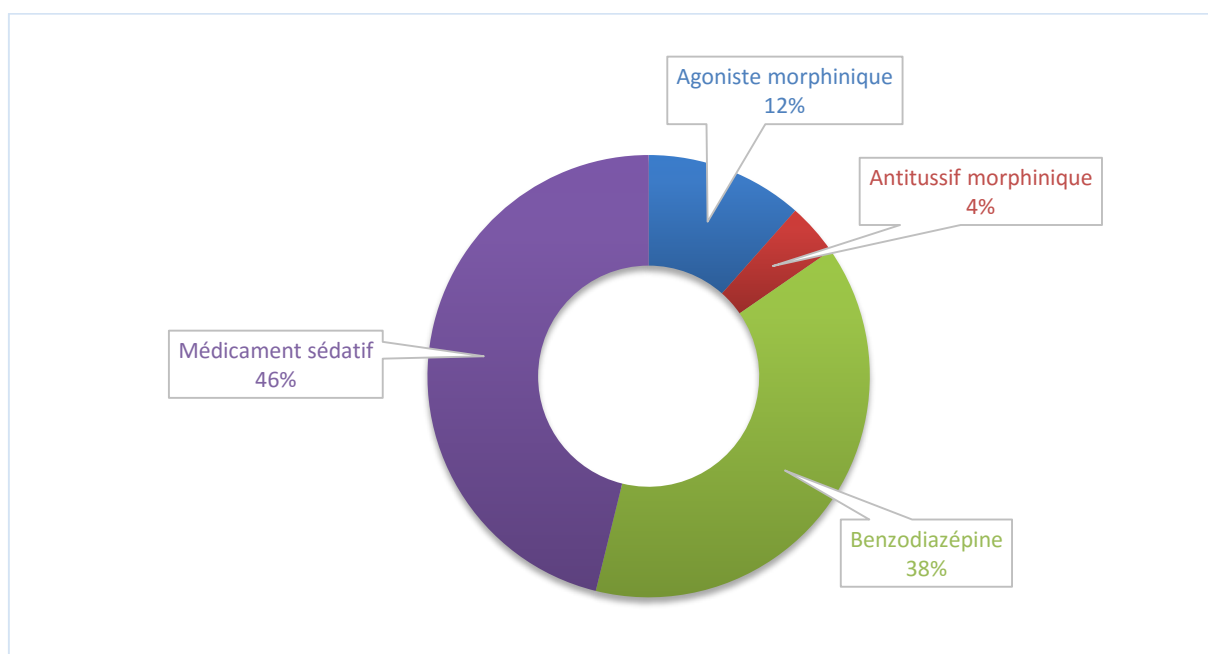


Figure n°21 : Répartition des médicaments à prendre en compte



## 2.6 - Traçabilité de l'information

L'explication donnée au patient par le médecin, relative aux traitements antalgiques opioïdes doit être tracée dans le DMI.

La présence ou non de cette information dans les comptes rendus a été observé à la sortie d'hospitalisation, et lors de l'instauration du traitement.

L'information à l'instauration du traitement a été tracée pour 6% des patients.

L'information à la sortie d'hospitalisation a été tracée dans 3% des DMI.

## Partie III : Discussion

---

Notre étude porte sur l'analyse rétrospective des dossiers médicaux informatisés de 115 patients de plus de 75 ans hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> février 2015 et le 31 mai 2015.

L'analyse rétrospective a pour avantage de ne pas modifier les pratiques des services en matière de prise en charge des patients et de traçabilité des informations dans le dossier médical informatisé.

Cette étude a cependant certaines limites, l'observation a posteriori ne permet pas d'obtenir les données manquantes des dossiers patients. Le choix a été fait de prendre en compte le premier séjour des patients hospitalisés plusieurs fois durant la période de sélection. La population étudiée ne peut pas être le reflet de la population cancéreuse générale des plus de 75 ans. En effet, l'Institut Bergonié ne prend pas en charge toutes les pathologies cancéreuses et seules les hospitalisations en oncologie médicale ont été prises en compte excluant les patients ambulatoires.

La thèse a trois objectifs :

- Décrire la population âgée atteinte d'un cancer hospitalisée à l'Institut Bergonié
- Evaluer la prise en charge de la douleur chez ces patients à l'Institut Bergonié
- Mettre en évidence des situations à risque de iatrogénie médicamenteuse

### **1<sup>er</sup> objectif**

Le premier objectif de l'étude est la description de notre cohorte de patients âgés de 75 ans et plus, atteints d'un cancer et hospitalisés à l'Institut Bergonié. Cela permet d'avoir une vue d'ensemble de cette population hospitalisée à l'Institut.

Notre cohorte de patient comprend plus de femmes que d'hommes, son sex-ratio est de 0,74. Ce chiffre est attendu car la sénologie est la spécialité prédominante à l'Institut, la prise en charge des cancers du sein représente 25% des nouveaux patients de l'Institut en 2014.(55) Cependant les cancers du sein sont principalement pris en charge en ambulatoire et ont majoritairement été exclus de l'étude.

Le sex-ratio va dans le même sens que celui de la population générale au même âge qui était de 0,61 au 1<sup>er</sup> janvier 2015 selon l'INSEE.(59)

La moitié des patients de l'étude ont entre 75 et 80 ans. Si on compare à la population générale les 75-80 ans représentent 37% des plus de 75 ans selon l'INSEE en 2015.(59)

Notre cohorte a une moyenne d'âge de 80,5 ans, âge moyen retrouvé chez les hommes et les femmes de l'étude.

La population de notre étude se répartit de manière homogène entre les 75 – 80 ans et les plus de 80 ans.

Si l'on se place d'un point de vue gériatrique, ces patients peuvent être considérés comme des personnes âgées « jeunes ». Les consultations d'oncogériatrie à l'Institut sont effectués à 55% chez des patients de plus de 85 ans.(55)

Selon l'avis oncogériatrique, on peut définir deux types de personnes âgées qui développent un cancer, ceux déjà hospitalisés en gériatrie, vulnérables, qui développent un cancer et ceux sans pathologie grave qui développent un cancer.

Si l'on compare la répartition des pathologies cancéreuses des patients de notre cohorte à la population cancéreuse de la même tranche d'âge, on s'aperçoit que les cancers hématologiques prédominent autant chez les hommes que chez les femmes chez nos patients hospitalisés (33%), alors qu'ils ne concernent que 7% des cancers dans la population générale.(15)

On peut supposer que cette importance retrouvée des cancers hématologiques est liée à un biais de recrutement. En effet, les chimiothérapies anticancéreuses en hématologie se déroulent sur plusieurs jours et nécessitent une hospitalisation. De plus l'activité hématologique représente une part importante des patients hospitalisés à l'Institut Bergonié.

Parmi la population féminine de l'étude, les cancers digestifs concernent 18% des patients versus 31% dans la population générale du même âge. Les cancers digestifs comme les cancers du sein (15% vs 24%) sont moins rencontrés dans notre étude par rapport à la population générale. Les cancers gynécologiques (15% vs 8%) le sont plus.

La population masculine de l'étude présente peu de cancers urologiques (22% vs 49%) par rapport à la population générale.(15)

La répartition des pathologies cancéreuses de l'étude suit néanmoins la répartition de la population générale en termes de représentation si on ne tient pas compte de l'hématologie.

La durée moyenne d'hospitalisation est plus longue (8,5 jours) chez les patients de notre cohorte que la durée moyenne d'hospitalisation à l'Institut (4,48 jours).

On peut supposer que l'état de santé plus fragile de ces patients nécessite des séjours d'hospitalisation plus longs.

Dans notre cohorte, nous retrouvons un poids moyen chez les femmes de 57,4kg avec un IMC moyen de 22,72.

Chez les hommes le poids moyen est de 70,7kg et l'IMC moyen de 24,21.

Ces IMC sont considérés comme « normaux ».

Cependant une perte de poids > 3kg en 3 mois est retrouvée chez 26% des patients de l'étude et une hypoalbuminémie chez 40% des patients. Malgré un poids correct, on s'aperçoit qu'un état de dénutrition est retrouvé chez 62% des patients de l'étude. Selon l'HAS, la prévalence de la dénutrition chez les patients âgés hospitalisés varie de 30 à 70%.<sup>(56)</sup> Notre population présente un risque important de dénutrition à cause de la pathologie cancéreuse d'où un risque de survenue d'effets indésirables médicamenteux.

Les patients de notre étude sont en majorité autonomes (75,7%) selon le score de performance ECOG, cette autonomie décroît avec l'âge ce qui va de pair avec l'altération physiologique et peut engendrer notamment une diminution de l'observance.

Les patients de notre étude sont en grande majorité polypathologiques (83%). Les principales comorbidités retrouvées sont les pathologies cardiovasculaires (43%) puis l'insuffisance rénale (16%). La comorbidité cardiovasculaire se retrouve également au premier rang dans la population cancéreuse selon une étude menée aux Etats-Unis.<sup>(14)</sup>

Le nombre moyen de médicaments pris par les patients de l'étude est supérieur aux données de la population âgée générale (5 médicaments vs 4 médicaments). Ils consomment donc plus de médicaments. La classe thérapeutique la plus représentée correspond aux traitements à visée cardiovasculaire puis à visée digestive comme dans la population générale.<sup>(17)</sup>

La présence de comorbidité et d'une consommation médicamenteuse importante entraîne un risque élevé de iatrogénie médicamenteuse.

En conclusion, la population de notre étude est répartie de manière homogène et suit les caractéristiques de la population générale âgée atteinte d'un cancer.

Cependant, on observe que l'exclusion des patients ambulatoires entraîne un biais important de recrutement. Une étude secondaire sur les patients en ambulatoire serait à proposer afin d'explorer l'autre versant de la population âgée cancéreuse, de plus de 75 ans, à l'Institut Bergonié.

## **2<sup>ème</sup> objectif**

Le second objectif de l'étude est d'observer la prise en charge de la douleur chez ces patients en termes d'évaluation et de traitements médicamenteux.

L'évaluation de la douleur par l'échelle numérique a été effectuée pour 98% des patients de l'étude. Elle doit être systématique et tracée dans le dossier médical informatisé. Des démarches ont été entreprises par le Comité de Lutte contre la Douleur (CLUD) et le Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur en ce sens pour sensibiliser, informer et former le personnel à cette évaluation. La présence d'un référent douleur dans chaque service et l'ergonomie du logiciel HM permet une évaluation et une traçabilité efficace de la douleur.

Cette valeur est proche de 100%, l'évaluation et réévaluation de la douleur est effectuée de manière quasi systématique dans les services de soins. Un audit réalisé en 2015 à l'Institut sur une journée retrouvait 88% d'évaluation tracée dans le DMI. Nous observons de meilleurs résultats, ce qui laisse supposer que le patient âgé est bien suivi.

Plus de la moitié des patients sont douloureux et possèdent un traitement antalgique. Chez ces patients, les douleurs ont pour origine la pathologie cancéreuse dans 42% des cas, les traitements anticancéreux (chimiothérapie anticancéreuse, radiothérapie,...) dans 12% des cas et dans 46% des cas une origine autre.

Cette répartition diffère de la population cancéreuse, il est habituellement considéré que 70% des douleurs soient liées au cancer, 20% à son traitement et 10% d'origines diverses.(30)

Classiquement, les personnes âgées ont déjà une douleur chronique installée avant le développement de leur pathologie cancéreuse. Ces douleurs sont représentées majoritairement par les douleurs ostéo-articulaires. De plus il a été difficile de retrouver rétrospectivement dans les dossiers médicaux l'origine exacte de la douleur. Celle-ci n'est pas tracée et les causes douloureuses sont fréquemment multifactorielles.

Peu d'études ont évalué la prise en charge de la douleur des patients cancéreux. Néanmoins, une enquête a été réalisée au niveau national par l'INCa en 2010 chez des patients ambulatoires à tous âges confondus.(27)

Dans notre étude, 57% des patients évalués sont douloureux (Echelle numérique > 0) et 62% présentent une douleur tracée dans le DMI mais pas obligatoirement exprimée (EN ≥ 0).

Si on compare aux résultats de l'enquête de l'INCa en 2010, 48% des patients évalués sont douloureux et la douleur est présente chez 53% des patients.

Les patients de notre étude présentent plus de douleurs que la population générale ce qui semble logique dans le cas de personnes âgées atteints d'un cancer.

On observe que 3,5% des patients de notre étude ont un traitement antalgique et n'expriment pas de douleur. On peut supposer que la douleur est contrôlée chez ces patients. L'étude de l'INCa retrouvait une douleur contrôlée pour 5,6% des patients.

Que ce soit chez les personnes âgées ou dans la population générale, ce chiffre reflète la difficulté de soulager la douleur cancéreuse. Une étude observant l'évolution de l'intensité douloureuse en fonction des modifications antalgiques permettrait d'évaluer si la prise en charge médicamenteuse antalgique est efficace ou non dans notre centre.

10% des patients de notre étude présentent un évènement douloureux au cours de leur séjour et n'ont pas eu de prescription antalgique. (cf. figure n°18)

Il est mis en évidence dans ce cas un défaut de prise en charge. Même si ces douleurs étaient jugées faibles, un traitement doit être instauré chez les patients âgés dès une évaluation EN > 2.

55% des patients de l'étude ont reçu un traitement à visée antalgique.

Les antalgiques de palier I représentent une part importante des prescriptions. Elles concernent 90% des patients de l'étude sous traitement antalgique.

Le paracétamol est la molécule la plus prescrite, elle reste la molécule de choix chez la personne âgée. Cependant il est majoritairement prescrit à la posologie de 1g x 4 par jour alors qu'il est préconisé une diminution à 1g x 3 par jour chez le sujet âgé.

Le kétoprofène, AINS référencé à l'Institut, reste peu utilisé. Il a été prescrit chez des patients particuliers, présentant des métastases osseuses. La posologie maximale de 200mg par jour a été respectée et l'association aux IPP également.

Le néfopam, est très peu utilisé et a été instauré en présence de douleurs aiguës. Il n'est pas particulièrement adapté aux patients âgés cancéreux.

Les molécules antalgiques du palier I sont utilisées de manière correcte chez la personne âgée dans notre centre.

Un tiers des patients ont reçu une prescription de palier II.

Le tramadol est la molécule la plus utilisée. Elle est pourtant peu recommandée chez la personne âgée pour sa mauvaise tolérance.(50) Sa large utilisation est liée au retrait du marché du dextropropoxyphène et au manque de molécule antalgique dans ce palier. La posologie maximale de 400mg a été respectée. Les prescriptions de tramadol étaient pour la plupart en administration conditionnelle (« si besoin »).

L'association palier I et II comportant codéine/paracétamol et opium/paracétamol a été retrouvée associée avec du paracétamol. Bien que la prescription de palier I soit en administration conditionnelle, cette association peut conduire à un surdosage en paracétamol.

Les prescriptions antalgiques des paliers II sont dominées par l'utilisation du tramadol pourtant peu recommandée. L'utilisation de la codéine et de la poudre d'opium qui sont mieux supportés chez la personne âgée doit se développer. Une information et formation du personnel médical doivent être impulsées par le CLUD et les référents douleur au sein des services au sujet de leur utilisation.

La moitié des patients ont eu une prescription de palier III.

La morphine est la molécule la plus prescrite. Son utilisation s'est effectuée aux 2/3 par voie IV et majoritairement en PCA.

La moitié des prescriptions par voie orale trouvaient une association entre la forme à LP et la forme à LI de morphine.

Les posologies retrouvées chez nos patients étaient peu élevées. On ne peut en tirer des conséquences : d'une part il s'agit d'une observation instantanée, on ne s'est pas placé à

l'instauration du traitement et d'autre part il n'existe pas de posologie définie pour les opioïdes de palier III.

Le fentanyl transdermique est peu utilisé dans notre cohorte.

Une des hypothèses à cette faible utilisation peut être l'état cutané altéré de la personne âgée.

Il est utilisé seul dans la moitié des cas. Les associations étaient effectuées avec le fentanyl sublingual ou de la morphine à LI ou de l'oxycodone à LI.

L'oxycodone est faiblement utilisée dans notre cohorte. La prescription de cette molécule était exclusivement orale.

Aucune prescription d'hydromorphone n'a été observée.

L'utilisation des paliers III chez les patients de notre cohorte montre une utilisation presque exclusive de morphine par voie intraveineuse.

Cette répartition peut avoir plusieurs raisons, la morphine est une ancienne molécule, les prescripteurs ont plus de recul sur son utilisation. La titration à l'instauration est souvent effectuée avec la morphine. La morphine présente des formes galéniques variées.

Les habitudes des services jouent également un rôle.

L'oxycodone offre les mêmes présentations galéniques mais reste peu utilisée, son utilisation pourrait être développée car elle offre un meilleur profil de tolérance chez la personne âgée présentant des altérations de la fonction rénale. De plus elle possède une activité sur la composante neuropathique de la douleur.

Il n'existe pas de molécules opioïdes de choix chez la personne âgée, la prescription doit être effectuée en fonction du terrain du patient, la prise en charge doit être individualisée.

Les paliers III ne sont jamais utilisés seuls dans les prescriptions des patients de l'étude mais toujours en association avec un palier I.

L'association palier II et III est encore retrouvée, celle-ci n'a pas d'intérêt en pratique. Le passage en palier III seul permet une meilleure efficacité et tolérance du traitement.

Les modifications du traitement antalgique par opioïdes de palier III ont été effectuées chez 65% des patients. Le traitement est réévalué en fonction de l'état douloureux du patient et s'inscrit dans une bonne démarche de prise en charge de la douleur du patient.



En conclusion, les antalgiques sont globalement bien prescrits. Le tramadol est trop utilisé chez cette population. L'association des paliers II et III reste un problème, il serait utile d'amorcer un audit des pratiques de prise en charge au sujet de ces molécules.

Une formation du personnel médical peut être nécessaire pour modifier ces pratiques.

Cependant cette étude présente un faible nombre de patients, il aurait été nécessaire d'augmenter la durée de recueil afin de collecter plus de données.

Nous pourrions orienter notre travail selon la nouvelle classification développée par Beaulieu P. et Lussier G. (Annexe n°6) qui semblerait plus adaptée à la prise en charge actuelle.(60)

### **3<sup>ème</sup> objectif**

Le troisième objectif était de mettre en évidence des situations pouvant générer une iatrogénie médicamenteuse dans le cadre de la prise en charge de la douleur par les antalgiques de palier III.

La survenue d'effets indésirables liés aux opioïdes de palier III a été observée chez 68% des patients de notre cohorte. Ces effets sont dans la majorité des cas attendus car bien connus notamment en début de traitement. Néanmoins la constipation et les nausées/vomissements doivent être prévenus systématiquement.

Une prévention de la constipation n'a été observée que chez 58% des patients sous opioïdes de palier III, celle-ci devrait être systématique et en administration conditionnelle. Bien sûr cette prévention doit être nuancée car ces patients sont pour la plupart sous chimiothérapies anticancéreuses, le risque de diarrhée y est fréquemment associé.

Les nausées/vomissements ont été prévenus chez 42% des patients.

Le pharmacien a un rôle à jouer dans la prévention de ces effets indésirables au moment de l'analyse pharmaceutique.

La création de protocoles de prévention dans la gestion documentaire et le logiciel métier sont à discuter de manière multidisciplinaire.

97% des prescriptions des patients de l'étude présentaient une interaction médicamenteuse à prendre en compte. La majorité était observée avec les médicaments sédatifs et les benzodiazépines.

Bien que le niveau de ces interactions soit faible, le fait qu'elles interviennent chez des personnes vulnérables doit mener à la plus grande prudence. Tous les patients ayant développé une somnolence sous opioïde avaient une benzodiazépine ou un médicament sédatif associé. Néanmoins, cette somnolence ne doit pas être confondue avec la résolution de la dette en sommeil survenant à l'instauration du traitement par opioïdes.

Les patients âgés présentent un risque iatrogénique important. En effet la plupart sont polymédiqués ce qui augmente le risque d'interaction médicamenteuse.

L'analyse pharmaceutique de la prescription du patient âgé peut être confortée par la mise en place d'une conciliation médicamenteuse proactive dans le but d'une optimisation thérapeutique. La conciliation des traitements médicamenteux est un processus interactif et pluri-professionnel qui garantit la continuité des soins en intégrant à une nouvelle prescription les traitements en cours du patient. Effectuée de manière proactive, elle permet la prévention des erreurs médicamenteuses et des interactions médicamenteuses.

Des outils sont à la disposition des professionnels de santé pour améliorer la prise en charge médicamenteuse des patients âgés comme la liste des médicaments potentiellement inappropriés chez le sujet âgé.(61,62), la description de situations où la prescription chez le sujet âgé n'est pas adaptée : excès de traitement (overuse), traitement inapproprié (misuse), insuffisance de traitement (underuse).(63), les critères Stopp et Start.(64)

La présence de patients dénutris avec une perte de poids importante induit une modification des compartiments avec perte de masse maigre. Le risque est d'augmenter la concentration sanguine des molécules hydrophiles. L'hypoalbuminémie modifie la fixation des médicaments sur les protéines et ainsi leur distribution. De plus la présence d'insuffisance rénale accroît le risque d'augmentation de la demi-vie des médicaments s'éliminant par voie rénale sous forme de métabolite actifs ou toxiques.

Ces paramètres sont à vérifier lors de la prescription et de l'analyse pharmaceutique.

De plus il n'a pas été retrouvé dans la majorité des dossiers patients une trace de l'information sur les effets indésirables des traitements antalgiques opioïdes à donner aux patients.

Les patients de notre étude sont pour la plupart autonomes. Nous pourrions envisager après un diagnostic éducatif de leur proposer un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) sur la douleur. Cet ETP pourrait être constituée de plusieurs ateliers notamment sur les médicaments de la douleur. L'ETP a pour but d'aider les gens à gérer au mieux leur vie avec

une maladie chronique. Elle permet d'évoquer certains sujets comme « l'opiophobie » par exemple, de faire adhérer le patient à son traitement médicamenteux et d'obtenir une observance optimale.

## Conclusion

---

Cette étude nous a permis de nous conforter dans l'idée que les patients âgés atteints d'un cancer sont des personnes vulnérables.

Leur observation en hospitalisation met en évidence qu'ils sont fréquemment sujets à la dénutrition, à la polymédication et aux polyopathologies, mais qu'ils restent autonomes dans la grande majorité des cas.

La prise en charge médicamenteuse de leur douleur est de manière générale de qualité. L'évaluation de la douleur est quasi systématique et les traitements antalgiques utilisés à bon escient. Certains points restent à améliorer comme l'utilisation importante du tramadol ou l'association entre les antalgiques du palier II et III.

Le pharmacien a un rôle à jouer dans l'amélioration des pratiques de prise en charge en particulier lors de l'analyse pharmaceutique.

De manière pluridisciplinaire, il pourrait également être intéressant de développer de nouvelles techniques de sécurisation de la prescription telle que l'optimisation et la conciliation du traitement des patients. De même des programmes d'éducation thérapeutique pourraient permettre une meilleure adhésion de ces patients difficiles, à leur traitement antalgique. Tout cela dans le but de sécuriser la prise en charge antalgique de ces patients.

## Bibliographie :

---

1. Lang P-O, Proust J, Vogel T, Aspinall R. Saurons-nous jamais ce qui provoque le vieillissement ? NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie. 2013 décembre;13(78):337–43.
2. Rowe JW, Kahn RL. The future of aging. Contemp Longterm Care. 1999 Feb;22(2):36–8, 40, 42–4.
3. ANSM. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé [Internet]. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf)
4. Bellamy V, Beaumel C. Insee - Population - Bilan démographique 2014 - Des décès moins nombreux [Internet]. [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=ip1532#inter4](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=ip1532#inter4)
5. Robert-Bobée I. Insee - Population - Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050 - La population continue de croître et le vieillissement se poursuit [Internet]. [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref\\_id=ip1089](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1089)
6. Merle L, Laroche M-L, Dantoine T, Charmes J-P. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. Drugs Aging. 2005;22(5):375–92.
7. Péhourcq F, Molimard M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. Revue des Maladies Respiratoires. 2004 Nov;21(5, Part 3):25–32.
8. Ferchichi S, Antoine V. Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. La Revue de Médecine Interne. 2004 Aug;25(8):582–90.
9. Lafuente-Lafuente C, Baudry É, Paillaud E, Piette F. Pharmacologie clinique et vieillissement. La Presse Médicale. 2013 Feb;42(2):171–80.

10. Bauer M, Karch R, Neumann F, Abraham A, Wagner CC, Kletter K, et al. Age dependency of cerebral P-gp function measured with (R)-[11C]verapamil and PET. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Sep;65(9):941–6.
11. Kaye AD, Baluch A, Scott JT. Pain Management in the Elderly Population: A Review. *Ochsner J*. 2010;10(3):179–87.
12. HAS. Evaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale de l'adulte. 2011 p. 11–8.
13. Tonner PH, Kampen J, Scholz J. Pathophysiological changes in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003 Jun;17(2):163–77.
14. Piccirillo JF, Vlahiotis A, Barrett LB, Flood KL, Spitznagel EL, Steyerberg EW. The Changing Prevalence of Comorbidity Across the Age Spectrum. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Aug;67(2):124–32.
15. Grosclaude P, Quipourt V, Mouret L, Remontet L. Etat des lieux et perspectives en oncogériatrie. Données épidémiologiques sur les cancers du sujet âgé. 2009 p. 68. 33–87.
16. HAS. Comment améliorer la qualité et la sécurité des prescriptions de médicaments chez la personne âgée?  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-10/fpcs\\_prescription\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-10/fpcs_prescription_web.pdf)
17. Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées. *Gérontologie et société*. 2002 Dec 1;n° 103(4):13–27.
18. Carbonin P, Pahor M, Bernabei R, Sgadari A. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical patients? *J Am Geriatr Soc*. 1991 Nov;39(11):1093–9.
19. INCA. Les cancers en France. 2014.

20. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2008 juin;56(3):159–75.
21. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Force on taxonomy of international association for the study of pain. Seattle : IASP. 1994;
22. ANAES. Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. 1999.
23. HAS. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur\\_chronique\\_argumentaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_argumentaire.pdf)
24. Rostaing-Rigattieri S, Guerin J. Douleurs cancéreuses : bonnes pratiques cliniques de prise en charge, gestions des opioïdes forts. *La Presse Médicale*. 2014 Mar;43(3):252–62.
25. Chauvin M. Physiologie et pharmacologie de la douleur. Elsevier Masson SAS. 2006. 323-334.
26. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. 2007 Sep;18(9):1437–49.
27. INCA. Synthèse de l'enquête nationale 2010 sur la prise en charge de la douleur chez des patients adultes atteints de cancer. 2012 Mar.
28. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol*. 2009 Aug;20(8):1420–33.

29. Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, Landi F, Gatsonis C, Dunlop R, et al. Management of pain in elderly patients with cancer. SAGE Study Group. Systematic Assessment of Geriatric Drug Use via Epidemiology. *JAMA*. 1998 Jun 17;279(23):1877–82.
30. Collin E, Fergane B, Krakowski I, Pichard-Leandri E. Stratégie d'évaluation et de traitement d'un malade souffrant de douleur cancéreuse. 2004;199–242.
31. Krakowski I, Sor GDT. Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour (rapport abrégé). *Bulletin du Cancer*. 2003 Jan 14;89(12):1067–74.
32. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain*. 2001 Sep;93(3):247–57.
33. Delorme T, Wood C. Standards, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer (mise à jour). 2003.
34. Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2005 février;72(2):85–7.
35. Pelissier T, Alloui A, Paeile C, Eschalier A. Evidence of a central antinociceptive effect of paracetamol involving spinal 5HT<sub>3</sub> receptors. *Neuroreport*. 1995 Jul 31;6(11):1546–8.
36. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. 2010 février;11(1):3–21.
37. Fletcher D. Pharmacologie des opioïdes. *EMC - Anesthésie-Réanimation*. 2011 Jan;8(1):1–22.



38. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep.* 2009 Dec;61(6):978–92.
39. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD003868.
40. Binhas M, Krakowski I, Marty J. Douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte : mise au point sur les recommandations concernant les traitements antalgiques médicamenteux. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 2007 juin;26(6):502–15.
41. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004847.
42. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008 Aug;8(4):287–313.
43. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol.* 2001 May 1;19(9):2542–54.
44. Glare P, Walsh D, Sheehan D. The adverse effects of morphine: a prospective survey of common symptoms during repeated dosing for chronic cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care.* 2006 Jul;23(3):229–35.
45. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain.* 2008 Nov;12(8):1040–6.
46. Zuo Z. The role of opioid receptor internalization and beta-arrestins in the development of opioid tolerance. *Anesth Analg.* 2005 Sep;101(3):728–34, table of contents.

47. Ueda H. Locus-specific involvement of anti-opioid systems in morphine tolerance and dependence. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Oct;1025:376–82.
48. Mitra S, Sinatra RS. Perioperative management of acute pain in the opioid-dependent patient. *Anesthesiology.* 2004 Jul;101(1):212–27.
49. Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. *Am J Ther.* 2004 Oct;11(5):354–65.
50. Abadie D, Durrieu G, Roussin A, Montastruc J-L, Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. “Serious” adverse drug reactions with tramadol: a 2010-2011 pharmacovigilance survey in France. *Thérapie.* 2013 Apr;68(2):77–84.
51. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med.* 1999 Dec 30;341(27):2061–7.
52. Urban D, Cherny N, Catane R. The management of cancer pain in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010 Feb;73(2):176–83.
53. Auret K, Schug SA. Underutilisation of opioids in elderly patients with chronic pain: approaches to correcting the problem. *Drugs Aging.* 2005;22(8):641–54.
54. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. *J Clin Oncol*  
<http://meetinglibrary.asco.org/content/82003-102>
55. Rapport d’activités Institut Bergonié 2014. 2014.
56. HAS. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. 2007.

57. Body mass index – BMI  
<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
58. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.
59. Insee - Population - Population par sexe et groupes d'âges quinquennaux [Internet].  
[http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=NATnon02150](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATnon02150)
60. Lussier D, Beaulieu P. Toward a rational taxonomy of analgesic drugs. 2010;p 27–40.
61. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*. 1997 Jul 28;157(14):1531–6.
62. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *La Revue de Médecine Interne*. 2009 Jul;30(7):592–601.
63. Andro M, Estivin S, Gentric A. Prescriptions médicamenteuses en gériatrie : overuse (sur-utilisation), misuse (mauvaise utilisation), underuse (sous-utilisation). Analyse qualitative à partir des ordonnances de 200 patients entrant dans un service de court séjour gériatrique. *La Revue de Médecine Interne*. 2012 Mar;33(3):122–7.
64. Lang P-O, Hasso Y, Belmin J, Payot I, Baeyens J-P, Vogt-Ferrier N, et al. [STOPP-START: adaptation of a French language screening tool for detecting inappropriate prescriptions in older people]. *Can J Public Health*. 2009 Dec;100(6):426–31.

## Annexes :

### Annexe n°1 : Echelle Doloplus

<b>ECHELLE DOLOPLUS</b>		EVALUATION COMPORTEMENTALE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGEE			
NOM :	Prénom :	DATES			
Service :					
Observation comportementale					
<b>RETENTISSEMENT SOMATIQUE</b>					
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
<b>RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR</b>					
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
<b>RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL</b>					
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
		<b>SCORE</b>			

COPYRIGHT

## Annexe n°2 : Echelle ECPA

### ÉCHELLE ECPA\*

Cette échelle comporte 8 items, regroupés en 2 dimensions de 4 items chacune. Chaque item comporte 5 degrés de gravité progressive allant de 0 à 4. Plus le score est élevé plus la douleur est importante.

\* ANAES / Service des recommandations et références professionnelles / Octobre 2000

Nom
Prénom
Date
Âge

## I – OBSERVATIONS 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
Rareté des mouvements** ou forte agitation contrairement à son habitude*	4

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

### 4 / RELATION À AUTRUI

<i>Il s'agit de tout type de relation, quel qu'en soit le type : regard, geste, expression...</i>	
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)

N.B. : les états végétatifs correspondent à des patients ne pouvant être évalués par cette échelle

## II – OBSERVATIONS PENDANT LES SOINS

### 5 / ANTICIPATION ANXIEUSE DES 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 et/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 LES SOINS

---

Le sujet ne se plaint pas	0
Le sujet se plaint si le soignant s'adresse à lui	1
Le sujet se plaint en présence de quelqu'un	2
Le sujet gémit ou pleure silencieusement dès qu'on le soigne	3
Le sujet crie ou se plaint violemment dès qu'on le soigne	4

SCORE TOTAL (sur 32)

## CONSEILS D'UTILISATION

Les études statistiques de l'ECPA autorisent la cotation douloureuse du patient par une seule personne. Le vocabulaire de l'échelle n'a jamais posé de problèmes dans les centres où elle a été utilisée. Le temps de cotation varie selon l'entraînement du cotateur, mais oscille entre 1 et 5 minutes.

La seule mais indispensable précaution est de coter la dimension « Observation avant les soins » réellement avant les soins et non pas de mémoire après ceux-ci. Il y aurait alors contamination de la deuxième dimension sur la première. La cotation douloureuse n'a pas de cadre restrictif : on peut coter à n'importe quel moment et répéter ad libitum.

Annexe n°3 : Grille de recueil

Etiquette patient

Taille : \_\_\_\_\_

Poids : \_\_\_\_\_

SC : \_\_\_\_\_

**Recueil de données**  
**Douleur et Personne âgée cancéreuse**  
(≥ 75 ans)

Motif d'hospitalisation : \_\_\_\_\_

Date recueil :

Entrée :

Sortie :

**Identification de la personne âgée :**

**Evaluation fragilité :**

- Age > 85 ans  80 – 85 ans  75 – 80 ans
- Mobilité *Non autonome*  *Autonome*  Performance Statut OMS :
- Perte de poids (≤ 3 mois) > 3kg  NSP  1 – 3kg  *Pas de perte*
- Perte de poids ≥ 5% en 1 mois ou ≥ 10% en 6 mois
- Problèmes neuropsychologiques *Démence ou dépression*  *Aucun*
- IMC < 19  ≥ 19 et < 21  ≥ 21 et < 23  ≥ 23  IMC :
- Polymédication (> 3 médicaments) *Oui*  *Non*

**Pathologie cancéreuse :**

- Type cancer : \_\_\_\_\_
- Métastatique : *Oui*  *Non*
- Chimiothérapie : *Oui*  *Non*  Protocole : \_\_\_\_\_
- ❖ Si oui : *Néo adjuvante*  *Adjuvante*  *Palliative*

**Paramètres biologiques :**

Créatinine : \_\_\_\_\_ μmol/L    Clairance (C&G) : \_\_\_\_\_ mL/min    Albumine : \_\_\_\_\_ g/L  
ASAT : \_\_\_\_\_ UI/L    ALAT : \_\_\_\_\_ UI/L    I hépatique : \_\_\_\_\_    Dénutrition : \_\_\_\_\_

**Comorbidité :**

Cardiovasculaire	Neurologique	Psychiatrique	Ostéo-articulaire
Diabète	I respiratoire	Ulcère	I Hépatique
I rénale	<i>Modérée (&lt;60 - ≥30ml/min)</i>	<i>Sévère (&lt;30 - ≥15ml/min)</i>	<i>Terminale (&lt; 15ml/min)</i>

Autre(s):

**Information sur le traitement antalgique :**

Informations sur EI et/ou sur traitement données au patient et tracées dans le DMI avant hospit :

*Oui*     *Non*     *NC*

Informations sur EI et/ou sur traitement données au patient et tracées dans le DMI sortie :

*Oui*     *Non*     *NC*

**Evaluation de la douleur en cours d'hospitalisation :** *Oui*     *Non*     EN :

**Origine de la douleur :**    *Cancer*     *Traitement du cancer*     *Autre*

**Type douleur :**    *Aigue*     *Chronique*

Etiquette patient

Taille : \_\_\_\_\_

Poids : \_\_\_\_\_

SC : \_\_\_\_\_

**Recueil de données  
Douleur et Personne âgée cancéreuse  
(≥ 75 ans)**

**Analyse de la prescription :**

**Traitement habituel :**

Sphère Cardio vasculaire	Nb :	Antidiabétiques	Nb :	Antalgique/AINS	Nb :
Anticoagulants	Nb :	Hypolipémiants	Nb :	Sphère digestive	Nb :
Psychotropes	Nb :	Sphère Neurologique	Nb :	Hormonothérapie	Nb :

Autre(s) :

**Traitement antalgique durant hospitalisation :**

Oui  Non

	Dci	Voie	Posologie		SI Besoin
Palier I					
Palier II					
Palier III PCA			Débit :	Bolus :	
Autre(s)					

❖ **Evaluation de l'efficacité du traitement antalgique :**

Modification du traitement au cours de l'hospitalisation ? Oui  Non

Augmentation  diminution  rotation des opioïdes

❖ **Observation d'EIM :** Oui  Non

Si oui le(s)quel(s) : Nausées  Vomissements  Somnolence  Constipation

Autre(s) :

❖ **laM avec le traitement antalgique détectée(s) :** Oui  Non  Nb : \_\_\_\_\_

A prendre en compte (niv 1)  Nb : \_\_\_\_\_ Précaution d'emploi (niv 2)  Nb : \_\_\_\_\_

Déconseillée (niv 3)  Nb : \_\_\_\_\_ Contre-indiqué (niv 4)  Nb : \_\_\_\_\_

Si oui laquelle(s) : \_\_\_\_\_

❖ **Respect des recommandations d'utilisation des antalgiques :** Oui  Non

Si non laquelle(s) : \_\_\_\_\_

Prévention des EIM (constipation, confusion, NV,...) : Oui  Non

DCI : \_\_\_\_\_

**Nombre de lignes de médicaments sur le séjour (HM® +Chimio®) :**

**Traitement de sortie :** Présence d'antalgique ? : Oui  Non

Modification du traitement antalgique habituel : Oui  Non



Annexe n°4 : Grille d'évaluation Oncodage®

<b>Items</b>	<b>Score</b>
<b>Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?</b>	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
<b>Perte récente de poids (&lt; 3 mois)</b>	0 : perte de poids > 3 kg 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kg 3 : pas de perte de poids
<b>Motricité</b>	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
<b>Problèmes neuropsychologiques</b>	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
<b>Indice de masse corporelle</b>	0 : IMC < 19 1 : $19 \leq \text{IMC} < 21$ 2 : $21 \leq \text{IMC} < 23$ 3 : $\text{IMC} \geq 23$
<b>Prend plus de 3 médicaments</b>	0 : oui 1 : non
<b>Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge</b>	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
<b>Age</b>	0 : > 85 ans 1 : 80 - 85 ans 2 : < 80 ans
<b>Score total</b>	0 - 17

Un score  $\leq 14$  révèle une vulnérabilité ou une fragilité gériatrique devant conduire à une consultation adaptée, uniquement si un projet thérapeutique est envisagé.

Annexe n°5 : Echelle ECOG

Description	Grade
<b>Asymptomatique</b> (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection)	0
<b>Symptomatique</b> (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage)	1
<b>Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée</b> (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger)	2
<b>Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné</b> (capable de se prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée)	3
<b>Confiné au lit</b> (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil)	4
<b>Décédé</b>	5

Annexe n°6 : Classification des antalgiques par Beaulieu P. et Lussier D.

**Antalgiques anti-nociceptifs :**

Non opioïdes :

Paracétamol

Anti-inflammatoire non stéroïdien

Opioïdes

Cannabinoïdes (non commercialisé en France, AMM en 2014 dans les douleurs de la sclérose en plaque)

**Anti-hyperalgésiques :**

Antagonistes NMDA

Antiépileptiques : gabapentine, prégabaline, lamotrigine, levetiracetam

Néfopam

**Modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs ou excitateurs :**

Antidépresseurs tricycliques

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

**Modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique :**

Anesthésiques locaux

Carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate

Capsaïcine

**Mixtes : analgésiques antinociceptifs et modulateurs des contrôles inhibiteurs ou excitateurs descendants :**

Tramadol

Tapentadol (AMM en 2011)

**Autres :**

Calcitonine

Biphosphonates

## SERMENT DE GALIEN

---

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.