

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 7 novembre 2019  
Par M. Bruneau Sofiane**

---

**Utilisation des antalgiques périphériques  
chez la personne âgée**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. Dine Thierry

Professeur de pharmacie clinique, PU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lille  
Praticien hospitalier au CH de Loos-Haubourdin

**Assesneur :** M. Gressier Bernard

Professeur de Pharmacologie, PU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lille  
Praticien hospitalier au CH d'Armentières

**Assesneur :** Mme Gravelaine - Mazzoleni Delphine

Docteur en pharmacie, pharmacien assistant à la Pharmacie Mutualiste de Lannoy





## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Économie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



# Remerciements

A mon directeur de thèse, M. Gressier, merci pour votre patience et vos conseils pour mener à bien ce projet.

Aux membres du jury, M. Dine et Mme Gravelaine – Mazzoleni, merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

A ma famille, qui m'a soutenu durant mes longues années d'études et sans qui je n'y serais jamais arrivé et également lors de la réalisation de ma thèse.

A Katharina, pour ton soutien, ta patience et ton aide, merci d'être à mes côtés.

A Céline, pour le temps passé à la relecture et à la correction de mon travail.

A Sophie, Valérie et Delphine, pour ces 2 ans passés en votre compagnie à la pharmacie mutualiste, votre confiance, soutien, bonne humeur et toutes ces soirées passées ensemble depuis mon départ.

A mes amis, pour tout ce temps passé ensemble, ces folles soirées et ces années de bonheur pendant nos études.



# Sommaire

INTRODUCTION	15
<b>PARTIE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR ET SES MODIFICATIONS LIEES A L'AGE</b>	<b>17</b>
1.1. Définition de la douleur	19
1.1.1. Composante sensori-discriminative	19
1.1.2. Composante psychologique	19
1.1.3. Le comportement douloureux	21
1.2. Le circuit de la douleur	22
1.2.1. Nocicepteurs et fibres afférentes primaires	22
1.2.2. La nociception viscerale et profonde	25
1.2.3. Les récepteurs TRP	26
1.2.4. Genèse du message nociceptif : les facteurs chimiques	26
1.2.5. La transmission spinale	29
1.2.5.1. Substance P	31
1.2.5.2. Les acides aminés excitateurs	31
1.2.5.3. Les neurotrophines	32
1.2.5.4. La CGRP	33
1.2.6. Faisceaux ascendants et structures supraspinales	34
1.2.6.1. Le faisceau spinothalamique	34
1.2.6.2. Le faisceau spino-réticulo-thalamique	35
1.3. Les systèmes de contrôle de la douleur	36
1.3.1. Les récepteurs cannabinoïdes	36
1.3.2. Modulation périphérique	37
1.3.3. Modulation segmentaire	37
1.3.4. Modulation d'origine supra-spinale	38
1.4. Différents types de douleurs	40

1.4.1. Quatre grands cadres de douleurs	40
1.4.1.1. La douleur par excès de nociception	41
1.4.1.2. Les douleurs neuropathiques [1, 10]	41
1.4.1.3. Les douleurs idiopathiques [10]	42
1.4.1.4. Les douleurs psychogènes [10]	42
<b>1.5. De la douleur aiguë à chronique</b>	<b>43</b>
1.5.1. La douleur aiguë	43
1.5.2. La douleur maladie	43
<b>1.6. Modifications de la perception de la douleur chez le sujet âgé</b>	<b>46</b>
1.6.1. Les modifications sensorielles	46
1.6.1.1. La sensibilité thermique	47
1.6.1.2. Modification de la sensibilité mécanique	47
1.6.2. Modification des réponses aux stimuli nociceptifs	48
1.6.2.1. Les seuils de douleurs	48
1.6.2.2. Tolérance à la douleur	50
1.6.2.3. Le contrôle de la douleur	50
1.6.3. L'origine des modifications	51
1.6.3.1. Le vieillissement de la peau	51
1.6.3.2. Effets de l'âge sur la densité des fibres nerveuses	52
1.6.3.3. Les modifications structurelles et fonctionnelles des fibres nerveuses	52
<b>1.7. L'évaluation de la douleur chez la personne âgée</b>	<b>54</b>
1.7.1. Auto-évaluation [35, 36]	55
1.7.1.1. Les échelles unidimensionnelles ou globales	55
1.7.1.2. Les échelles multidimensionnelles ou de vocabulaires	57
1.7.2. Hétéro-évaluation [35, 36]	58
1.7.3. Evaluation globale de la douleur	59

## **PARTIE 2 : LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGEÉE**

<b>2.1. Les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez le sujet âgé</b>	<b>63</b>
2.1.1. Absorption	63

2.1.2. Distribution	63
2.1.3. Métabolisation	64
2.1.4. Élimination	64
<b>2.2. Paracétamol</b>	<b>66</b>
2.2.1. Son histoire	66
2.2.2. Mécanisme d'action	67
2.2.3. Indications et posologies	72
2.2.4. Effets indésirables	74
2.2.5. Interactions, précautions d'emploi et contre-indications	75
<b>2.3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens</b>	<b>75</b>
2.3.1. Historique [56]	75
2.3.2. Classification	76
2.3.2.1. Classification chimique	76
2.3.2.2. Classification selon le mode d'inhibition de l'activité COX	77
2.3.2.3. Classification selon la sélectivité COX	78
2.3.3. Mécanisme d'action	79
2.3.4. Indications	81
2.3.5. Posologies	82
2.3.6. Effets indésirables	82
2.3.6.1. Les troubles gastro-intestinaux	82
2.3.6.2. Les troubles cardio-vasculaires	83
2.3.6.3. Les troubles rénaux	84
2.3.6.4. Les troubles hépatiques	84
2.3.6.5. Les troubles cutanés	84
2.3.6.6. Les troubles immunologiques	85
2.3.7. Interactions médicamenteuses	85
2.3.8. Contre-indications et précautions d'emploi	85
2.3.9. Le cas de l'aspirine	87
2.3.9.1. Mécanisme d'action	87
2.3.9.2. Indications	88
2.3.9.3. Les effets indésirables	88
2.3.10. Le cas des Coxibs	89
2.3.10.1. Mécanisme d'action	89
2.3.10.2. Les indications	90
2.3.10.3. Les effets indésirables	90
2.3.10.4. Contre-indications	91

<b>PARTIE 3 : LA DOULEUR EN OFFICINE</b>	<b>93</b>
<b>3.1. La pharmacie en France</b>	<b>95</b>
3.1.1. Loi HPST	95
3.1.2. Pharmaciens et patients	95
<b>3.2. Éducation thérapeutique</b>	<b>96</b>
3.2.1. Définition	96
3.2.2. Pharmacien et éducation thérapeutique	97
3.2.3. Les entretiens pharmaceutiques	98
<b>3.3. Les conseils au comptoir</b>	<b>99</b>
3.3.1. La iatrogénie	99
3.3.2. La dispensation	105
3.3.3. Les plantes à visées antalgiques	106
3.3.3.1. Harpagophytum procumbens ou Harpagophyton [86]	107
3.3.3.2. Filipendula ulmaria (L.) ou Reine des Prés [88]	108
3.3.3.3. Salix Alba ou Saule blanc	110
3.3.3.4. Ribes Nigrum ou Cassis [96]	113
3.3.3.5. Boswellia Serrata	114
3.3.3.6. Curcuma Longa ou Curcumin [102]	116
3.3.4. Anti-arthrosique d'action lente	117
3.3.4.1. La glucosamine	118
3.3.4.2. La chondroïtine sulfate	120
3.3.5. L'aromathérapie	122
3.3.5.1. Mentha Spicata ou menthe verte	122
3.3.5.2. Ocimum ou basilic	122
3.3.5.3. Matricaria recutita ou matricaire	123
3.3.5.4. Xylophia Laevigata ou poivre de Guinée	123
3.3.5.5. Zingiber officinale ou gingembre	123
3.3.6. Les traitements non pharmacologiques à visée antalgique	124
3.3.6.1. La réadaptation fonctionnelle	124
3.3.6.2. Approche cognitivo-comportementale	125
<b>CONCLUSION</b>	<b>127</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>129</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>145</b>

# INTRODUCTION

La prise en charge de la douleur est un enjeu de santé publique faisant intervenir tous les professionnels de santé. Plusieurs plans de lutte contre la douleur ont été élaborés au fil des ans. Le premier en 1998 instaurait l'obligation de la prise en compte de la douleur par les différents acteurs de santé. Il faudra attendre le troisième plan gouvernemental de lutte contre la douleur en 2006 pour que la particularité des populations fragiles et notamment des personnes âgées soit prise en compte. Un quatrième plan avait été élaboré mais n'a jamais été mis en application.

Ensuite, nous sommes confrontés au vieillissement de la population. Les personnes âgées de plus de 65 ans représentent aujourd'hui 19,6% de la population française et atteindraient plus de 30% à l'horizon 2050 selon les projections démographiques de l'INSEE. Il a été montré par plusieurs études une prévalence très élevée de la douleur chez les sujets âgés avec un pic de prévalence aux environs de 60 ans. La douleur chronique toucherait même 50% des patients âgés vivant à leur domicile.

De plus, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont parmi les molécules les plus prescrites dans le monde. En 2013, une étude de l'ANSM a montré que les antalgiques périphériques sont les substances actives les plus dispensées en officine. En outre, certaines de ces molécules tel que le paracétamol ou l'ibuprofène sont disponibles en vente libre. D'après certaines données, dans 50% des cas, la prescription d'un AINS serait faite chez un patient de plus de 65 ans.

Enfin, l'augmentation de la fréquence des maladies rhumatismales chez les plus de 65 ans et le vieillissement de la population vont accroître l'utilisation des antalgiques périphériques.

Dans un premier temps, nous verrons quelle est la physiopathologie de la douleur ainsi que les différents types de douleur et les modifications sensorielles liées à l'âge. Ensuite, nous nous intéresserons aux modifications pharmacocinétiques chez les personnes âgées, puis aux traitements analgésiques périphériques de la douleur. Enfin, nous verrons la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la douleur et les alternatives thérapeutiques telle que la phytothérapie ou l'aromathérapie.



**Partie 1 :**

**PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR**

**ET SES MODIFICATIONS LIEES A L'AGE**



## 1.1. DEFINITION DE LA DOULEUR

Selon l'IASP (International Association for the Study of Pain), la douleur est définie comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes ». [1]

Tout d'abord, par définition, l'expérience est ce qu'un individu peut éprouver par lui-même, ce qui donne un caractère individuel et subjectif du ressenti. Il est malaisé de comprendre la douleur d'autrui non seulement parce qu'on ignore le seuil où elle devient pénible pour un individu donné, mais encore parce qu'il est délicat pour une personne de se mettre à la place d'une autre. Elle est ainsi un évènement difficile à transmettre et à partager, le patient étant le seul expert de sa douleur. [2]

De plus, la douleur est une expérience subjective multidimensionnelle où une description neurophysiologique simple est insuffisante. Il faut ajouter une composante psychologique, un facteur temps et environnement pour comprendre la douleur dans sa globalité. Les apprentissages antérieurs, les motivations, les anticipations vont participer à la modulation de la sensibilité à la douleur de chaque individu. [2]

### 1.1.1. COMPOSANTE SENSORI-DISCRIMINATIVE

Elle constitue le support neurophysiologique qui permet le décodage de la qualité (brûlure, piqure, torsion...), de la durée (brève ou continue), de l'intensité et de la localisation de la sensation douloureuse. La douleur peut manquer dans de nombreux cas ou n'apparaître que tardivement comme dans certains cancers. [2]

### 1.1.2. COMPOSANTE PSYCHOLOGIQUE

Il y est retrouvé deux aspects principaux, à savoir affectivo-émotionnel et cognitif :

- Affectivo-émotionnel : c'est un jugement subjectif qui affecte la douleur dans sa tonalité désagréable, pénible, parfois insupportable. Cet aspect va

dépendre de la sensibilité de l'individu. Cette tonalité peut aboutir à des réactions d'anxiété et/ou un état de dépression.

- Cognitif : il correspond à l'ensemble des processus qui aboutissent à l'évaluation de l'incident douloureux et à influencer la perception de la douleur :
  - Processus d'attention et de détournement de l'attention.
  - Référence à des expériences douloureuses antérieures personnelles ou observées.
  - La signification, l'interprétation, l'anticipation des conséquences.

Depuis les observations classiques de Beecher, on connaît l'influence de la signification accordée à la maladie sur le niveau d'une douleur. En étudiant comparativement deux groupes de blessés, militaires et civils, qui présentaient des lésions identiques en apparence, il a observé que les militaires réclamaient moins d'analgésiques. En effet, le traumatisme et son contexte revêtent des significations tout à fait différentes : il est perçu comme positif pour les militaires (vie sauve, fin des risques du combat, bonne considération du milieu social, etc.), mais négatif pour les civils (perte d'emploi, pertes financières, désinsertion sociale, etc.). [3]

Les deux aspects de la composante psychologique traduisent la prédisposition individuelle, qui est influencée par des facteurs environnementaux :

- Milieu socio-culturel et socio-économique.
- Situation physique et morale du sujet au moment de la survenue de l'incident douloureux.
- Attitude de l'entourage proche et médical. Précisons que l'attitude de l'entourage est un facteur environnemental mais l'analyse de l'attitude de l'entourage par le sujet douloureux fait partie de l'aspect cognitif de la douleur.

Il existe aussi un facteur temps, l'ancienneté de la douleur favorise le développement de sa subjectivité.

Les deux composantes sensori-discriminative et psychologique se conjuguent en une résultante, le comportement douloureux. [2, 4]

### 1.1.3. LE COMPORTEMENT DOULOUREUX

Il correspond à l'ensemble des manifestations de la douleur, qu'elles soient conscientes ou inconscientes. On lui décrit trois aspects : [2]

- Somatique, essentiellement moteur : mouvement de retrait, de défense ou d'attaque...
- Neurovégétatif : les manifestations cardiovasculaires, telles que la modification du pouls et de la pression, et respiratoires avec une variation de la fréquence et de l'amplitude qui sont cliniquement les plus manifestes.
- Psychomoteur : verbal (cris, plaintes, jurons) et non verbal (faciès douloureux, positions antalgiques, réduction de l'activité ou inversement agitation). [2]

Ces manifestations réactionnelles à un stimulus nociceptif assurent en partie une fonction de communication avec l'entourage. Dans certains cas, qui sont les plus complexes, la plainte douloureuse devient le mode de communication privilégié avec l'entourage, conférant à la douleur une dimension relationnelle qu'il faudra également prendre en compte. La limitation des activités est un des éléments de mesure de la gravité d'un syndrome douloureux : temps passé allongé, activités courantes (toilette, habillage, courses, montée d'escaliers) maintenues, évitées ou réalisées avec l'aide d'une tierce personne, maintien ou non des loisirs, d'activités sexuelles, maintien ou non de relations sociales. [3]

L'attitude de l'entourage vis-à-vis de ces manifestations de douleurs a tout intérêt à être connue : y a-t-il rejet, sollicitude, attention exagérée ? Certaines de ces réactions peuvent être un facteur d'entretien du patient douloureux dans son handicap, ce sont des bénéfices secondaires à la maladie. La mise à jour de certaines séquences de "cercles vicieux" doit être expliquée à l'ensemble du milieu familial et pourra faire l'objet de traitements spécifiques. [3]

Les apprentissages antérieurs, fonctions de l'environnement familial et ethnoculturel, de standards sociaux liés à l'âge et même au sexe, vont donc modifier la réaction actuelle d'un individu.

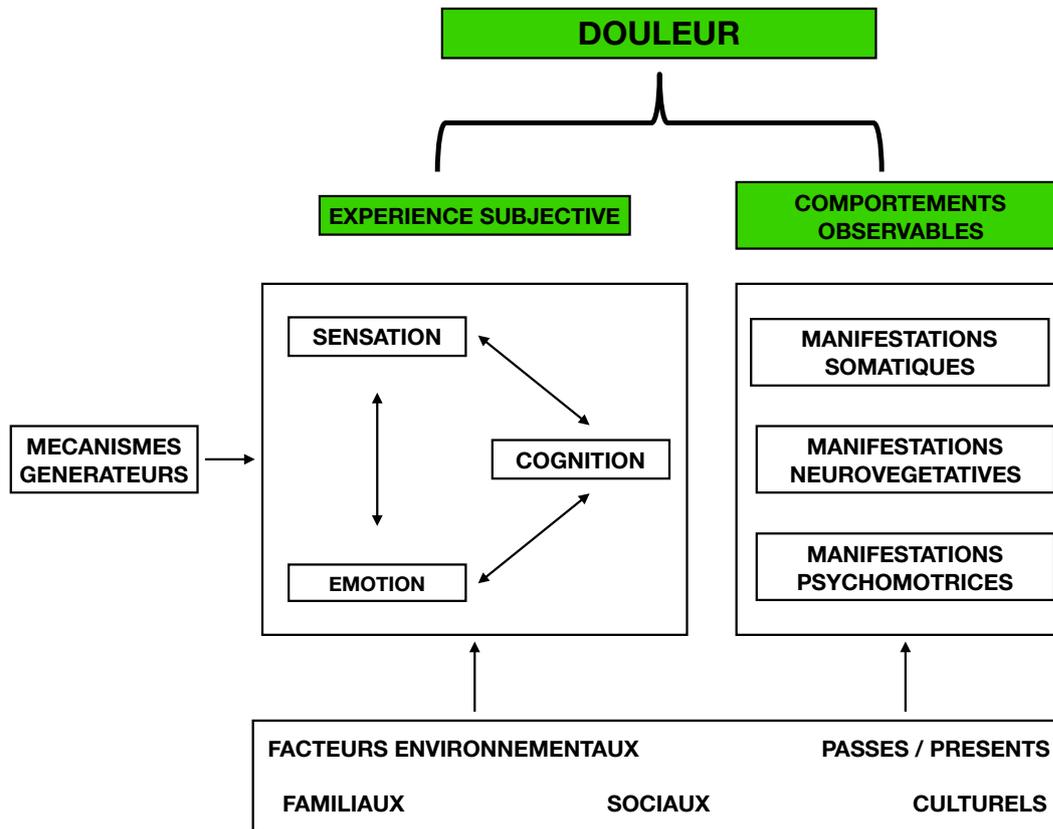


Schéma 1 : La douleur, phénomène multidimensionnel et multifactoriel. [5]

## 1.2. LE CIRCUIT DE LA DOULEUR

### 1.2.1. NOCICEPTEURS ET FIBRES AFFERENTES PRIMAIRES

Le message nociceptif est véhiculé au niveau de la peau par différentes fibres, les fibres A $\delta$  et C de la classification d'Eranlger et Gasser, alors qu'au niveau profond, notamment musculosquelettique, ces mêmes fibres répondent aux types III et IV de la classification de Lloyd. [4] Les fibres A $\delta$  ou de type III sont d'un faible diamètre (1 à 5  $\mu$ m), faiblement myélinisées, avec une vitesse de conduction lente (4 à 30 m/s). Ce sont les plus fines fibres myélinisées. Les fibres C ou de type IV ont un diamètre plus petit que les fibres A $\delta$  ou de type III (0,3 à 1,5  $\mu$ m), non myélinisées, ayant une vitesse de conduction plus lente que les fibres A $\delta$  (0,4 à 2m/s) [1]. Les fibres A $\delta$  seraient responsables de la douleur rapide, bien localisée, et de type piquûre, alors que les fibres C induiraient une douleur plus tardive, plus diffuse, de type brûlure. [6]

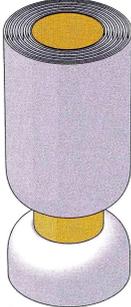
	A $\alpha$	A $\beta$	A $\delta$	C
	Groupe I	II	III	IV
				
Diamètre	13-20	6-12	1-5	0,2-1,5
Vitesse (m/s)	80-120	35-75	5-30	0,5-2

Schéma 2 : Les différents types de fibres afférentes primaires. [6]

Les corps cellulaires de ces neurones se trouvent dans le ganglion spinal ou rachidien, situé au niveau de la racine postérieure.

Il est impossible d'isoler sur un plan histologique des structures spécifiques bien individualisées dans la détection des stimuli douloureux. Le message nociceptif résulte de la mise en jeu de terminaisons libres amyéliniques constituées par des arborisations plexiformes dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires ainsi que dans les parois des viscères. A partir d'études animales, il a été découvert deux sortes de récepteurs : les mécanorécepteurs A $\delta$  et les récepteurs polymodaux C. [7]

Les nocicepteurs polymodaux C répondent aux stimulations de nature mécanique et thermique et auraient une répartition tégumentaire uniforme. Leur seuil d'activation correspond au seuil de sensation douloureuse (autour de 44°C pour le stimulus thermique). Le nombre de potentiels d'action (PA) de ces fibres est corrélé à l'intensité de la douleur et à celle de perception de la douleur. Lors d'un stimulus répété, des phénomènes de sensibilisation se forment, qui peuvent se caractériser soit par la diminution de leur seuil d'activation, soit par l'augmentation de la réponse à un même stimulus supraliminaire, ou encore l'apparition d'une activité spontanée. Néanmoins, ces fibres C présentent des phénomènes d'adaptation ou de « fatigue » lorsque le stimulus est répété à intervalles de temps trop brefs, ou lorsqu'il est maintenu sans interruption durant plusieurs minutes. [1]

Les fibres C sont aussi capables de répondre à une stimulation de nature chimique : elles peuvent être activées par certaines substances libérées à la suite d'un traumatisme ou au cours de processus inflammatoires.

L'étude de la thermo-nociception a permis de différencier deux types de nocicepteurs  $A_{\delta}$  :

- Les  $A_{\delta 1}$  innervent la peau poilue et la peau glabre (en particulier, la paume de la main). La vitesse de conduction est au moins de 30 m/s. La sensibilisation ne s'effectue que pour des stimuli mécaniques nociceptifs prolongés et thermiques intenses (53°C). Il y aurait d'abord, lors de l'application d'une chaleur nociceptive, la mise en jeu successive des nocicepteurs des fibres C qui s'adaptent rapidement et cessent alors d'émettre, puis des fibres  $A_{\delta 1}$  de sorte que la chaleur nociceptive serait à l'origine d'une sensation de brûlure plutôt uniforme pendant toute la durée de la stimulation. [4]
- Les  $A_{\delta 2}$  sont situées sur les autres régions poilues mais totalement absentes de la peau glabre de la main. Elles ont des seuils d'activation inférieurs et une vitesse de conduction plus lente, autour de 15m/s. [1] L'application de chaleur nociceptive évoque les mécanismes de la nociception mécanique, une douleur précoce de type piquûre par la mise en jeu des fibres  $A_{\delta}$  de type II, puis de type brûlure, sur le compte des fibres C. [4]

Il est observé dans ce groupe des fibres  $A_{\delta}$ , une nette corrélation entre l'intensité du stimulus, les réponses recueillies dans les fibres et la sensation perçue par le sujet.

Les nocicepteurs au froid sont beaucoup moins connus, ce seraient les mêmes que les thermonocicepteurs. Les fibres  $A_{\delta}$  de type 1 semblent répondre aux stimuli froids nociceptifs avec un seuil de 28°C, ce qui expliquerait la sensation paradoxale de brûlure ressentie lors de l'exposition au froid nocif. Toutefois, les stimuli nociceptifs « froid intense » seraient transmis par les fibres C [4]

## 1.2.2. LA NOCICEPTION VISCERALE ET PROFONDE

Les viscères sont uniquement innervés par les fibres A $\delta$  et C, les fibres C étant beaucoup plus abondantes (80 à 100% en fonction des viscères). L'absence de fibres A $\beta$  entraîne l'absence de réactions douloureuses suite à une stimulation non nociceptive ou le simple contact avec les viscères. De même, les stimuli thermiques non nociceptifs n'engendrent aucune sensation sauf dans l'œsophage et le rectum qui sont proches des muqueuses possédant une innervation tactile. Les organes creux tels que l'estomac, les intestins, la vessie engendrent souvent une sensation douloureuse lors de la distension ou de la contraction modérée. Certaines stimulations franchement nocives (brûlure ou coupure) ne produisent aucune sensation. Il est vraisemblable que ces fibres peuvent exprimer une double activité, la fonction la plus fréquente serait d'assurer l'homéostasie et de façon exceptionnelle leur stimulation serait perçue comme douloureuse lorsque la sommation entraîne une activation importante lors de circonstance pathologique. Il peut donc être clairement distingué les stimuli nocifs qui lèsent directement les organes sans nécessairement engendrer une sensation, des stimuli nociceptifs qui produisent une sensation désagréable ou douloureuse. La sensation douloureuse est souvent peu spécifique, mal localisée, sourde et diffuse. [1]

Dans les tissus somatiques profonds, les nocicepteurs n'ont été étudiés que chez l'animal. Au niveau des articulations, il a été mis en évidence des récepteurs dits « silencieux ». Ils ne sont pas activés par les stimulations mécaniques, même très intenses, dans les conditions normales. Ils deviendraient actifs après avoir été sensibilisés dans un milieu inflammatoire. Au niveau des muscles, se trouve des récepteurs polymodaux en grands nombres particulièrement excités par les stimulations chimiques. Certaines fibres, par leur activation, pourraient correspondre à des ergorécepteurs impliqués dans l'induction des réajustements circulatoires et respiratoires lors de l'exercice musculaire. [4]

### 1.2.3. LES RECEPTEURS TRP

La famille des TRP (Transient Receptor Potential) appartient aux récepteurs-canaux sensibles à la Température. Ils se composent de 6 hélices transmembranaires et de domaines N et C terminal intracellulaire.

Les canaux TRPV 1-4 sont impliqués dans la discrimination des températures chaudes et nociceptives alors que les récepteurs TRPA1 et TRPM8 sont sensibles au froid. Le premier à avoir été découvert est le récepteur de la capsaïcine, le récepteur vanilloïde VR1, rebaptisé TRPV1 de par son appartenance à la famille des TRP, sensible à la chaleur nociceptive dont le seuil est supérieur ou égal à 43°C. On peut aussi citer la sensation de froid provoquée par le menthol, ligand des TRPM8 dont le seuil d'activation est inférieur ou égal à 25°C. Les récepteurs TRPV2 seront sensibles à des températures supérieures à 52°C, TRPV 3 entre 32 et 39°C, TRPV4 entre 27 et 42°C et TRPA1 inférieures à 17°C. [8]

Le canal TRPV1 joue également un rôle dans l'hyperalgésie générée par l'inflammation. Les molécules pro-inflammatoires telles que la bradykinine, l'histamine, la sérotonine vont sensibiliser les récepteurs. Après une blessure, dans les neurones du ganglion rachidien et dans le système nerveux périphérique, l'expression de TRPV1 augmente. Le NGF stimulerait la translocation des TRPV1 de la membrane plasmique par la voie des tyrosines kinases. [8]

### 1.2.4. GENESE DU MESSAGE NOCICEPTIF : LES FACTEURS CHIMIQUES

La transduction est le mécanisme par lequel un stimulus est transformé en influx nerveux. Ce stimulus nociceptif va entraîner une variation du potentiel de membrane dans le sens d'une dépolarisation du récepteur. L'amplitude de la dépolarisation constitue le premier codage dit analytique de l'intensité du stimulus. Lorsque cette amplitude atteint le seuil de dépolarisation, soit à la suite d'un seul stimulus suffisamment intense, soit après une sommation d'un certain nombre de stimulations infra-liminaire, se produit un PA. Celui-ci ne varie pas d'amplitude mais les variations d'amplitudes seront traduites par une modification de la fréquence du train d'impulsions : c'est le codage dit fréquentiel ou digital. Cette transduction est qualifiée

de directe quand elle est mise en jeu par des stimulations physiques, et d'indirecte lorsqu'elle est provoquée par des substances chimiques libérées à la suite d'une lésion tissulaire par exemple. [4]

Lors d'une lésion tissulaire, les nocicepteurs peuvent être activés ou sensibilisés par des substances dites algogènes. Ces substances peuvent être classées en trois groupes en fonction de leurs principales origines : des cellules lésées liées aux processus inflammatoires, provenant du système nerveux périphérique, ou libérées par les nocicepteurs eux-mêmes.

La lésion tissulaire va provoquer une libération d'ATP et d'ions  $H^+$  qui sont les seules substances réellement excitatrices, les autres étant avant tout sensibilisatrices.

La bradykinine est un neuropeptide de la classe des kinines. Elle est l'un des médiateurs inflammatoires algogènes les plus puissants et un des régulateurs de la sensibilité thermique nocive des nocicepteurs. La bradykinine exerce son effet biologique par l'activation de deux récepteurs : B1 et B2. Les récepteurs B2 seraient impliqués dans la phase aiguë de l'inflammation alors que les récepteurs B1 dans la phase chronique de la réponse. Les récepteurs B1 sont absents des tissus normaux mais leurs expressions sont induites par les cytokines pro-inflammatoires. Les récepteurs B1 provoquent des réponses et impliquent des voies de signalisation qui sont peu sujettes à la désensibilisation, et une internalisation du récepteur avec une dissociation du ligand très lente. De plus, lors d'une exposition à long terme à un agoniste, le récepteur est surexprimé. L'activation des récepteurs B2 est responsable des effets à court terme tels que :

- Favorisant l'activation des récepteurs polymodaux et l'hyperalgésie.
- Stimulation de la production des cytokines pro inflammatoires.
- Stimulation de la libération d'acide arachidonique et favorise la formation des prostaglandines.
- Libération des neuropeptides (Substance P, Neurokinine A, CGRP) par les terminaisons libres des fibres afférentes primaires.
- Libération d'oxyde nitrique.
- Dégranulation des mastocytes et libération d'histamine.
- Augmentation de la perméabilité vasculaire, vasodilatation.
- Chimiotactisme leucocytaire. [9]

Les mastocytes libèrent de l'histamine prurigineuse et douloureuse à haute concentration, mais aussi de la sérotonine. Les cellules exposées à des agents pro inflammatoires vont déclencher la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Les prostaglandines vont sensibiliser les nocicepteurs en abaissant leur seuil d'activation. [1]

Les nocicepteurs eux-mêmes peuvent libérer des substances algogènes, des neuropeptides tels que la substance P, la CGRP, les neurokinines A et B..., capables directement ou indirectement de sensibiliser les nocicepteurs. Lors de l'influx nerveux, ces peptides sont produits au niveau des corps neuronaux des fibres nociceptives, et sont transportés en partie vers la corne dorsale de la moelle épinière. Une partie va être transportée à la périphérie en empruntant de façon antidromique une ou plusieurs collatérales de l'axone, c'est ce qui est appelé le réflexe d'axone. Cet enchainement d'événement est appelé l'inflammation neurogène. Cette amplification du signal se fait par un mécanisme d'hyperalgésie. L'hyperalgésie primaire concerne les tissus lésés. Les substances libérées vont modifier la réponse des nocicepteurs en diminuant les seuils d'activation, les temps de latences et en augmentant la réponse aux stimuli habituellement non nociceptifs (allodynie). Cela provoque une augmentation de l'inflammation au niveau lésionnel. Les fibres adjacentes des tissus sains péri-lésionnels vont être sensibilisées par le réflexe d'axone, on parle alors d'hyperalgésie secondaire. [6]

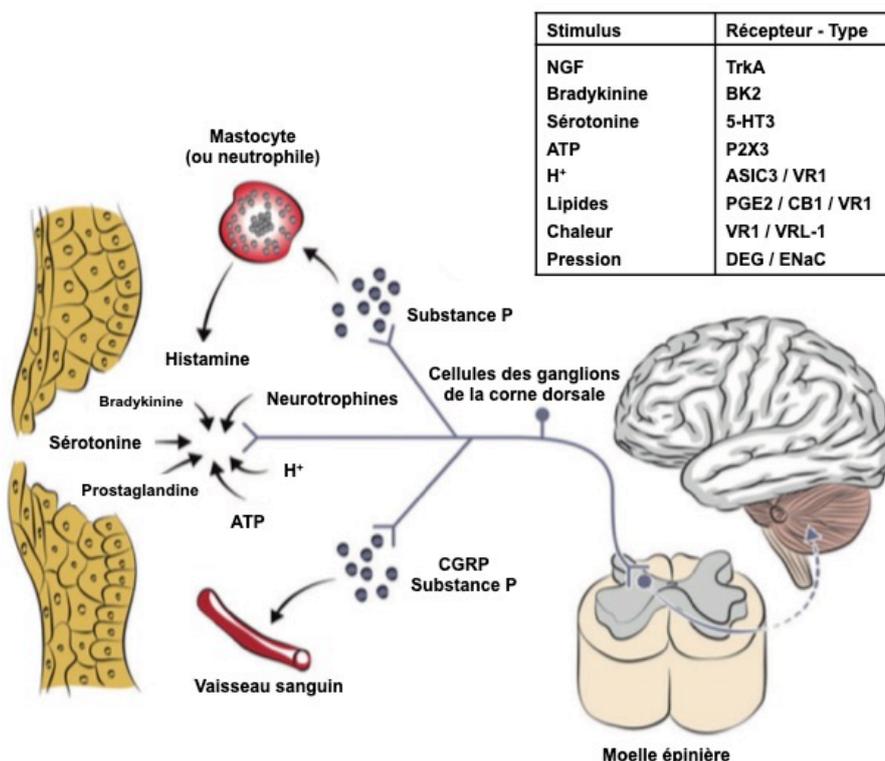


Schéma 3 : L'hyperalgésie [6]

## 1.2.5. LA TRANSMISSION SPINALE

La moelle épinière est divisée en substance blanche qui correspond à l'ensemble des faisceaux d'axones principalement myélinisés ascendants ou descendants, et en substance grise où sont regroupés les corps cellulaires des neurones et des cellules gliales subdivisées en corne dorsale sensorielle et en corne antérieure motrice. Elles sont classiquement divisées en dix couches dans la corne antérieure motrice, six dans la corne dorsale et trois dans la corne ventrale. [10]

Les fibres afférentes rejoignent le système nerveux central au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (CDME) par le ganglion rachidien postérieur, siège du corps neuronal de cette cellule en T. [5] Les fibres nociceptives A<sub>δ</sub> et C se terminent sur les couches superficielles I et II de la corne postérieure de la moelle épinière mais aussi vers la couche profonde V. [9] Dès leur entrée dans la moelle épinière, elles émettent sur plusieurs segments, une branche ascendante et une branche descendante qui chemine dans la substance blanche coiffant la corne dorsale, constituant ainsi le tractus de Lissauer. L'étalement des projections nociceptives sur plusieurs segments spinaux pourrait être responsable d'une certaine difficulté à localiser l'origine du message nociceptif. [1]

L'étude de la CDME a permis de mettre en évidence deux types de second neurone :

- Neurones nociceptifs spécifiques :

Ils sont principalement situés dans les couches superficielles de la CDME (couche I et secondairement II), mais aussi en plus faible quantité dans les couches profondes. Ces cellules sont activées par des stimulations d'origine cutanée (mécanique et thermique), et viscérale exclusivement nociceptives. Ils codent surtout l'intensité de la douleur puisque leur fréquence de décharge augmente avec l'intensité du stimulus. Le champ récepteur de ces neurones est généralement de petite taille. Ils ne reçoivent que des afférences des fibres A<sub>δ</sub> et C. [7]

- Neurones nociceptifs non spécifiques :

Également appelés neurones à convergence, ils sont localisés dans les couches profondes (V et IV) de la CDME, mais aussi en plus faible quantité dans les couches superficielles (I et II). Ils reçoivent des projections en provenance non seulement des fibres fines  $A\delta$  et C, mais aussi des fibres myélinisées  $A\beta$ . Ils codent donc des messages nociceptifs dans une gamme d'intensité plus étendue que les neurones nociceptifs spécifiques, à partir d'une stimulation très basse, clairement non nociceptive. [1]

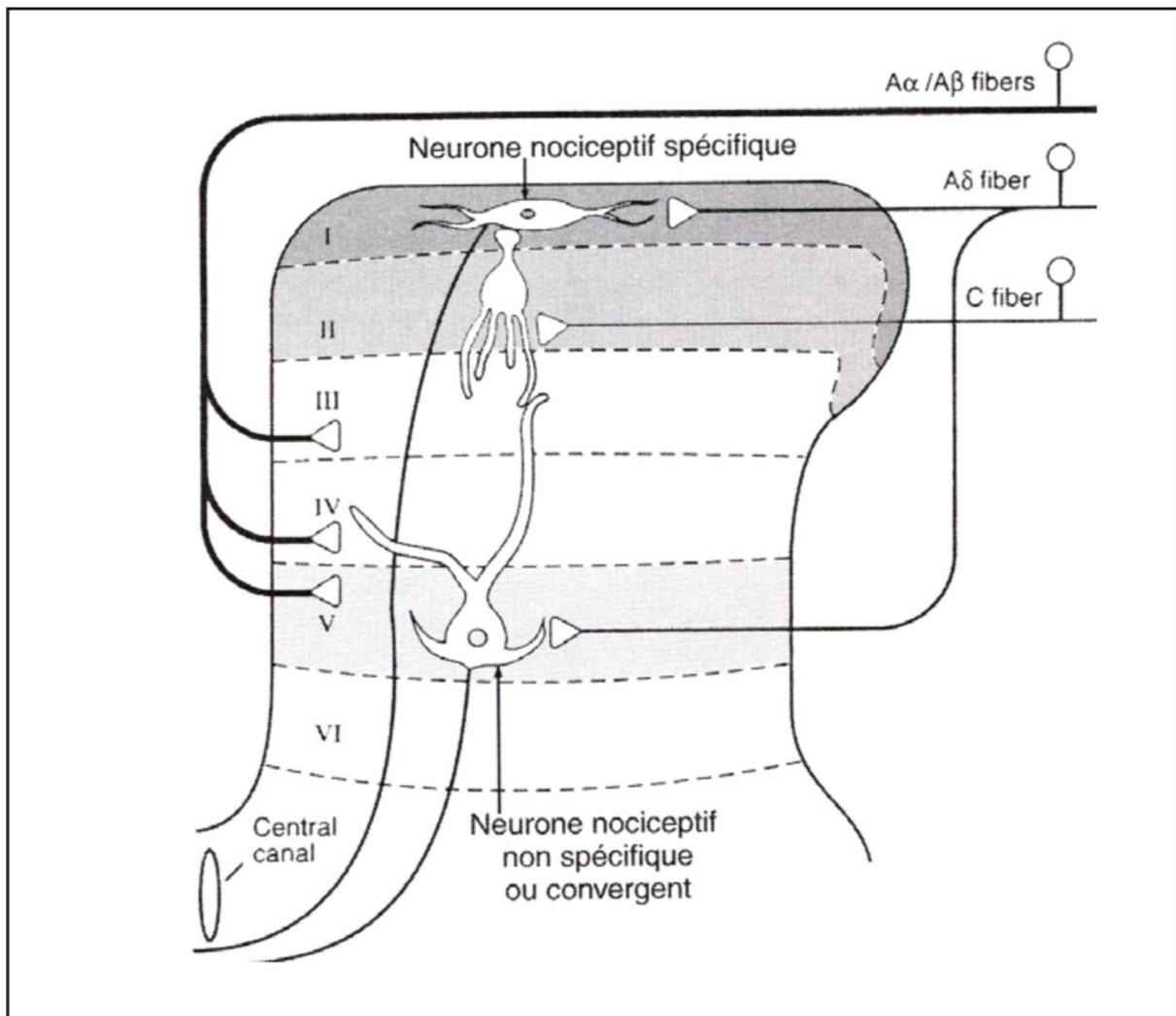


Schéma 4 : Distribution des fibres afférentes primaires dans la corne postérieure de la moelle. [1]

Ces neurones convergents peuvent faire synapse avec des fibres provenant de la peau, d'un viscère ou d'un muscle. Cette convergence spatiale et viscérosomatique est à l'origine du phénomène de douleur projetée. Il s'agit de douleurs rapportées par

erreur aux métamères cutanés alors que l'origine réelle est viscérale. C'est le cas par exemple des douleurs dans le bras gauche et la mâchoire lors d'un infarctus. [7]

Comme en périphérie, la transmission du message s'effectue grâce à des neurotransmetteurs. La corne dorsale comporte un grand nombre de récepteurs et de neurotransmetteurs identifiés et supposés. Les fibres A<sub>δ</sub> et C activées libèrent dans l'espace synaptique des neuropeptides (substance P, neurokinines A et B, CGRP : Calcitonin Gene Related Peptide, CCK : Cholécystokinines, VIP : Polypeptide Intestinal Vasoactif, la somatostatine, neurotrophine) et des acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate).

#### 1.2.5.1. Substance P

Parmi les neurotransmetteurs de la corne dorsale, il y a la Substance P qui fait partie de la famille des Tachykinines. Dans cette famille de neuropeptide il y a aussi la Neurokinine A et la Neurokinine B. Ces peptides agissent sur les récepteurs neurokinines, NK1, NK2 et NK3 qui ont une meilleure affinité respectivement pour la substance P, la neurokinine A et la neurokinine B. La substance P participe à l'inflammation neurogénique en induisant une vasodilatation et la libération d'histamine par les mastocytes. Les tachykinines vont favoriser la formation des œdèmes et l'extravasation des protéines plasmatiques. Au niveau spinal, les récepteurs NK1 sont retrouvés sur les neurones secondaires des voies de la douleur les récepteurs NK1. La substance P, par l'intermédiaire du récepteur NK1, va potentialiser l'effet du glutamate au niveau des neurones secondaires par activation d'une protéine kinase C. [3]

#### 1.2.5.2. Les acides aminés excitateurs

Les acides aminés excitateurs se fixent sur deux types de récepteurs : les NMDA (N-Méthyl D Aspartate) ou non NMDA. Ce dernier groupe est composé de trois types de récepteurs : le récepteur acide α-amino 3-hydroxy-5-méthyle-4-isoxazole propionique (AMPA), le récepteur métabotrope et le récepteur au Kainate. [2]

Le récepteur NMDA est un récepteur canal perméable aux cations, principalement le calcium et il est bloqué par l'ion magnésium lorsque le potentiel

membranaire du neurone est proche de son potentiel de repos. L'activation prolongée et itérative des fibres C due à leur sensibilisation (sensibilisation périphérique ou hyperalgésie primaire) dépolariserait suffisamment les neurones post-synaptiques pour déplacer les ions magnésium, débloquent ainsi les récepteurs NMDA et provoquant ainsi une entrée massive de calcium. L'augmentation du calcium intracellulaire va provoquer la synthèse de NO, de prostaglandine et la modification de seconds messagers, qui vont aboutir à l'expression de proto-oncogènes participant à la régulation de l'ARN et au codage des enképhalines. Le NO très diffusible peut passer au niveau présynaptique et induire la libération de neuromédiateurs. [8]

La cellule devient alors hyperactivable, les canaux ioniques restent ouverts, la synapse devient totalement perméable. Il y a alors une augmentation progressive de la réponse des neurones (processus de plasticité neuronale) lors de ces stimulations itératives des fibres C : on parle de sensibilisation centrale à l'origine de l'hyperalgésie secondaire : phénomène douloureux à la fois autour et à distance du dégât tissulaire se traduisant par une plus grande sensibilité à des stimuli mécaniques et non thermiques. [3]

Le « Wind up » est le terme employé pour définir ce processus de plasticité neuronale qui amplifie la neurotransmission nociceptive en cas de stimulation nociceptive périphérique soutenue. [10]

### 1.2.5.3. Les neurotrophines

Ce sont des peptides essentiels à la croissance pour la survie et la différenciation des neurones du système nerveux périphérique, dont font partis le Nerve Growth Factor (NGF) et le Brian Derived Neurotrophic Factor (BDNF). En se liant sur leurs récepteurs Tyrosine Kinase spécifique, les neurotrophines déclenchent des phénomènes d'hyperalgésie.

Le NGF se fixe sur le récepteur TrK A, qui est internalisé et transporté vers le corps cellulaire du neurone situé dans le ganglion rachidien. Cela provoque une modification de la transcription de certains précurseurs de peptides (augmentation de la substance P et CGRP), ainsi que de facteurs trophiques (BDNF). Cela contribue très certainement à un effet hyperalgésique à long terme.

Le BDNF active le récepteur TrK B pour phosphoryler le récepteur NMDA par l'intermédiaire d'une protéine Kinase C. Le BDNF est surexprimé au niveau des fibres C sous l'influence du NGF. Le BDNF jouerait un rôle de sensibilisation des neurones nociceptifs post synaptiques de la corne dorsale de la moelle épinière. [10]

#### 1.2.5.4. La CGRP

Elle est souvent retrouvée en association avec la substance P. Elle permet d'augmenter la demi-vie de la substance P en retardant sa dégradation enzymatique et aussi en potentialisant sa libération. De plus, elle a le même rôle pour d'autres acides aminés excitateurs libérés à partir des fibres afférentes primaires. [8]

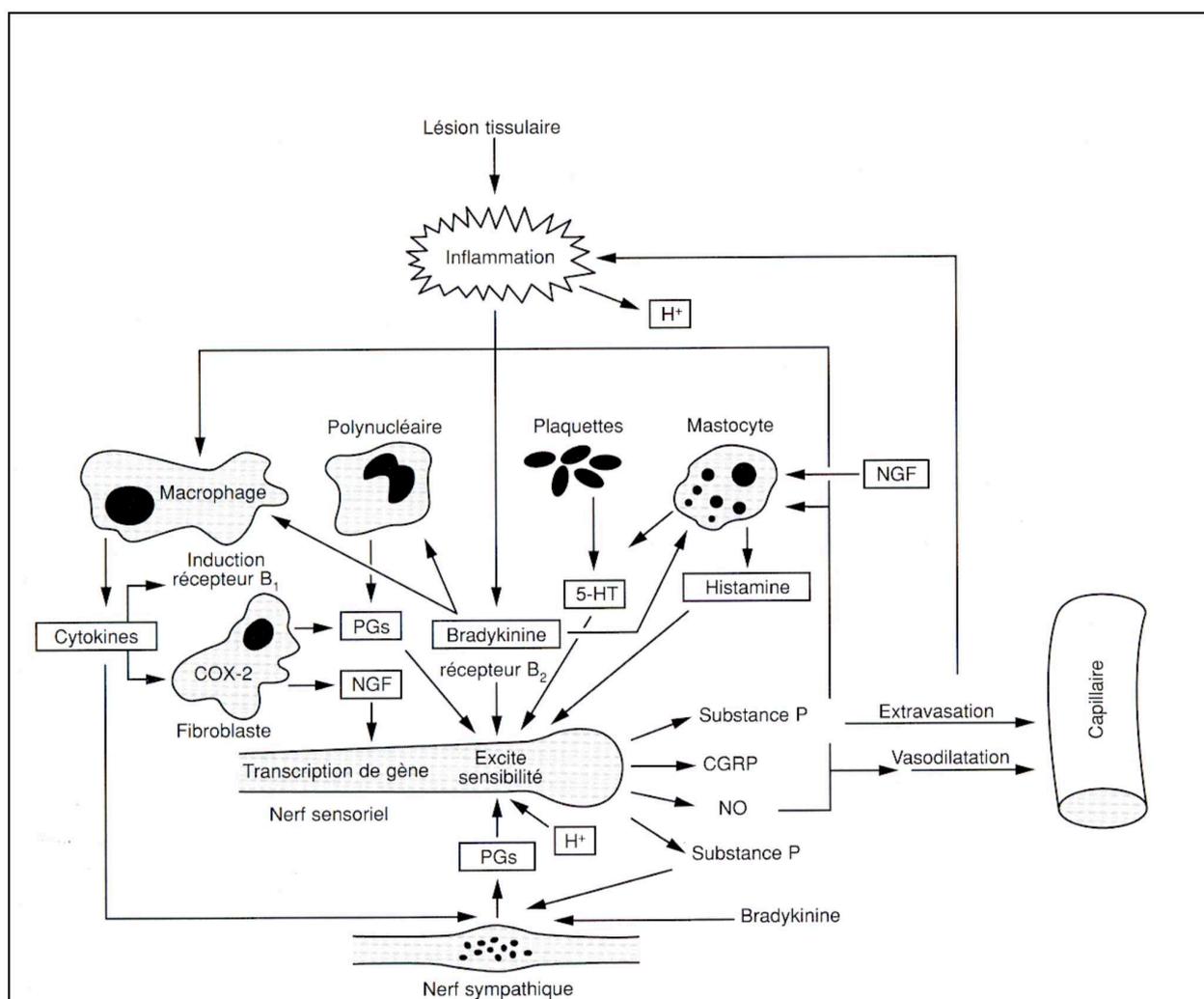


Schéma 5 : interactions entre les différentes substances libérées par les cellules immunitaires, les capillaires sanguins et les terminaisons nerveuses périphériques (sensorielles et sympathiques) lors d'une lésion tissulaire inflammatoire. [11]

## 1.2.6. FAISCEAUX ASCENDANTS ET STRUCTURES SUPRASPINALES

Les axones des neurones nociceptifs décussent vers la partie antérolatérale de la moelle. Ils forment ainsi des faisceaux médullaires qui projettent l'information ascendante à différents niveaux supraspinaux. Les études anatomiques et électrophysiologiques montrent l'existence de deux systèmes qui véhiculent les messages nociceptifs de la corne dorsale aux centres supérieurs du cerveau : un Faisceau Spinothalamique et un Faisceau Spino-Réticulo-Thalamique. [1]

### 1.2.6.1. Le faisceau spinothalamique

Il est essentiellement constitué des axones provenant de cellules situées dans la couche I. On distingue deux contingents :

- Un latéral issu des neurones de la corne dorsale se projetant sur le thalamus latéral, qui relaie ensuite sur les aires pariétales. Du fait de l'organisation somatotopique de ces neurones thalamiques, ils semblent engagés dans la composante sensori-discriminative de la douleur, mais également dans la modalité nociceptive (piqûre, brûlure). Elle permet aussi le codage de 2 paramètres quantitatifs : l'intensité et la durée. Ce faisceau latéral, aussi appelé néo-spinothalamique, constitue une voie rapide de l'information nociceptive.
- Un médian provenant de cellules localisées plus ventralement, se projetant au niveau du thalamus médian. Des connexions synaptiques vont s'établir vers trois zones principales : tout d'abord vers les noyaux gris centraux, le cortex somato-moteur et le cervelet, ce qui contribuerait à préparer la réponse motrice ; ensuite, vers l'hypothalamus, intervenant dans le contrôle des réactions végétatives de la douleur, mais aussi dans la libération d'hormones intervenant dans le contrôle du stress ; et enfin, le cortex associatif, incluant le système limbique : le paléo-cortex à l'origine de la réaction émotionnelle avec son effet désagréable et le néo-cortex, siège de la composante cognitive de la douleur. Ce faisceau médian est parfois aussi appelé paléo-spinothalamique.

### 1.2.6.2. Le faisceau spino-réticulo-thalamique

C'est un système plus lent et moins précis. Ces axones se terminent au niveau du tronc cérébral de façon contro et ipsilatéraux aux neurones d'origine, voire bilatéraux. Ils forment deux contingents, l'un bulbo-pontique avec des projections sur la substance réticulée, notamment sur les noyaux giganto-cellulaires, raphe magnus et l'autre mésencéphalique qui se projette sur la substance grise périaqueducale et le noyau cunéiforme. Ils constituent des structures relais jusqu'au thalamus médian. Ils jouent un rôle dans la mise en jeu d'une réaction d'alerte et des centres cardio-respiratoires, mais aussi dans l'élaboration des réactions motrices ou émotionnelles et dans les mécanismes d'éveil.

D'autres voies n'empruntant pas le cordon antérolatéral et ne croisant pas la ligne médiane pour certaines, ont été décrites. On peut citer le faisceau spino-para-brachio-amygdalien qui interviendrait dans l'aspect affectif et émotionnel de la douleur. Une voie spino-para-brachio-hypothalamique et spino-hypothalamique qui jouerait un rôle dans la composante végétative et endocrinienne de la douleur. [1, 7, 10]

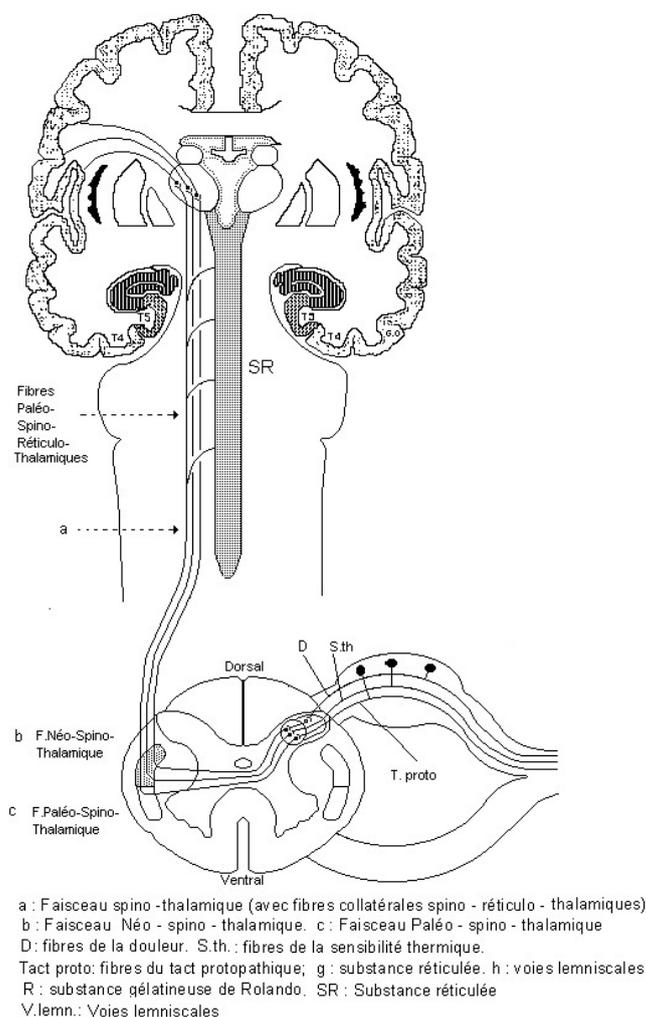


Schéma 6 : Représentation schématique des voies nociceptives. [12]

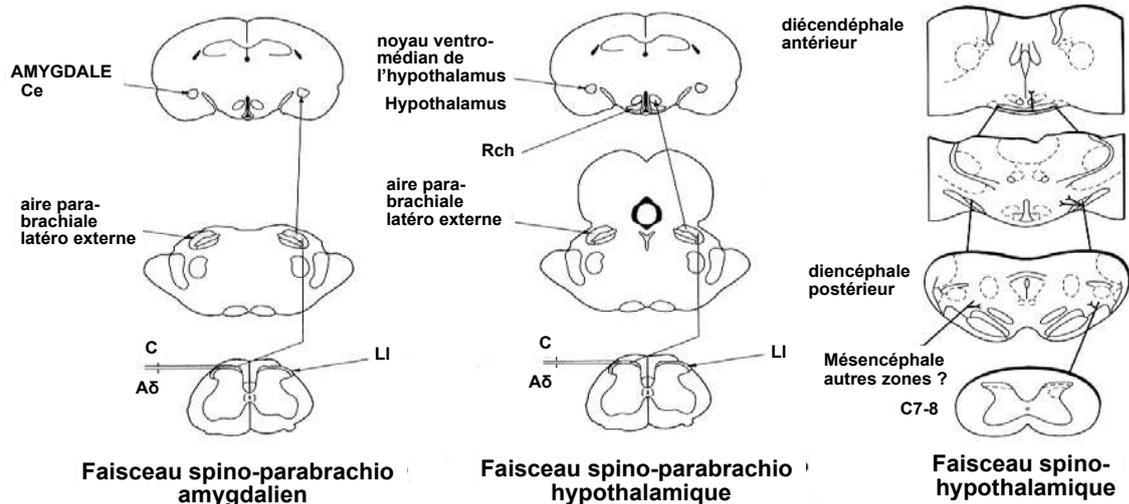


Schéma 7 : Représentation schématique des autres voies nociceptives ascendantes [11]

### 1.3. LES SYSTEMES DE CONTROLE DE LA DOULEUR

Aux différents niveaux du circuit de la douleur, le transfert de l'information est constamment modulé par différents systèmes de contrôles inhibiteurs ou excitateurs.

#### 1.3.1. LES RECEPTEURS CANNABINOÏDES

Les récepteurs CB1 et CB2 sont impliqués dans le contrôle de la douleur par l'activation de récepteurs couplés aux protéines G de type inhibitrice. Les CB1 sont retrouvés dans le système nerveux centrale et tout au long des voies de la douleur.

Les cannabinoïdes endogènes jouent le rôle de neuro-modulateurs puisqu'ils ne sont pas stockés dans les vésicules synaptiques et sont synthétisés à la demande. Ils inhibent la libération de neurotransmetteurs comme le glutamate, la glycine, la sérotonine de façon rétrograde.

L'activation du récepteur CB1, principalement impliquée dans la modulation de la douleur, va provoquer une ouverture des canaux potassiques et une inhibition des canaux calciques membranaires. Les CB1 et CB2, après activation, vont également mettre en jeu des seconds messagers ce qui aboutit à une inhibition de la voie de l'AMPC et une activation de la voie des protéines kinases. [13]

### 1.3.2. MODULATION PERIPHERIQUE

Les neurones à convergences de la corne dorsale de la moelle épinière comprennent notamment des champs récepteurs cutanés qui possèdent un gradient de sensibilité. La zone centrale répond à des stimulations d'intensités croissantes au fur et à mesure que l'on s'éloigne de son centre. Au milieu de cette zone, toutes stimulations mécaniques, y compris des mouvements discrets de quelques poils, seront suffisantes pour déclencher une réponse. Alors qu'en périphérie, des stimulations intenses seront nécessaires. Autour de cette zone centrale, se trouve un champ inhibiteur. L'application de stimuli mécaniques, notamment de faibles intensités, sont capables d'inhiber la réponse des neurones à convergences, qu'ils soient activés par des stimulations nociceptives ou non sur leur champ excitateur.

De part le chevauchement des champs récepteurs des neurones à convergences, un même stimulus nociceptif va activer la marge du territoire excitateur d'un grand nombre de neurones. Les champs inhibiteurs vont alors atténuer la réponse globale de la population en constituant une grande surface en périphérie. C'est pourquoi l'application d'une stimulation sur une large zone autour d'une zone douloureuse provoque un soulagement. [1]

### 1.3.3. MODULATION SEGMENTAIRE

En 1965, Melzack et Wall ont proposé la « gate control Theory » (théorie de la porte) qui donne une place particulière aux modulations segmentaires.

Les fibres de gros calibre ( $A\alpha$  et  $\beta$ ) vont inhiber le message nociceptif au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Cette inhibition se fait par le biais d'interneurones situés dans la substance gélatineuse de Ronaldo (couche II de la moelle épinière). Ces fibres  $A\alpha$  et  $\beta$  vont activer ces interneurones qui inhibent, par un mécanisme présynaptique, la transmission de l'influx nociceptif vers les neurones à convergences situés dans les couches plus profondes.

L'activation des fibres de gros diamètre augmenterait l'activité de ces interneurones, « fermant ainsi la porte à la douleur ». L'activation des fibres fines  $A\delta$  et C réduirait le tonus inhibiteur, « ouvrant la porte » et facilitant ainsi par désinhibition l'envahissement des neurones à convergences.

Cette modulation segmentaire se ferait par le biais de l'acide gamma amino butyrique (GABA) et de l'acide aminé inhibiteur glycine. [1, 8]

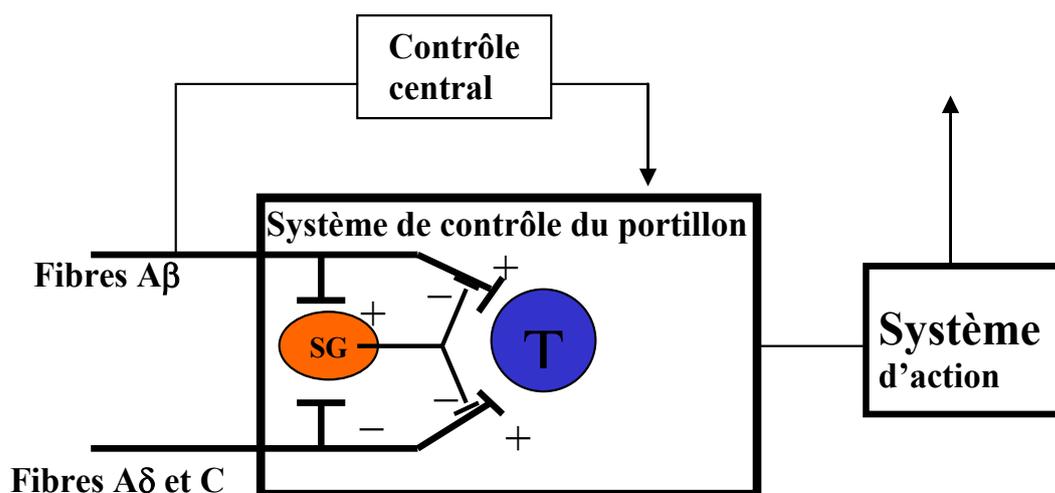


Schéma 8: Théorie du portillon médullaire ou « gate control » [11]

#### 1.3.4. MODULATION D'ORIGINE SUPRA-SPINALE

- Issue du tronc cérébral :

Certaines zones très localisées de la substance grise périaqueducale (SGPA) et au niveau bulbaire, la région bulbaire rostro ventrale (RBRV) comprenant le noyau raphé magnus, le noyau gigantocellulaire et paragigantocellulaire sont capables d'induire un contrôle inhibiteur descendant. L'action de la SGPA se fait par l'intermédiaire de la région bulbaire rostro ventrale et plus particulièrement le noyau raphé magnus. Cela va provoquer une inhibition très puissante des neurones nociceptifs spinaux. La région bulbaire rostro ventrale se projette directement sur la moelle épinière en empruntant le funiculus dorsal qui est principalement sérotoninergique.

Il a été mis en évidence deux catégories de neurones dans la région bulbaire rostro ventrale : les cellules « on » et les cellules « off ». Les cellules « off » inhibent la transmission de l'influx nociceptif au niveau de la corne postérieure. Les cellules « on » sont silencieuses et ne s'activent que lors de stimulations douloureuses et vont jouer un rôle facilitateur sur la transmission spinale. [1]

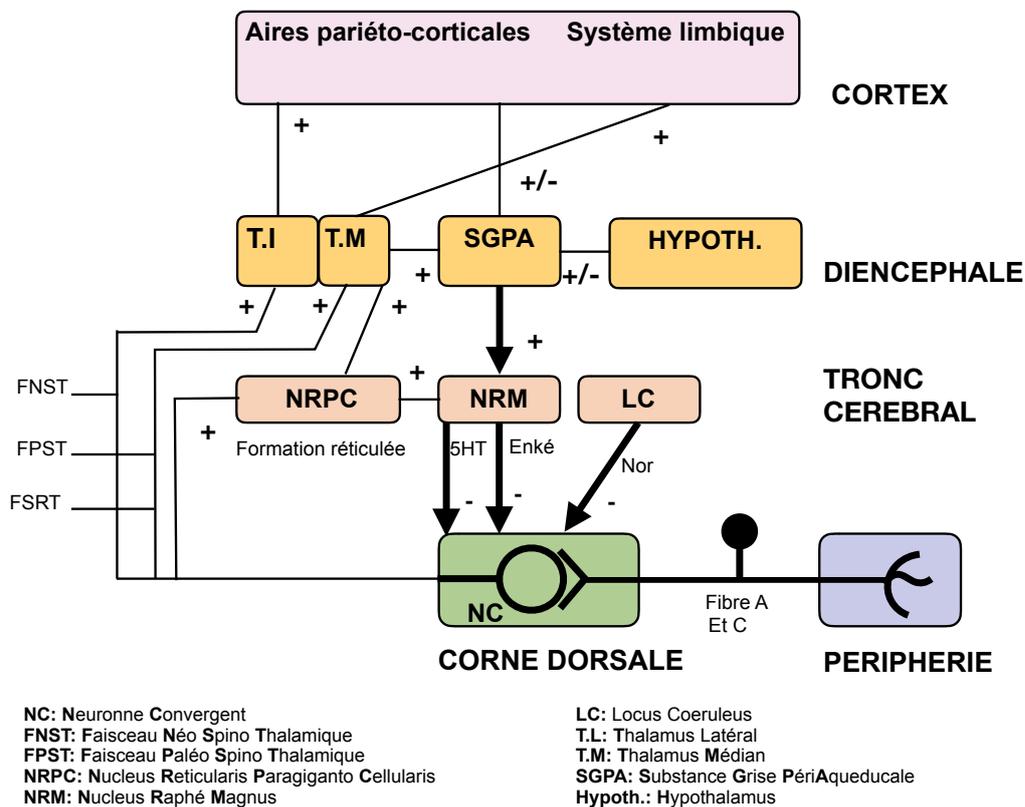


Schéma 9 : Représentation schématique du contrôle descendant déclenché par stimulations cérébrales [6]

- Déclenchée spécifiquement par des stimulus nociceptifs :

L'application d'un stimulus nociceptif sur une zone du corps éloignée d'un champ récepteur d'un neurone convergent donné déclenche un mécanisme d'inhibition sur ce même neurone convergent (douleur qui en masque une autre). C'est le contrôle inhibiteur diffus induit (CIDN), qui est déclenché uniquement par l'activation des fibres A $\delta$  et C.

Un noyau particulier de la rétículo bulbaire, le Subnucleus Reticularis Dorsalis (SRD), joue un rôle essentiel. Les neurones du SRD répondent spécifiquement à toutes stimulations nociceptives appliquées sur l'ensemble du corps et se projettent par les funiculus postéro-latéraux vers tous les segments médullaires. La puissance des CIDN est directement liée à l'intensité du stimulus conditionnant et sa durée persiste largement au-delà de la période de leur application.

Ils pourraient jouer le rôle d'un filtre permettant de faciliter la détection des messages nociceptifs. Les neurones convergents ont une activité somesthésique de base quasi permanente. En cas de stimulations douloureuses provenant d'une

population de neurones donnée il y aura la mise en jeu des CIDN. On aura donc une inhibition des neurones à convergences non directement concernés par la stimulation et ainsi une amélioration du rapport signal/bruit en augmentant le contraste entre le champ du neurone activé et la mise en silence de la population résiduelle. [10]

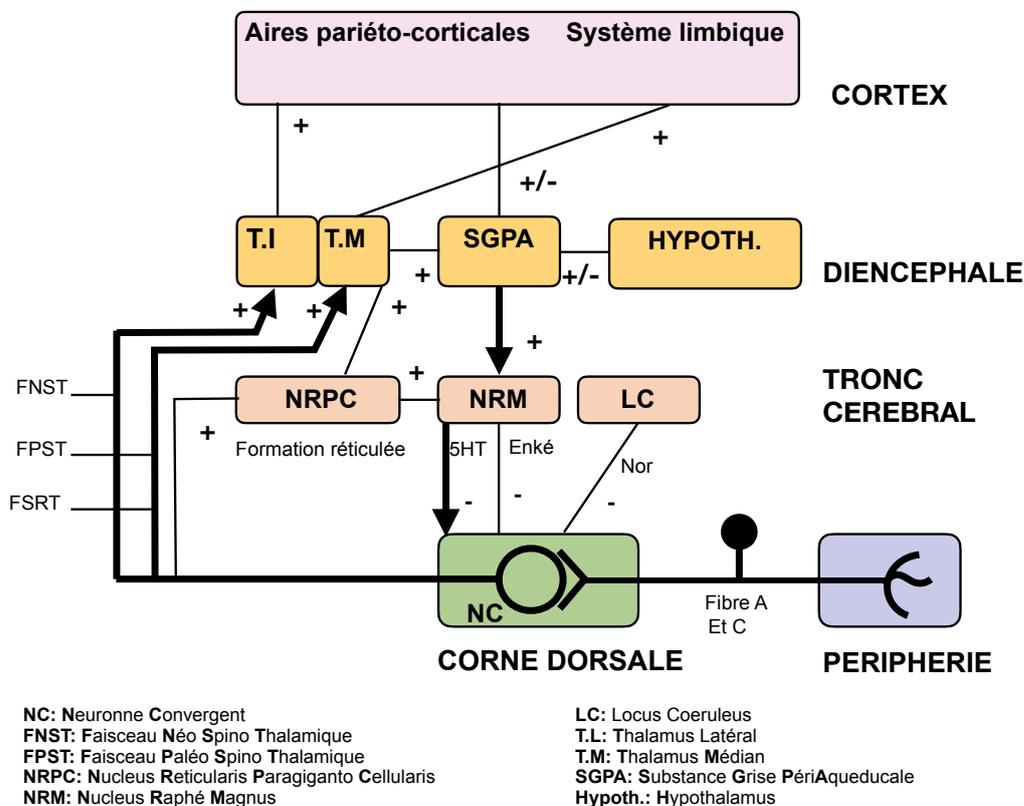


Schéma 10 : Représentation schématique du contrôle inhibiteur diffus nociceptif [6]

## 1.4. DIFFERENTS TYPES DE DOULEURS

### 1.4.1. QUATRE GRANDS CADRES DE DOULEURS

Selon les mécanismes de la douleur, on les classe en 4 grands cadres :

- Les douleurs par excès de nociception (origine somatique),
- Les douleurs neuropathiques (origine neurogène),
- Les douleurs idiopathiques (origine sine materia),
- Les douleurs psychogènes (origine psychique).

#### 1.4.1.1. La douleur par excès de nociception

Ces douleurs sont liées à une activation du système nociceptif périphérique, ce qui est le mécanisme le plus fréquemment rencontré dans la majorité des douleurs aiguës. Ces douleurs peuvent être sourdes, lancinantes, pulsatiles ou en crampes. Elles présentent un fond non constant avec des crises douloureuses inconstantes. La douleur débute immédiatement après la lésion.

Les exemples typiques de ce type de douleur sont les arthropathies, fractures, brûlures, pathologies rhumatismales, ulcérations cutanées, infarctus du myocarde. [3,10]

#### 1.4.1.2. Les douleurs neuropathiques [1, 10]

Elles sont secondaires à une lésion du système nerveux. Selon la localisation de la lésion nerveuse, on distingue la douleur neuropathique périphérique qui est liée à une lésion sur le tronc nerveux, le ganglion sensitif, le plexus ou encore la racine nerveuse, et la douleur neuropathique centrale liée à une lésion intéressant la moelle épinière ou le cerveau.

Les douleurs peuvent être spontanées, c'est à dire en dehors de toutes stimulations, ou alors provoquées par une stimulation habituellement non douloureuse, il est alors employé le terme d'allodynie. L'altération des voies de la sensibilité entraîne des perturbations complexes de l'ensemble du système nociceptif : hypersensibilité, perte de spécificité, décharges spontanées et perte de contrôle inhibiteur.

L'origine neuropathique de la douleur est aisément identifiée dans un contexte connu d'atteinte neurologique ; elle est souvent mal identifiée au cours des cancers ou dans les séquelles post-chirurgicales. Les douleurs neuropathiques sont une cause fréquente de douleurs chroniques. Ces douleurs ont des caractéristiques sémiologiques particulières qui facilitent leur reconnaissance. Elles possèdent un fond douloureux constant, le plus souvent à type de brûlure, mais aussi des douleurs intermittentes, paroxystiques, fulgurantes de type décharges électriques. Les symptômes douloureux sont fréquemment accompagnés de sensations anormales

non douloureuses : paresthésies, mais souvent désagréables : dysesthésies, telles que des fourmillements, picotements et démangeaison.

#### 1.4.1.3. Les douleurs idiopathiques [10]

C'est souvent au stade chronique, après avoir tout éliminé, que l'origine fonctionnelle d'une douleur finit par être évoquée, même si la nature "sine materia" pouvait être suspectée précocement.

Dans certains cas, les tableaux douloureux restent médicalement inexplicables mais possèdent des caractéristiques cliniques suffisamment stéréotypées pour porter un diagnostic clinique. C'est le cas des céphalées de tension, syndrome de côlon irritable, fibromyalgie, glossodynie.

#### 1.4.1.4. Les douleurs psychogènes [10]

C'est une douleur dont l'origine est purement psychique. Elle peut survenir suite à un problème psychologique (suite de deuil) ou psychopathologique (angoisse, dépression...). Le diagnostic repose surtout sur les signes suivants : description luxuriante, imprécise ou variable, sémiologie atypique, personnalité pathologique entrant dans le cadre d'une névrose hystérique, d'une hypocondrie...

En aucun cas, il ne s'agit d'un diagnostic lié à l'absence de cause organique décelable. Le diagnostic doit reposer sur une sémiologie psychopathologique positive.

Il s'agit par exemple de douleurs thoraciques suite à une crise de panique ou encore de douleurs somatiques dues à la dépression.

## 1.5. DE LA DOULEUR AIGUË A CHRONIQUE

### 1.5.1. LA DOULEUR AIGUË

Ce type de douleur est avant tout un symptôme, un signal d'alarme qui vise à protéger l'individu. Il est important de noter que l'utilisation du terme « aiguë » fait référence à la notion de durée de la douleur qui est inférieure à 3 mois.

La suppression du processus causal et sa cicatrisation entraînent l'arrêt de la douleur. Au-delà de la composante sensorielle due à la lésion tissulaire, la composante affective et émotionnelle aussi présente (caractère multidimensionnel) doit être prise en compte. [10]

Le traitement de la douleur aiguë est nécessaire à deux conditions : que l'intensité de la douleur ou l'inconfort du patient le rendent souhaitable, et que le médicament utilisé n'interfère pas avec le processus pathologique.

### 1.5.2. LA DOULEUR MALADIE

L'ANAES (Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) définit les douleurs chroniques comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion, évoluant depuis plus de 3 à 6 mois et/ou susceptible d'affecter de façon péjorative le comportement ou le bien-être du patient, attribuable à toute cause non maligne ». [3]

La douleur chronique peut être considérée comme une maladie qui est inutilement agressive, délétère et destructrice pour l'individu puisqu'elle va occasionner un retentissement physique et psychologique et évoluer pour son propre compte. Les douleurs chroniques ne constituent pas un groupe homogène et il faut considérer au moins deux grandes catégories distinctes : les douleurs liées à une pathologie évolutive maligne et les douleurs chroniques non malignes, liées à une pathologie séquellaire, peu ou pas évolutive. [10]

Les facteurs responsables de l'évolution d'une douleur vers la chronicité sont multiples et imparfaitement élucidés. Les hypothèses disponibles concernent les

niveaux somatiques d'une part et les facteurs psychologiques et environnementaux d'autre part.

a. Aspect somatique : la plasticité neuronale

La plasticité neuronale est la modification qualitative et quantitative du fonctionnement du système nerveux assurant l'intégration des messages nociceptifs lors de douleurs intenses, prolongées et/ou répétées. Ces modifications se traduisent par une diminution des seuils de perception de la douleur entraînant des troubles de la sensibilité (hyperalgésie primaire et secondaire) et par la mise en place d'un processus mnésique. [10]

Le système nerveux est capable d'un stockage mnésique d'un stimulus douloureux, utile pour la reconnaître et mieux la combattre. Ce phénomène de la douleur est très certainement important dans la genèse de la douleur chronique. [10]

b. Aspect psychologique et environnemental : le comportement douloureux

Selon la gravité et le contexte psychosocial dans lequel s'est installée la douleur chronique, elle va induire des modifications comportementales plus ou moins adaptées. Les patients n'arrivant pas à s'adapter vont présenter des comportements inappropriés caractérisés par un ensemble de symptômes et de signes appelé « syndrome de douleur chronique ».

Un modèle en 3 stades a été proposé pour permettre de mieux comprendre l'évolution comportementale du patient de la douleur aiguë à la douleur chronique :

- Le premier stade est associé à des réactions émotionnelles telles que la peur, l'anxiété. On retrouve une concordance entre la sévérité des lésions et les émotions consécutives.
- Le deuxième stade fait suite à une persistance de la douleur de 2 à 4 mois. Elle se caractérise par des réactions comportementales inappropriées comme de la colère ou une dépression. L'irritabilité et l'altération de l'image de soi vont perturber les communications du patient avec son entourage, ce qui peut conduire à un isolement progressif. Ces réactions dépendent en grande partie des caractéristiques préexistantes de la personnalité de

l'individu et des conditions de son milieu (aspects socio-économiques et culturels). Elle est donc liée à une tentative de faire face ou d'apprendre à vivre avec la douleur persistante.

- Le troisième stade correspond à l'adoption d'un « rôle de malade » si les réactions comportementales inappropriées ne sont pas résolues. Le patient peut évincer ses responsabilités et obligations sociales auxquelles il ne peut plus faire face. Il peut y avoir l'apparition d'un syndrome de déconditionnement, qui se manifeste par une diminution de la capacité physique, cela faisant partie des facteurs de comorbidité. La relation entre les composantes neurobiologiques et les manifestations comportementales est de moins en moins précise. [2]

L'irritabilité, la colère, la dépréciation et le repliement sur soi viennent amplifier la perception de la douleur et font entrer le malade dans le cercle vicieux douleur-dépression.

Ensuite, il faut tenir compte des différents contextes (environnement du patient) dans lesquels vit le patient douloureux. En effet, il ne peut être considéré comme un individu isolé et son environnement proche conditionne en partie l'évolution de sa douleur. Dans ces contextes, on regroupe la famille mais aussi le milieu socio-culturel et professionnel, le personnel soignant, le système des assurances et le monde juridique.

L'objectif à atteindre de la prise en charge de la douleur chronique ne peut être curatif. Il faut fixer un objectif raisonnable et réadaptatif tel que « savoir-faire avec la douleur ou reprise d'activités ».

Il est donc important de faire une prise en charge globale du patient souffrant de douleurs chroniques. La complexité de la problématique bio-psycho-sociale posée par ces malades et leurs proches, justifie une approche sur un autre modèle que le modèle biomédical traditionnel : le modèle « somato-psycho-social »

	<b>Douleur aiguë</b>	<b>Douleur chronique</b>
<b>Finalité biologique</b>	Utile Protectrice Signal d'alarme	Inutile Destructrice Maladie à part entière
<b>Mécanisme générateur</b>	Unifactoriel : souvent nociceptif	Plurifactoriel : essentiellement neuropathologique et psychogène
<b>Réactions somato - végétatives</b>	Réactionnelles	Habitude ou entretien
<b>Composante affective</b>	Anxiété	Dépression
<b>Comportement</b>	Réactionnel	Appris conditionné renforcé
<b>Approche thérapeutique</b>	Médicale classique	Pluridimensionnel : « somato-psycho-sociale »
<b>Objectif thérapeutique</b>	Curatif Modèle médical	Réadaptation bio psycho-sociale (gestion du handicap)

Tableau 1 : Comparaison douleur aiguë et chronique [10]

## 1.6. MODIFICATIONS DE LA PERCEPTION DE LA DOULEUR

### CHEZ LE SUJET AGE

#### 1.6.1. LES MODIFICATIONS SENSORIELLES

Lors du passage au début de la vieillesse, les marqueurs les plus évidents sont les modifications de l'audition et de la vue, la presbycusie et la presbytie. La modification oculaire la plus fréquente est la perte de l'accommodation visuelle et une diminution de la sensibilité aux contrastes et couleurs. En ce qui concerne l'audition, il y a une élévation progressive, bilatérale et symétrique du seuil de perception des sons. La somato sensibilité subit aussi d'importantes modifications avec l'âge, ce qui pourrait s'expliquer par une baisse de la densité des récepteurs, des afférences primaires nociceptives et des voies spino-thalamiques et corticales.

### 1.6.1.1. La sensibilité thermique

#### La capacité de discrimination thermique

Elle s'établit par une méthode de comparaison de l'intensité thermique de deux stimuli appliquées successivement ou simultanément. Un certain nombre d'études ont montré une augmentation de ce seuil chez les personnes âgées. [14]

Une autre étude a étudié séparément les capacités de discrimination de deux stimuli chauds et deux stimuli froids. Il en est ressorti de leurs expérimentations une élévation équivalente des seuils de discrimination à la chaleur ou au froid. [14]

Le TST, « Thermal Sensory Tester » permet également l'évaluation de la sensibilité discriminatoire froide en délivrant simultanément deux stimulations froides par des électrodes de contact. La première électrode a une température fixe tandis que la deuxième applique une température variable plus basse. Les études utilisant ce dispositif n'ont pas permis de mettre en évidence une diminution de la sensibilité avec l'âge. [14]

#### Les seuils de détection thermique

Lors des études réalisées sur les seuils de détection thermique, les résultats obtenus ne sont pas équivalents. Une majorité des études ont démontré une diminution du seuil de détection au froid et au chaud liée avec l'âge, alors que d'autres études montrent que la sensibilité thermique diffère en fonction du type de stimuli appliqués, chaud ou froid et de la zone corporelle. Enfin, certaines études ne mettent pas en évidence de modification significative des seuils de détermination thermique entre les sujets jeunes ou âgés. [14]

### 1.6.1.2. Modification de la sensibilité mécanique

Les différentes études sur les modifications de la sensibilité mécanique montrent une relative concordance de leurs résultats. La grande majorité des études ont montré une augmentation des seuils vibrotactiles avec l'âge. En revanche, peu d'études n'ont pas démontré de modifications de la sensibilité [15]. Il a été mis en évidence une moindre sensibilité tactile chez les seniors par rapport aux jeunes adultes en utilisant la simulation par monofilament, permettant d'évaluer le seuil de détection des vibrations et le seuil tactile. [16]. La stimulation par vibration est le moyen

le plus répandu pour évaluer la sensibilité mécanique. Il a été observé à de nombreuses reprises une augmentation des seuils de perception des vibrations, aussi bien au niveau des membres supérieurs [16], qu'au niveau des membres inférieurs [17] et même pour des fréquences de stimulations élevées [18].

Cependant, il est important de noter que la discrimination vibrotactile ne semble pas être altérée, bien que les seuils vibrotactiles soient augmentés chez les seniors. Enfin, il apparaît que la perte de la sensibilité mécanique soit progressive avec l'âge, une diminution s'opère dès l'âge de 40-50 ans et s'accroît ensuite de manière progressive. [19]

## 1.6.2. MODIFICATION DES REPONSES AUX STIMULI NOCICEPTIFS

### 1.6.2.1. Les seuils de douleurs

Au cours du vieillissement, on remarque une modification de la perception douloureuse. Les résultats des études expérimentales ont largement montré une augmentation des seuils de perception de la douleur par rapport aux sujets plus jeunes, même s'il a été observé par quelques études une diminution des seuils de douleur. (Annexe 1)

- Les seuils de douleur thermique

Il a été montré à de nombreuses reprises une augmentation du seuil de détection de la douleur au cours du vieillissement. Ces résultats ont été reproduits de nombreuses fois au fil des années. Ces études montrent également que cette augmentation des seuils de douleurs est constatée dès l'âge de 50 ans [20]. Il a été observé par différentes études des seuils de douleurs stables au-delà de 60 ans et que ce seuil peut être augmenté de 80% par rapport au seuil des jeunes adultes. Les sujets vont avoir une modification de l'estimation de la douleur. En effet, ils estiment moins intenses les douleurs lorsque l'intensité de la stimulation est proche du seuil de douleur, mais plus intense pour des intensités de stimulations plus élevées. [21] On remarquera qu'un certain nombre d'études s'accorde sur une absence de changements des seuils de douleur induit par la chaleur chez les personnes âgées. [16]

La détection des seuils de douleur par le froid est moins fréquente et montre aussi des discordances dans les résultats.

- Les seuils de douleur mécanique

Les études utilisant une pression mécanique ou des stimuli ischémiques de la douleur ont signalé des seuils de douleur diminués chez les sujets âgés. [16] En revanche, d'autres études ont révélé un effet inverse de l'âge avec une augmentation de 25% des seuils de douleur des plus âgés par rapport aux sujets jeunes lorsqu'ils sont établis par une stimulation par monofilament. [21] La comparaison des seuils de douleur dans plusieurs groupes d'âge a mis en évidence une augmentation progressive des seuils de douleur au cours du vieillissement. [22] Enfin certains auteurs ne trouvent pas de modifications liées à l'âge de ces seuils de douleurs.

- Les seuils de douleur électrique

Une fois de plus, les résultats des différentes études utilisant des stimulations électriques pour déterminer les effets de l'âge sur les seuils de douleurs sont contrastés. Certaines études trouvent un seuil de douleur diminué chez les seniors, alors que la majorité des études utilisant une stimulation électrique nociceptive n'ont rapporté aucune différence liée à l'âge dans la sensibilité à la douleur. Au contraire, d'autres études montrent une augmentation des seuils de douleur électrique chez les patients plus âgés.

Il semblerait que la capacité de discrimination des stimulations électriques soit affectée par l'âge, mais aussi qu'il y ait une diminution avec l'âge de la propension à juger une stimulation comme faiblement douloureuse. [21]

Les résultats contradictoires des études sur les seuils de douleurs chez les personnes âgées peuvent être expliqués par une différence méthodologique, à savoir le temps d'application de la stimulation. En effet, ils observent que les stimuli thermiques ou électriques de courte durée provoquent une augmentation des seuils de douleur liés à l'âge, alors que l'utilisation de stimuli de plus, longue durée est moins susceptible de montrer cette différence. De plus, ils montrent que les seuils de détection électrique ne diffèrent pas en fonction de la durée de la stimulation, ce qui suggère un effet de durée spécifique à la stimulation nociceptive. [23]

Lautenbacher et Al. ont effectué en 2016 une méta-analyse portant sur l'impact de l'âge sur les changements de perception de la douleur. En comparant 31 études sur les seuils de douleurs, il en ressort une augmentation du seuil de douleur chez les

seniors par rapport aux groupes plus jeunes. De plus, cette différence de seuil augmente plus la différence d'âge est grande entre les groupes.[23]

#### 1.6.2.2. Tolérance à la douleur

Les différentes études portant sur la tolérance à la douleur en fonction de l'âge suggèrent qu'elle ne se modifie pas en vieillissant, voire diminue.

Plusieurs études ont montré une diminution de la résistance à la douleur aussi bien pour des stimulations électriques que mécaniques et ce plus particulièrement chez les hommes. Entre 20 et 80 ans, le seuil de tolérance diminue de 40% chez les hommes et de 25% chez les femmes. [23] Une partie des études des effets de l'âge sur la tolérance à la douleur thermique montre qu'elle est identique entre les sujets jeunes ou plus âgés [24], alors que certains auteurs mettent en évidence une baisse de la tolérance chez les patients âgés.

Il a été observé une baisse de la tolérance à la douleur induite par un stimulus froid et une plus grande tolérance à la douleur induite par le chaud. Les mêmes observations ont été faites sur les études portant sur l'immersion de la main en eau froide. Certains auteurs mettent en évidence une diminution constante de la tolérance à la douleur chez l'homme et un changement minimal chez la femme, alors que d'autres montrent une absence de modification. [25]

Une méta-analyse de 9 études portant sur la tolérance à la douleur chez les plus âgés n'a pas montré de différences significatives entre les groupes d'âges bien que le résultat soit proche du seuil de significativité pour une légère diminution. [23]

#### 1.6.2.3. Le contrôle de la douleur

Le test d'immersion de la main dans l'eau froide permet d'évaluer le contrôle inhibiteur diffus (CIDN). En comparant les seuils de douleur avant et après immersion de la main dans l'eau froide, on peut constater que le CIDN est efficace si l'intensité de la douleur perçue appliquée après cette immersion est réduite. Le seuil de douleur en sera donc augmenté par rapport à celui avant immersion. Les études ont montré que les effets sur les seuils de douleurs après immersion chez les sujets âgés sont

nettement moins prononcés que chez les sujets jeunes. Ce qui montre un défaut d'inhibition par le CIDN chez les sujets âgés. [24, 25]

Une potentialisation de la douleur pour certains stimuli est apparue au cours de certaines études. Il a été suggéré que des effets de potentialisation des neurones nociceptifs de convergence pourraient entraîner une augmentation de la perception de la douleur en l'absence d'une inhibition efficace de la douleur. Les sujets âgés pourraient être moins en mesure de traiter plusieurs stimuli nociceptifs simultanés. [24]

Plusieurs études ont mis en évidence une possible altération de la sommation temporelle chez les personnes âgées, qui résulte d'une sensibilisation des neurones de la corne postérieure de la moelle épinière. Chez les sujets jeunes, il n'a pas été observé de sommation temporelle pour les fréquences de stimulations plus lentes, alors qu'une sommation à toutes les fréquences a été montrée chez les sujets plus âgés. Ces résultats suggèrent que le vieillissement influe sur la capacité du système nociceptif à se réguler après une sensibilisation. Cela pourrait jouer un rôle dans le développement de la sensibilité douloureuse et l'hyperalgésie. [26]

### 1.6.3. L'ORIGINE DES MODIFICATIONS

#### 1.6.3.1. Le vieillissement de la peau

Au cours du vieillissement, la peau va subir des modifications structurelles et physiologiques qui pourraient interagir avec la perception de la douleur. Il a été observé au cours de différentes études une réduction de la vascularisation, une diminution du nombre des glandes sudoripares et sébacées [27], ce qui entraînerait une diminution de la perte insensible en eau, mais aussi une diminution de l'hydratation cutanée. La conductance électrique ou thermique est associée à l'hydratation de la peau, or si la peau est sèche, elle aura une plus grande résistance électrique qu'une peau humide. [28] Si la résistance cutanée est élevée, une plus petite quantité de courant électrique traversera la peau lors d'une stimulation. Également, lors d'une stimulation thermique, le transfert de chaleur aux terminaisons nerveuses pourrait être ralenti. C'est pourquoi ces modifications physiologiques de la peau devraient être prises en compte lors des études sur la somato sensibilité et/ou la perception de la douleur.

La diminution de la somato sensibilité chez les personnes âgées pourrait ne pas être la conséquence d'une augmentation des seuils de perceptions et/ou de douleurs électriques et/ou thermiques.

#### 1.6.3.2. Effets de l'âge sur la densité des fibres nerveuses

De nombreuses études récentes ont mis en évidence une diminution de la densité des fibres nerveuses lors du vieillissement. [29] En revanche, cela n'a pas été mis en évidence pour les fibres C dans toutes les études. Le ratio des Fibres C mécano sensibles – Fibres C mécano insensibles semble être modifié avec l'âge, puisqu'il passe de 8/2 chez les sujets jeunes à 7/3 chez les sujets âgés. [30]

Il a été montré chez l'Homme une corrélation entre l'amplitude des potentiels évoqués et la densité des fibres intra-épidermiques. Les études électrophysiologiques permettent donc d'apporter des informations concernant une potentielle modification de la densité des fibres sensorielles périphériques avec l'âge. [31] Plusieurs études ont trouvé une corrélation négative entre l'amplitude des potentiels évoqués par des stimulations thermiques douloureuses activant les fibres A $\delta$  et l'âge, ce qui traduirait une réduction de la densité des fibres périphériques myélinisées. [32]

Les effets de l'âge peuvent varier en fonction des régions cutanées testées. Il a été mis en avant un gradient distal-proximal de diminution de la somato sensibilité. En effet, l'augmentation des seuils de perception ou de douleur est plus importante au niveau distal (les mains par exemple) comparé aux zones proximales (tête et tronc). Plusieurs études ont alors montré une plus grande perte de fibres sensorielles dans les zones distales, ce qui pourrait être la conséquence d'une axonopathie chez les personnes âgées. [33]

#### 1.6.3.3. Les modifications structurelles et fonctionnelles des fibres nerveuses

- Les fibres myélinisées

Les études morphologiques sur les fibres myélinisées ont mis en évidence des anomalies structurelles telles que la dégénérescence axonale ou une démyélinisation segmentaire. La détérioration de la gaine de myéline pourrait être due à une diminution

de l'expression des protéines majeures de la myéline. L'atrophie axonale peut être expliquée par une diminution de l'expression et du transport des protéines du cytosquelette axonal. De plus, il a été observé à de nombreuses reprises une diminution de la vitesse de conduction des fibres myélinisées, de l'ordre de 10 à 15% chez les rongeurs. [30]

- Les fibres non myélinisées

Il a été trouvé lors des études morphologiques, la présence de fibres non myélinisées atypiques chez les personnes âgées, ce qui est très rares chez les sujets plus jeunes. En effet, 13% des fibres C observées chez les seniors montrent des caractéristiques sensorielles et axonales atypiques, mais aussi ne répondent pas aux stimuli naturels mécaniques ou thermiques. Ces fibres C atypiques présentent une dégénérescence des terminaisons nerveuses, des activités spontanées ainsi qu'une sensibilisation. [34]

La vitesse de conduction de l'influx nerveux par les fibres myélinisées ne semble pas être affectée par le vieillissement. En revanche, il est observé une diminution de la vitesse de conduction induite par une décharge répétitive. [30]

Lors de l'évaluation des changements liés à l'âge sur la fonction des fibres nociceptives A $\delta$  et C, en examinant les seuils de douleurs pendant et après un bloc de compression du nerf radial, Il a été observé chez les sujets jeunes une augmentation des seuils des douleurs pendant le blocage des fibres A $\delta$ , alors que celui des sujets âgés est resté stable. Il semblerait que les personnes âgées s'appuient plus sur l'apport des fibres C pour décrire leurs douleurs par rapport aux sujets jeunes. En effet, une seconde analyse a révélé que les deux groupes décrivaient leurs douleurs de la même façon lors du blocage des fibres A $\delta$ . Ces résultats appuient la notion d'un changement lié à l'âge dans la perception de la douleur épicrotique médiée par les fibres A $\delta$ . [23]

## 1.7. L'ÉVALUATION DE LA DOULEUR CHEZ LA PERSONNE AGÉE

La prévalence des douleurs est élevée chez les populations âgées. Il est donc important de la traiter et la première étape est l'évaluation de la douleur. La personne qui a mal est la plus à même pour localiser et définir l'intensité de sa douleur. Il est nécessaire de « croire » le patient car la défiance des soignants envers un malade qui se plaint peut-être la source d'une mauvaise prise en charge, aboutissant à un isolement du patient et le coupant ainsi de tout dialogue et de toute confiance. [35, 36]

L'évaluation de la douleur a pour premier objectif d'identifier les malades qui souffrent de douleurs, et notamment ceux qui ne l'expriment pas spontanément, ensuite de quantifier la douleur afin d'en suivre l'évolution en fonction des traitements proposés ou de la progression de la maladie et enfin d'améliorer la communication entre le patient et le soignant afin d'optimiser la prise en charge, mais aussi une meilleure communication entre soignants favorisant ainsi l'interdisciplinarité.

Une partie des sujets âgés sont capables de s'autoévaluer, alors que d'autres dits non communicants, sont incapables de verbaliser, de comprendre ou de participer à une auto-évaluation. Les pathologies touchant la cognition (AVC, Alzheimer, Parkinson, démence...) peuvent être responsables de cet état. [36, 37]

Les différentes échelles validées donnent des résultats reproductibles, sensibles, fiables et spécifiques. Il en existe deux types : les échelles d'auto-évaluation et les échelles d'hétéro-évaluation. Pour obtenir des résultats fiables sur le suivi de la douleur, il est recommandé de toujours utiliser la même méthode d'évaluation. L'évaluation peut être faite aussi bien au repos qu'en pleine activité.

## 1.7.1. AUTO-EVALUATION [35, 36]

### 1.7.1.1. Les échelles unidimensionnelles ou globales

L'évaluation de la douleur se fait ici par le patient lui-même. Elle permet d'en évaluer quantitativement l'intensité. Elles sont adaptées pour évaluer les douleurs aiguës ou chroniques.

- Le schéma corporel

Il permet au patient de localiser la ou les zones douloureuses et, selon un code choisi (trait hachuré, trait gras, trait en pointillé...), de donner une notion d'intensité à la douleur perçue.

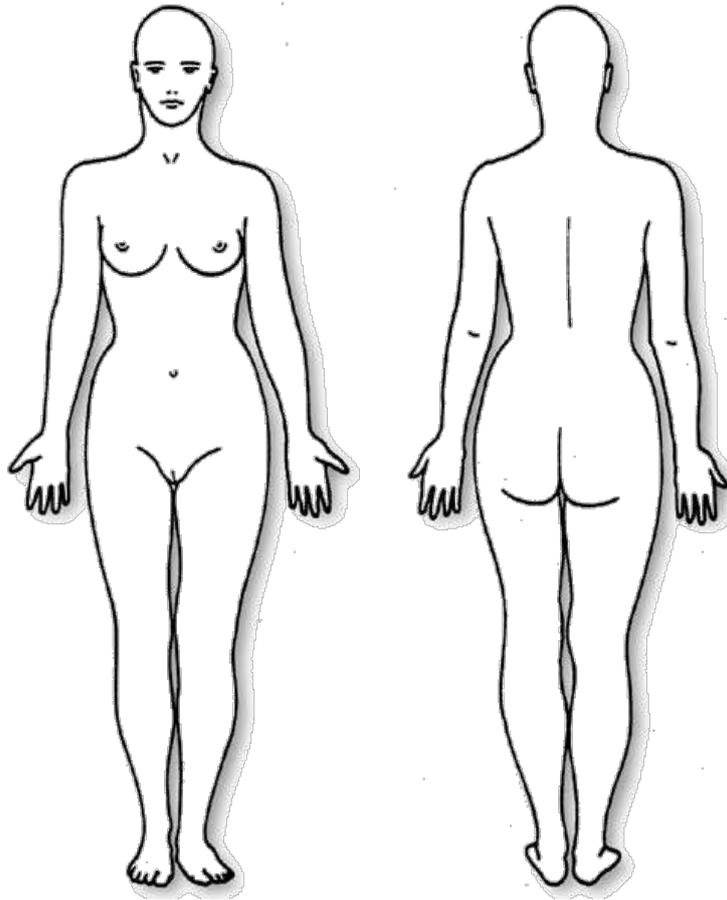


Schéma 11 : Schéma corporel. [38]

- L'échelle visuelle analogique

Elle se présente sous la forme d'une réglette plastique avec une ligne droite de 10cm. Le patient va venir positionner le curseur entre l'extrême gauche (pas de douleur) et l'extrême droite (douleur maximale imaginable). Au verso, la ligne est

graduée et permet au soignant de noter un score correspondant à l'intensité de la douleur perçue par le patient. C'est la méthode de référence puisqu'elle est la plus sensible, cependant certains patients âgés la trouvent trop abstraite et comprennent difficilement le lien entre la douleur et un « trait ».

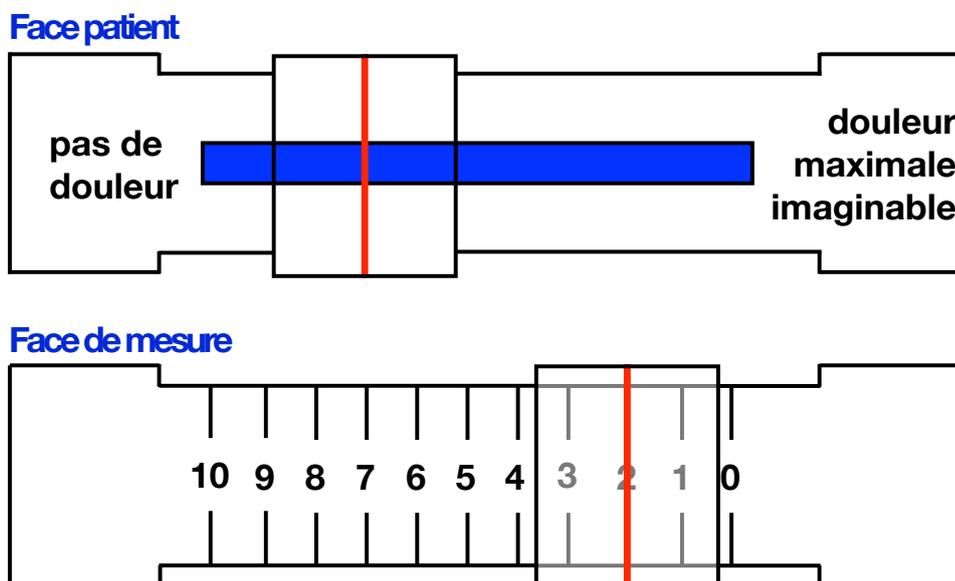


Schéma 12 : Réglette d'échelle visuelle analogique. [38]

- L'échelle numérique

Le patient note sa douleur avec une valeur comprise entre 0 (pas de douleur) et 10 (douleur maximale imaginable). Cette échelle est à utiliser en seconde intention lorsque l'EVA est mal ou pas comprise, l'intérêt étant que l'échelle est moins abstraite. Elle est réalisable sur un support papier ou réglette, mais aussi oralement. Par ailleurs cette échelle est moins sensible puisqu'elle ne propose que onze degrés possibles de douleurs.



Schéma 13 : Échelle numérique. [38]

- L'échelle verbale simple

Elle s'utilise en dernière intention puisque c'est l'outil le moins sensible, n'offrant qu'un nombre de réponses possibles limitées. Le patient choisit parmi une liste de mots, au nombre de 5 le plus souvent, celui qui décrit le mieux sa douleur. Néanmoins elle reste la plus facile à comprendre donnant au patient une évaluation plus concrète

par les adjectifs utilisés, mais qui ne doivent pas comporter une connotation émotionnelle.

Douleur	0 Absente	1 Légère	2 Modérée	3 Intense	4 Extrêmement Intense
---------	--------------	-------------	--------------	--------------	-----------------------------

Schéma 14 : Échelle verbale simple. [38]

L'intérêt de ces différentes échelles repose sur des mesures rapides, faciles à répéter, et utiles dans le cadre d'un suivi au long cours.

Il est donc important de toujours utiliser le même outil pour un même malade, de donner des consignes claires et identiques à chaque évaluation. Le score obtenu ne vaut que pour le patient qui s'évalue et ne permet aucune comparaison entre patients. En outre, on peut vérifier lors de la première utilisation la bonne compréhension du patient en leur demandant de situer les deux positions extrêmes de l'outil.

Enfin il peut être intéressant d'effectuer plusieurs mesures dans la journée que l'on peut corrélérer à la prise d'antalgiques. Cela serait instructif quant à l'efficacité des traitements mis en place, à sa durée d'action et aux adaptations thérapeutiques à mettre en œuvre.

#### 1.7.1.2. Les échelles multidimensionnelles ou de vocabulaires

Ces échelles vont permettre d'aider le patient à décrire sa douleur. En effet, la description clinique que fait spontanément un patient de sa douleur est pauvre. En utilisant un interrogatoire plus approfondi, le patient utilisera des adjectifs ou des expressions plus imagés, mettant en évidence des aspects sensoriels de sa douleur, mais aussi les répercussions émotionnelles.

- Le Questionnaire Douleur Saint Antoine (QDSA)

Il est la traduction en français du Mac Gill Pain Questionnaire, élaboré par R. Melzack pour standardiser cette description. Dans sa forme entière, il comporte 61 qualificatifs étant répartis en 17 sous classes : 9 d'ordre sensoriels, 7 d'ordre émotionnels et 1 évaluatif. Certains qualificatifs possèdent une orientation diagnostique pour faciliter la reconnaissance de certaines douleurs, en particulier les

douleurs neuropathiques et pour apprécier le retentissement émotionnel. Les qualificatifs émotionnels permettent aussi de faire prendre conscience au patient de l'impact émotionnel de sa douleur et de la nécessité de la traiter.

De plus, cet outil permet également une évaluation quantitative de la douleur par un système de notation à 4 niveaux d'intensité de chaque qualificatif proposé.

La forme complète du QDSA (annexe 2) a été validée chez la personne âgée, alors que la forme abrégée (annexe 3) comportant que 16 qualificatifs (9 sensoriels et 7 affectifs) n'est pas encore validée mais utilisée couramment.

Pour pouvoir effectuer cette évaluation, il faut que le patient ait un niveau de vocabulaire et de culture suffisant, ce qui limite son utilisation.

### 1.7.2. HETERO-EVALUATION [35, 36]

Lorsque le patient ne peut pas ou plus communiquer (patients déments, dans le coma...), des échelles comportementales qui se font par un tiers sont utilisées. Celles-ci se basent toutes sur l'observation par les soignants des modifications comportementales entraînées par la douleur chez le sujet âgé.

Une formation préalable et un entraînement sont souvent nécessaires pour les soignants vu que l'évaluation dépend de la sensibilité de chaque soignant et la cotation ne doit pas refléter l'interprétation du soignant.

- Échelle DOLOPLUS

L'échelle comporte 10 items regroupés en 3 sous-groupes évoquant le retentissement somatique, psychomoteur et social. Chaque item est coté de 0 à 3 correspondant à 4 observations possibles. Il s'agit donc d'une échelle d'évaluation quantitative de la douleur avec un score variant de 0 à 30. La douleur est affirmée lorsque le score est supérieur ou égal à 5/30. (Annexe 4)

- Échelle ALGOPLUS

Elle est destinée à évaluer la douleur aiguë chez la personne âgée peu ou non communicante et notamment :

- Les douleurs provoquées par les soins ou actes médicaux
- Les accès douloureux transitoires
- Les pathologies douloureuses aiguës (fractures, mucite, rétention urinaire...)

L'échelle se compose de 5 items : les expressions du visage, celles du regard, les plaintes émises, les attitudes corporelles et le comportement général. La présence d'un seul comportement douloureux dans chacun des items suffit pour coter « oui ». Chaque item coté « oui » compte 1 point, et la somme des items permet d'obtenir un score total sur 5. (Annexe 5)

- Échelle Comportementale pour Personne Âgée non communicante (ECPA)

L'ECPA permet d'évaluer les douleurs aiguës, chroniques et procédurales.

Elle comporte 8 items répartis en deux catégories : observation avant les soins et pendant les soins. Chaque item comporte 5 degrés de gravités croissants allant de 0 à 4 pour un score global sur 32. Un score supérieur à 6 donne une forte suspicion de douleur. (Annexe 6)

### 1.7.3. EVALUATION GLOBALE DE LA DOULEUR

L'évaluation globale prend en compte l'état psychologique du malade à travers divers signes : qualité du sommeil, entrain, appétit...

La composante émotionnelle faisant partie intégrante de la douleur, elle doit être évaluée au même titre que la composante sensorielle. En effet, la douleur aiguë peut provoquer un stress, une anxiété chez le sujet âgé douloureux, alors que la douleur chronique a pour répercussion fréquente une dépression.

Le retentissement sur le comportement au quotidien est probablement la manifestation la plus visible de la présence d'une douleur. Le patient doit donc évaluer l'impact de sa douleur sur sa vie quotidienne.

**Partie 2 :**  
**LA PRISE EN CHARGE DE LA**  
**DOULEUR CHEZ LA PERSONNE**  
**AGEE**



## 2.1. LES MODIFICATIONS PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES CHEZ LE SUJET AGE

### 2.1.1. ABSORPTION

Le vieillissement entraîne une diminution de la sécrétion gastrique, ce qui augmente le pH gastrique. De plus, on retrouve une motilité et une vitesse de vidange gastrique réduite, mais aussi une diminution du flux sanguin splanchnique. On constate également chez les personnes âgées une surface d'absorption intestinale plus petite et un temps de transit augmenté. [39]

Le ralentissement de la vidange gastrique et l'augmentation du temps de transit peuvent entraîner un retard dans l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales, mais ne modifie en rien la fraction totale absorbée. Ce retard va toucher les formes solides telles que les comprimés ou gélules, mais va épargner les formes liquides.

Une diminution des transports actifs a été rapportée par certaines études, ce qui pourrait diminuer la biodisponibilité de certains médicaments.

En conclusion, toutes ces modifications pourraient modifier la phase d'absorption des médicaments, mais ils n'ont généralement aucune signification clinique. [35]

### 2.1.2. DISTRIBUTION

Des changements significatifs dans la composition corporelle se produisent avec l'avancée en âge et vont avoir une incidence sur la distribution des médicaments. On observe une diminution de la masse maigre et de l'eau corporelle totale d'environ 15% et une augmentation de la masse grasse de 20 à 40%. En conséquence, les médicaments liposolubles vont avoir un volume de distribution plus élevé et un temps de demi-vie allongé. Les médicaments hydrosolubles voient leur volume de distribution diminué, ce qui augmente leur concentration plasmatique et nécessite donc des doses plus faibles. [35, 39]

Le plus souvent, il est constaté une diminution de l'albumine sérique, qui peut être majorée par la dénutrition. Cela entraîne une diminution des sites de fixations des molécules acides, une moindre fixation plasmatique et une augmentation de la fraction libre. Il en résulte un risque de surdosage et d'interactions médicamenteuses. [36]

### 2.1.3. METABOLISATION

Avec l'avancée en âge, il existe une diminution de la masse hépatique de 20 à 30% et une diminution du débit sanguin hépatique de 20 à 50%. La clairance hépatique va dépendre de l'efficacité des processus de biotransformation, du débit sanguin de perfusion et de la fraction libre plasmatique du médicament. Si le médicament a une clairance hépatique élevée (>70%), alors la clairance est corrélée au flux sanguin hépatique. En revanche, si le médicament a une clairance hépatique faible (<30%), la clairance va dépendre des variations de la fraction libre et de l'activité enzymatique intrinsèque du foie.

En raison de la diminution de la masse hépatique et de la diminution de l'activité des enzymes microsomiales dont le CYP450, on observe une diminution des réactions de phase I. Par contre, les réactions de phase II sont quant à elles peu modifiées chez le sujet âgé. [36]

### 2.1.4. ÉLIMINATION

Avec le vieillissement, la masse rénale diminue d'environ 30%. La réduction du débit sanguin rénal, ainsi que celle de la filtration glomérulaire, de la sécrétion et de la résorption tubulaire sont responsables de la moindre excrétion des médicaments. Cette diminution de la filtration glomérulaire est provoquée par la diminution du nombre de glomérules et de néphrons fonctionnels.

Lors de la détermination de la créatinine sérique, elle peut apparaître normale chez la personne âgée en raison de la diminution simultanée de la masse musculaire et de la masse rénale. Pour estimer le débit de filtration glomérulaire à partir de la

créatininémie, on utilisera la formule de MDRD, « Modification of Diet in Renal Disease », qui donne directement un résultat rapporté à la surface corporelle. [39]

$$\text{DFG (ml/min/1,73m}^2) = 175 \times (\text{créatininémie})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times K_{\text{genre}} \times K_{\text{ethnie}}$$

Avec : La créatininémie est exprimée en mg/dl, âge en année,  $K_{\text{genre}} = 1$  pour l'homme et 0,742 pour la femme et  $K_{\text{ethnie}}$  avec un coefficient de 1,21, qui s'applique uniquement pour les personnes d'origine africaine.

En pratique, pour effectuer des adaptations de posologies chez le sujet âgé la formule de Cockroft est utilisée ce qui permet de prendre en compte l'âge mais aussi le poids du patient âgé. Cependant, des erreurs telles que la sous-estimation et ce jusqu'à 25% dans certains cas, en limite son utilisation.

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0,8 \times \text{créatininémie}(\mu\text{mol/L})} (\times 0,85 \text{ pour la femme})$$

Avec : l'âge en année, le poids en Kg et la créatinémie en  $\mu\text{mol/L}$ .

## 2.2. PARACETAMOL

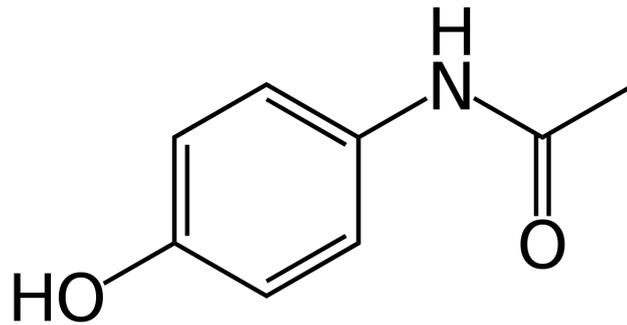


Schéma 15 : Formule chimique de paracétamol

### 2.2.1. SON HISTOIRE

Harmon Northrop Morse est le premier, en 1878, à avoir synthétisé l'acétylaminophénol, plus connu de nos jours sous le nom de paracétamol, mais n'en fera aucun usage. [40]

En 1886, à la faveur d'une erreur de délivrance d'un pharmacien pour un laboratoire de recherche de Strasbourg, on découvre les propriétés antipyrétiques de l'acétanilide dérivé de l'anilide, alors très utilisé dans l'industrie des colorants. De cette découverte seront lancées des études sur les dérivés de l'aniline. De plus, on ne tarde pas à s'apercevoir de la grande toxicité de l'acétanilide provoquant des méthémoglobinémies, encourageant d'autant plus de nouvelles recherches pour découvrir des dérivés moins toxiques. [40]

En 1889, Karl Morner découvre que le N-acétyl-para-aminophénol (APAP) possède d'importantes propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires. En 1893, une comparaison de l'efficacité et surtout de la toxicité de plusieurs substances dérivées de l'acétanilide conclut que l'APAP est plus néphrotoxique que la phénacétine et n'encourage pas son utilisation. [41]

On doit la redécouverte du paracétamol à des chercheurs américains qui vont démontrer son innocuité à la toute fin des années 40. Ils démontreront que l'APAP est en fait un dérivé déséthylé de la phénacétine et obtiendront ainsi la forme pure que l'on connaît aujourd'hui. En 1948, il est démontré que le paracétamol est un produit de dégradation de l'acétanilide et de la phénacétine et que lui seul détient les propriétés

analgésiques et antipyrétiques, contrairement aux autres produits de dégradation qui induisent les effets toxiques observés. [41]

Le paracétamol est introduit en France en 1957 par les laboratoires Bottu. En 1989, le laboratoire Théraplix reprend l'essentiel de la gamme thérapeutique et devient le leader français du marché des antalgiques grâce au paracétamol et plus particulièrement aux marques Doliprane® et Codoliprane®. C'est en 1960 qu'aux États-Unis le paracétamol obtient le statut de médicament OTC, ce qui le rend disponible à la vente sans ordonnance. [40]

En 1966, la découverte de l'hépatotoxicité du paracétamol au cours de surdosage viendra freiner son utilisation. Cependant, le nombre de cas d'intoxication au niveau mondial augmente graduellement et devient un problème de santé publique. Toutefois, il reste l'antalgique le plus utilisé au monde suite à la découverte des effets indésirables gastriques, entre autres, des AINS. [41]

Actuellement en France, le paracétamol est l'antalgique de référence, ce qui s'explique par un bon rapport bénéfice/risque associé à de faibles effets indésirables.

## 2.2.2. MECANISME D'ACTION

Malgré les nombreuses études, son mécanisme d'action reste encore incertain. Même si récemment, de nouvelles découvertes ont permis de mettre en lumière de nouvelles cibles thérapeutiques.

### Une action centrale

Le profil physico-chimique du paracétamol est compatible avec l'hypothèse d'une action centrale. En effet, le paracétamol est un produit très lipophile, non ionisé et ayant la capacité de traverser les membranes biologiques. Une étude réalisée en 1994 montre un passage très important dans le liquide céphalo rachidien (LCR) avec un parallélisme temporel entre la cinétique des concentrations et celle de l'effet antinociceptif. [42]

Le paracétamol se distingue de la morphine, l'agent analgésique à action centrale de référence, par une inhibition partielle de l'activité nociceptive sur les récepteurs opioïdes. Il a été montré que l'injection intraveineuse de paracétamol

produit une dépression dose-dépendante de l'activité nociceptive dans le thalamus ventral du rat par stimulation des fibres C. Cette découverte a été confirmée chez l'homme par la mesure des potentiels cérébraux liés à la douleur en réponse à des impulsions de courant en intradermique. [41]

### Implication des Cyclooxygénases (COXs)

Suite à la découverte de l'effet des AINS sur les COXs, des études ont tenté de démontrer que le paracétamol inhibe aussi les COXs, bien qu'il ne possède pas d'activité anti-inflammatoire.

Des études in vitro, ex vivo et in vivo ont été réalisées et se trouvent contradictoires. En effet, elles ont pu mettre en évidence le fait que l'inhibition de la COX-1 et de la COX-2 par le paracétamol sont dépendantes du type cellulaire et/ou des conditions expérimentales. L'hypothèse de l'existence d'une autre COX pourrait expliquer l'affinité du paracétamol pour le système nerveux central. Un variant transcriptionnel de COX-1 a été découvert dans le cortex canin : la COX-3. Le paracétamol s'avère en être un meilleur inhibiteur que vis à vis de la COX-1 et COX-2. Une étude de la COX-3 en 2002 chez l'homme révèle une protéine avec une séquence en acides aminés différente des COX-1 et 2, et sans activité COX. Il est donc fort probable que cette COX-3 ne joue aucun rôle dans la thermogénèse ou la nociception. [43] En 2008, une étude a démontré que la COX-3 ne joue aucun rôle dans les effets antipyrétiques du paracétamol. [44]

Selon des données cliniques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, un traitement par paracétamol ne modifie pas les concentrations en prostaglandines E2 dans le liquide synovial et ne réduit pas l'inflammation. On sait que les COXs doivent être oxydées pour être actives et que les endoperoxydes du milieu peuvent assurer cette oxydation. Il a été montré in vitro que la diminution du taux de peroxydes par la glutathion peroxydase augmente l'inhibition des COXs par le paracétamol. Au contraire, une augmentation des conditions oxydatives dans le milieu diminue son effet inhibiteur. Cela pourrait expliquer la faible activité inhibitrice du paracétamol envers les COXs périphériques car lors de l'inflammation on retrouve un fort taux de peroxydes. [42, 43]

### Implication de la voie sérotoninergique

La première évocation d'un lien entre les voies sérotoninergiques et l'effet antalgique du paracétamol a été faite en 1991. Après lésion des voies

sérotoninergiques bulbo-spinales par la 5,7 dihydroxytryptamine, l'action antalgique du paracétamol a été diminuée. Ce lien sera confirmé en 1996 lors d'une étude montrant que la réduction de la synthèse de sérotonine centrale par administration de la p-chlorophénylalanine diminuait l'effet du paracétamol. En 1997, il a été mis en évidence une augmentation dose dépendante de la concentration tissulaire de sérotonine au niveau du cortex, du striatum, du tronc cérébral, de l'hippocampe et de l'hypothalamus après administration de paracétamol par voie systémique. De plus, une libération de sérotonine est observée sur des neurones dépolarisés issus de coupes de cortex postérieur d'hippocampe traitées au préalable par du paracétamol. [45]

L'ensemble de ces observations appuie l'hypothèse de l'implication du système sérotoninergique dans le mécanisme antalgique du paracétamol. Celui-ci renforcerait le système sérotoninergique central conduisant à une libération de sérotonine au niveau médullaire, mécanisme compatible avec l'absence de fixation du paracétamol sur les récepteurs sérotoninergiques. Plusieurs études ont montré qu'une administration par voie intrathécale d'un antagoniste 5-HT<sub>3</sub>, comme le tropisetron, réduit l'effet antalgique du paracétamol, ainsi que l'activité réflexe des fibres C. [45]

Plus récemment, de nouvelles données ont montré des différences dans les profils pharmacologiques de différents antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. Une étude a montré que le paracétamol n'avait pas d'effet agoniste ou antagoniste direct sur les récepteurs 5-HT<sub>3A</sub>, mais aussi que les autres sétrons sont incapables de réduire l'effet antalgique du paracétamol. De plus, la nature du récepteur en cause semble varier en fonction de la nature du stimulus appliqué, ce qui ne paraît pas étonnant puisque l'on admet aujourd'hui que différentes voies neuronales pourraient être activées en fonction de la stimulation nociceptive. La nature des récepteurs mis en jeu est la même que celle impliquée par la sérotonine elle-même, un argument supplémentaire du renforcement de la voie sérotoninergique bulbospinale par le paracétamol et la mobilisation de sérotonine médullaire. [45]

#### Implication de la voie endocannabinoïde

Une étude menée chez le rat a montré une implication du système endocannabinoïde dans l'antinociception induit par le paracétamol. En effet, l'action antalgique du paracétamol est bloquée par deux antagonistes des récepteurs CB1 à des doses qui empêchent l'activité antalgique d'agonistes cannabinoïdes CB1. Cette découverte pourrait expliquer les longues recherches sur le mécanisme d'action du paracétamol ainsi que les effets comportementaux de cette molécule qui sont

similaires aux effets de la consommation aiguë de cannabis, à savoir euphorie, relaxation, sentiment de tranquillité. [46]

Récemment une nouvelle voie de métabolisation du paracétamol a été découverte. Tout d'abord, elle impliquerait le p-aminophénol, composé formé par la désacétylation du paracétamol lors d'une première biotransformation hépatique. Ce métabolite subirait ensuite une conjugaison dans le cerveau ou le tronc cérébral à l'acide arachidonique, grâce à la Fatty Amino Acid Hydrolase (FAAH) et formerait ainsi le N-arachidonoylaminophenol ou AM404, le (5Z,8Z,11Z,14Z) -N-(4-hydroxyphenyl)icosa-5,8,11,14-tetraenamide. Il a été ensuite montré que cette double voie de métabolisation est indispensable à l'activité antalgique du paracétamol. [47]

L'AM404 possède une faible affinité pour les récepteurs CB1, mais est un excellent inhibiteur de la recapture des endocannabinoïdes. On peut supposer que le paracétamol augmente indirectement l'activité des récepteurs CB1 via l'AM404, soit par activation directe des récepteurs CB1, soit indirectement par l'augmentation des taux locaux d'endocannabinoïdes. Il a été montré par la suite que l'effet antalgique de l'AM404 est inhibé par la délétion ou le blocage pharmacologique des récepteurs TRPV1. De plus, un agoniste des récepteurs TRPV1 n'a aucun effet antalgique si les récepteurs CB1 sont bloqués ou absents, ce qui montre une interaction entre ces deux récepteurs. [48]

Plus récemment, les récepteurs TRPA1 ont été mis en cause dans l'effet hypothermique du paracétamol.

Selon une étude faite sur les canaux calciques voltage dépendants CAV3.2, ils ont été identifiés comme une nouvelle cible moléculaire de l'effet antalgique supraspinal du paracétamol. Cette étude a permis de découvrir un lien entre l'AM404, les récepteurs TRPV1 et les canaux CAV3.2. En effet, l'AM404 est un faible inhibiteur des canaux calciques, mais l'activation des récepteurs TRPV1 induit une forte inhibition de ces mêmes canaux. Cette étude permet également de compléter la séquence d'évènements proposés pour expliquer le mécanisme d'action du paracétamol. Tout d'abord, la métabolisation par le foie en p-aminophénol, puis en AM404 dans le cerveau, induit l'activation des récepteurs TRPV1 qui à leurs tours inhibent les CAV3.2, dont on a montré l'implication dans l'effet antalgique du paracétamol. [49]

D'autres études sont nécessaires pour élucider le lien entre l'inhibition des canaux calciques voltage dépendants CAV3.2 cérébraux et l'activation des voies inhibitrices bulbo-spinales impliqués dans l'effet analgésique du paracétamol. Cette étude a permis de mettre en lumière les canaux supra spinaux CAV3.2 comme un facteur important dans la modulation du signal de douleur. En outre, ils apparaissent comme une nouvelle et prometteuse cible thérapeutique pour le traitement de la douleur.

#### Les nouveaux concepts d'un vieux médicament

Le paracétamol agirait comme une prodrogue. Dans un premier temps, il est désacétylée en p-aminophénol dans le foie, puis est métabolisé en AM404 par la FAAH.

L'AM404 renforce ensuite l'activité des voies sérotoninergiques descendantes et des récepteurs CB1 par l'activation des récepteurs TRPV1. Cela provoque alors la libération de sérotonine au niveau de la moelle épinière, qui va stimuler les récepteurs 5HT<sub>3</sub> et 5HT<sub>4</sub>, empêcher la transmission des stimuli douloureux vers les centres plus élevés, ce qui produira l'antinociception.

Ces nouvelles recherches et le concept d'un mécanisme central du paracétamol donnent tout d'abord de nouveaux concepts antalgiques. Ensuite, elles participent à valider l'intérêt des récepteurs TRPV1 et CB1 centraux comme antalgiques potentiels. Enfin, elles offrent une vision intéressante de l'utilisation de pro-médicaments susceptibles de devenir des antalgiques dans une structure centrale.

Ces études montrent également l'intérêt de ne pas dédaigner les recherches sur les anciennes molécules permettant de découvrir leurs mécanismes d'action et ainsi ouvrir de nouvelles voies de recherche.

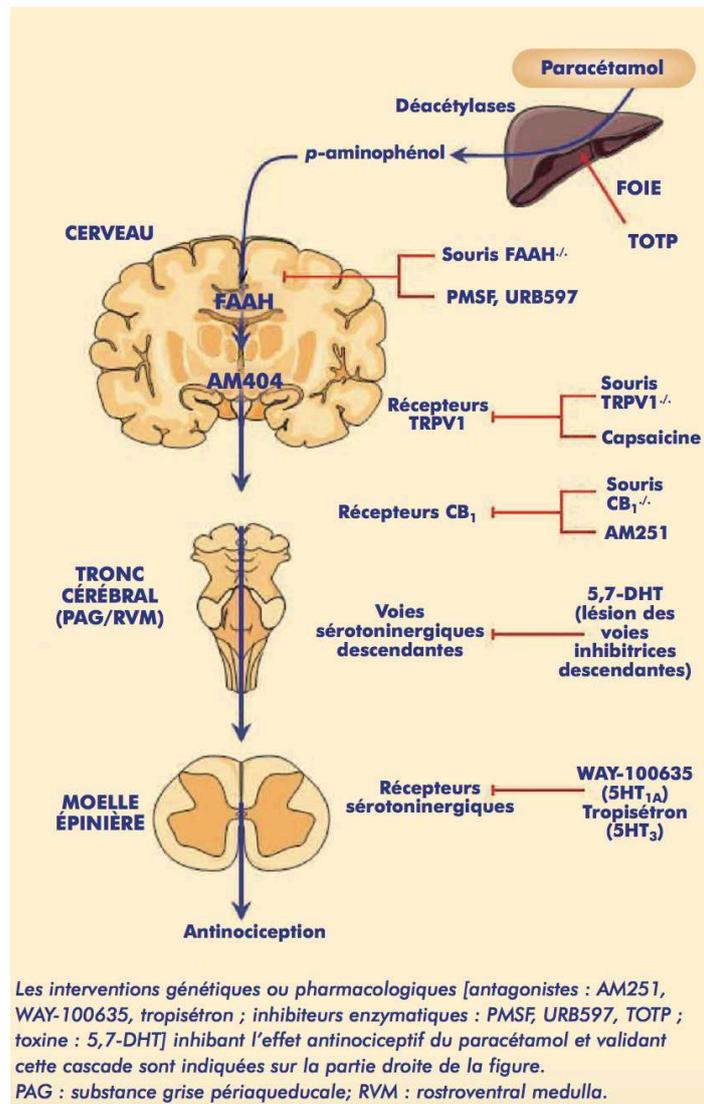


Schéma 16 : Représentation schématique de la cascade d'évènements mise en jeu dans l'effet antinociceptif du paracétamol [50]

### 2.2.3. INDICATIONS ET POSOLOGIES

Le paracétamol est l'antipyrétique et antalgique de premier choix dans bien des pays, et en particulier chez les enfants. Il est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité faible à modérée et/ou des états fébriles dus à des maux de tête, rhume, grippe, infections virales ou bactériennes, des douleurs lombaires, dentaires, musculaires etc... Il s'agit de l'antalgique de choix du traitement des douleurs d'intensité légère à modérée chez des patients présentant un ulcère gastrique, pour les patients sous anticoagulant, ou ceux présentant des problèmes de coagulation. [43, 51]

Cet antalgique est recommandé en première intention dans la prise en charge des douleurs arthrosiques par de nombreuses sociétés savantes américaines et

européennes. Plusieurs études ont montré la même efficacité entre les AINS et le paracétamol sur la réduction des douleurs. De plus, selon une autre étude, l'association de 4g de paracétamol à de faibles doses de Naproxène est aussi efficace que des doses plus importantes de Naproxène. Le paracétamol en association avec un AINS permettrait de réduire les doses d'AINS et de limiter les effets indésirables de ces derniers. [52]

Le paracétamol administré avec la morphine montre un effet antalgique additif et réduit la consommation de morphine dans le cas d'une douleur modérée. Il améliore l'analgésie et augmente la satisfaction globale du patient, même s'il n'entraîne pas systématiquement une diminution des effets indésirables opioïdes. [37]

Chez l'enfant et l'adulte de plus de 15 ans, la dose recommandée est de 500 à 1000mg par prise en voie orale, à renouveler toutes les 4 à 6h. La dose maximale journalière est de 4g, mais chez les sujets âgés ou de faible poids (<60kg) il est préférable de ne pas dépasser 3g par jour. [37]

## 2.2.4. EFFETS INDESIRABLES

Le paracétamol étant une molécule ancienne et très utilisée, nous avons une bonne expérience de ses effets indésirables. Il a été observé de rares cas d'hypersensibilité, comme un choc anaphylactique, œdème de Quincke ou encore urticaire et rash cutané. Lors de l'apparition de ces signes d'hypersensibilité, un arrêt du traitement s'impose. [51]

Il apparaît une augmentation du nombre de réactions d'hypersensibilité au paracétamol malgré le peu de données de prévalence à notre disposition. En effet, le mécanisme d'hypersensibilité est mal connu et pourrait être multiple. De surcroît, la présence d'IgE spécifique au paracétamol peut être confirmée par un « prick test », bien qu'un test négatif n'exclût pas l'hypersensibilité au paracétamol. En effet, un mécanisme induisant des leucotriènes est envisagé. [53]

Aux doses thérapeutiques chez l'adulte sain, on ne retrouve pas de risque d'hépatotoxicité. Celle-ci apparaît généralement lors de surdosages en paracétamol, provoquant une saturation des mécanismes de métabolisation hépatique, augmentant le taux de N-acétyl-para-benzoquinone-imine (NAPQI), métabolite issu de l'oxydation du paracétamol. Celui-ci va alors provoquer par divers mécanismes une nécrose hépatique. [1] Une consultation publique lancée au mois d'août 2018 par l'ANSM vise à sensibiliser les patients et professionnels de santé aux risques d'hépatotoxicité en cas de mésusage du paracétamol.

Bien que la relation entre l'exposition prénatale au paracétamol ou dans les premières années de vie et l'asthme soit suggérée par de nombreux arguments, le mécanisme n'est pas encore élucidé. [54]

## 2.2.5. INTERACTIONS, PRECAUTIONS D'EMPLOI ET CONTRE-INDICATIONS

Une interaction avec la warfarine a été documenté, provoquant une potentialisation de l'activité anticoagulante mais ne serait à l'origine que de rares cas d'hémorragies cliniquement significative. [37]

Lors d'une insuffisance rénale, la demi-vie du paracétamol est augmentée, c'est pourquoi il est recommandé d'espacer les prises de 8h au lieu de 6h. [55]

Il est important de rappeler la posologie du paracétamol à chaque délivrance pour éviter les cas de surdosage involontaire, mais aussi de vérifier l'absence de paracétamol dans une autre spécialité et le cas échéant d'adopter la posologie des spécialités contenant du paracétamol.

Au cours d'une insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, d'alcoolisme chronique, de dénutrition, d'infection par hépatite C ou le VIH, on retrouve une baisse du taux de glutathion, ce qui peut provoquer une cytolyse hépatique de mécanisme toxique même à des doses thérapeutiques la dose maximale recommandée par jour sera alors de 3 grammes. [37]

La seule contre-indication à l'utilisation du paracétamol est l'insuffisance hépatocellulaire sévère. [37]

## 2.3. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS

### 2.3.1. HISTORIQUE [56]

L'histoire des anti-inflammatoires non stéroïdiens commence pendant l'antiquité avec l'utilisation des feuilles et d'écorce de saules par les égyptiens ou encore Hippocrate chez les grecs pour traiter les fièvres et les douleurs. Ce n'est qu'après quelques milliers d'années d'un usage empirique de cette plante que l'on découvrira la salicyline. Ce principe actif semble avoir été mis en évidence entre 1826 et 1829 par plusieurs pharmaciens. En 1874, le docteur Mac Lagan utilisa pour le traitement des rhumatismes articulaires aigus une *Salicaceae* connue pour contenir de la Salicyline. En 1877, le salicylate de sodium est introduit à Paris pour le traitement de la goutte et

des polyarthrites. Ce traitement est resté néanmoins peu apprécié du fait de sa saveur amère très désagréable mais aussi de ses effets indésirables en particulier gastriques.

La première synthèse de l'aspirine fut réalisée par un chimiste français, le pharmacien Charles-Frédéric Gerhardt. Il fit réagir le salicylate de sodium avec de l'acide acétique et considéra que la substance blanche ainsi obtenue était l'anhydride mixte qu'il nomma « acide acéto-salicylique ». En réalité, il venait d'obtenir pour la première fois l'acide acétylsalicylique sans toutefois l'identifier. Le succès de l'acide salicylique poussera les laboratoires Bayer, fondés en 1863 par le chimiste Friedrich Bayer, à chercher un dérivé moins toxique. Cette tâche fut confiée au Docteur Arthur Eichengrün qui engagea une dizaine de chimistes dont le jeune pharmacien Felix Hoffman. L'histoire voudrait que le père de ce jeune chimiste prenait de l'acide salicylique depuis de nombreuses années pour traiter son arthrose, mais ayant des effets indésirables gastriques, il ne pouvait plus en prendre. C'est en recherchant dans la littérature scientifique que Hoffman réussit à former l'acide acétylsalicylique.

Bien que la molécule fût refusée pour cause d'une possible toxicité cardiaque, Hoffman poursuivit ses essais sur l'aspirine à titre privé. Il en montra ainsi son efficacité qui fut confirmée plus tard par des essais cliniques.

Le nom d'aspirine fut donné par le pharmacologue Heinrich Dreser : le A pour acétyl, « spir » pour « Spirsäure » qui signifie en allemand acide de spirée, nom botanique de la Reine-des-prés et « in » un suffixe classique dans l'industrie chimique.

## 2.3.2. CLASSIFICATION

Il existe plusieurs systèmes de classification des AINS : le premier se base sur la structure chimique, un second sur le mode d'inhibition et un dernier sur la sélectivité COX-1/COX-2.

### 2.3.2.1. Classification chimique

Les AINS peuvent être classés en famille chimique car un grand nombre de composés présentent des analogies de structures. On distinguera les AINS à fonction acide de ceux à fonction sulfone et les AINS à caractère acide sans fonction sulfone.

AINS à fonction acide	Salicylés		- Acide acétylsalicylique - Acétylsalicylate de lysine
	Anthraniliques		- Acide niflumique - Acide méfénamique
	Arylpropioniques		- Ibuprofène - Kétoprofène - Flurbiprofène - Naproxène
	Arylacétiques	Indolés	- Indométacine - Sulindac
		Non Indolés	- Diclofénac
AINS à fonction sulfone	Phenoxyphényl		- Nimésulide
	Oxicams		- Piroxicam - Méloxicam
	Coxibs		- Célécoxib - Étoricoxib

Tableau 2 : Classification chimique simplifiée des principaux AINS [57]

### 2.3.2.2. Classification selon le mode d'inhibition de l'activité COX

Les AINS peuvent être classés en fonction de leur mode d'inhibition de l'activité cyclooxygénase. On distingue 3 modes d'interactions avec l'enzyme : [57]

Classe I	Inhibition simple compétitive et réversible		- Ibuprofène - Méloxicam
Classe II	Inhibition temps dépendant et réversible par liaison électrostatique et changement conformationnel.	Liaison Forte	- Naproxène
		Liaison Faible	- Indométacine - Acide méclofénamique
Classe III	Inhibition covalente et irréversible		- Aspirine

Tableau 3 : Classification des AINS selon leur mode d'inhibition enzymatique [57]

### 2.3.2.3. Classification selon la sélectivité COX

L'affinité des AINS pour la COX-1 ou la COX-2 est déterminée par l'IC<sub>50</sub> qui est la concentration nécessaire de l'AINS inhibant 50% de l'activité enzymatique. Ensuite, on calcule le ratio IC<sub>50</sub> COX-1/IC<sub>50</sub> COX-2, ce qui permet de donner la sélectivité.

C'est pourquoi on peut regrouper les AINS dans 4 groupes en fonction de leur ratio. Un AINS ayant un ratio inférieur à 0,5 est un inhibiteur sélectif de COX-1. Si le ratio est compris entre 0,5 et 3, on parlera d'inhibiteurs non sélectifs de COX. Ensuite, pour un ratio compris entre 10 et 20, on parlera d'inhibiteurs préférentiels de COX-2. Et enfin, si le ratio est supérieur à 50, on est en présence d'inhibiteurs sélectifs COX-2. [57, 58]

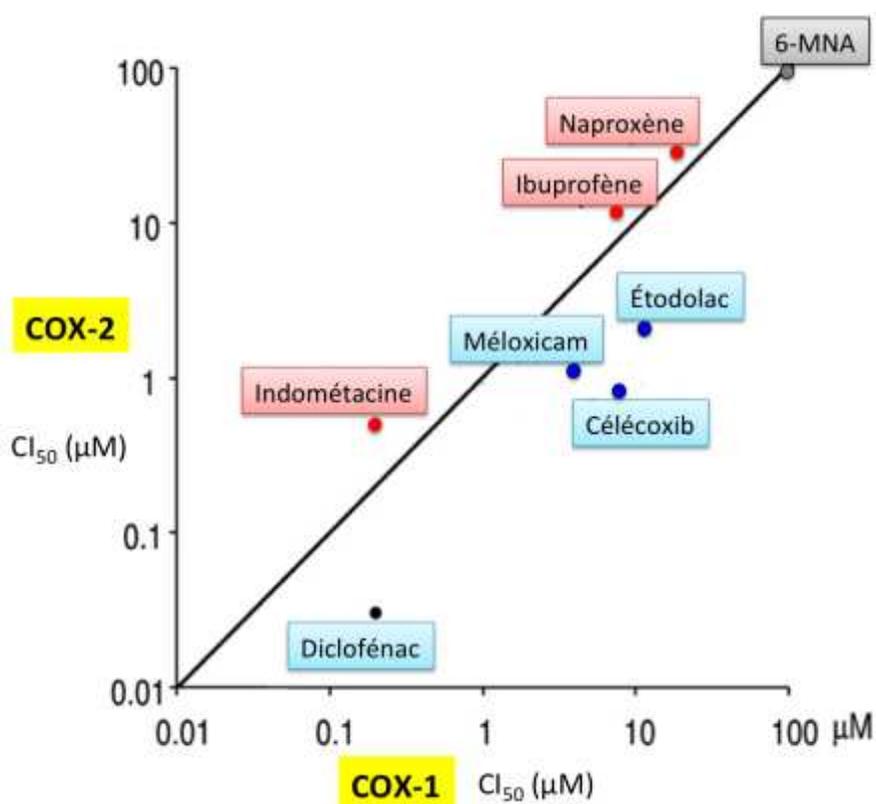


Schéma 17 : Courbe de sélectivité des AINS [6]

### 2.3.3. MECANISME D'ACTION

En 1971, Vane a montré que l'effet anti-inflammatoire des AINS se trouve dans leur capacité à inhiber l'activité d'une enzyme : la cyclooxygénase, ce qui a pour conséquence de diminuer la synthèse des prostaglandines pro inflammatoires. La cyclooxygénase va catalyser la première réaction de la synthèse des prostaglandines en transformant l'acide arachidonique en prostaglandine H2.

Au début des années 1990, deux groupes de chercheurs ont mis en évidence deux isoformes de COX. La COX-1 est exprimée dans la majorité des tissus et joue un rôle dans les réponses physiologiques des cellules. La COX-2 est une enzyme qui va être exprimée dans les cellules impliquées dans l'inflammation et va être responsable de la synthèse des prostanoïdes impliqués dans les processus pathologiques de l'inflammation. [59]

Le site catalytique de cette famille enzymatique ressemble à un long tunnel terminé par un cul-de-sac élargi. Les AINS bloquent l'entrée du site actif des COX en se liant de manière réversible à un résidu arginine en position 120 via leur groupement carboxyle. [59]

Les AINS possèdent également des propriétés anti-inflammatoires non directement liées à l'inhibition des COX. Ces effets impliquent le plus souvent l'inhibition de facteurs de croissance tels que le NF-κB. Il a aussi été suggéré que la stimulation des récepteurs activée par les proliférateurs de peroxyosomes (PPARs) puisse jouer un rôle dans le mécanisme d'action des AINS. Les PPARs font partie de la famille des récepteurs nucléaires et peuvent être activés par des composés pharmacologiques comme les fibrates. L'influence des PPARs sur l'expression des gènes peut se faire directement par liaison avec leurs sites promoteurs et par modulation transcriptionnelle des gènes cibles ou par action indirecte sur d'autres voies de facteurs transcriptionnels, ce qui conduit dans la plupart des cas à une inhibition de la transcription. [58]

Plusieurs études se sont intéressées à la relation entre les AINS et la voie endocannabinoïde. En 1997, une première équipe a mis en évidence un blocage du métabolisme de l'anandamide par l'ibuprofène, un agoniste endogène des récepteurs CB1. Une étude complémentaire a montré que la plupart des AINS inhibe la FAAH à l'exception des dérivés salicylés. En 2002, une autre étude a déterminé que l'effet

antalgique de l'indométacine est inhibé chez les souris déficientes en récepteurs CB1 ou par les antagonistes CB1 comme l'AM-251. Cette étude montre donc l'implication du système endocannabinoïde dans les effets anti-nociceptifs. En 2003, une troisième équipe est venue confirmer ces résultats sur le Flurbiprofène. Ces différentes études apportent des preuves sur l'action au niveau spinale des AINS. Ils agiraient par trois mécanismes : premièrement en augmentant les taux d'acide arachidonique qui pourrait être utilisé pour la synthèse d'endocannabinoïdes, ensuite par diminution de la production de NO, puis en diminuant l'activation des transporteurs d'endocannabinoïdes et par conséquent leur recapture et enfin par inhibition de la FAAH. L'importance de la voie endocannabinoïde dans le mécanisme d'action des AINS reste encore assez floue et demande d'autres investigations. [123]

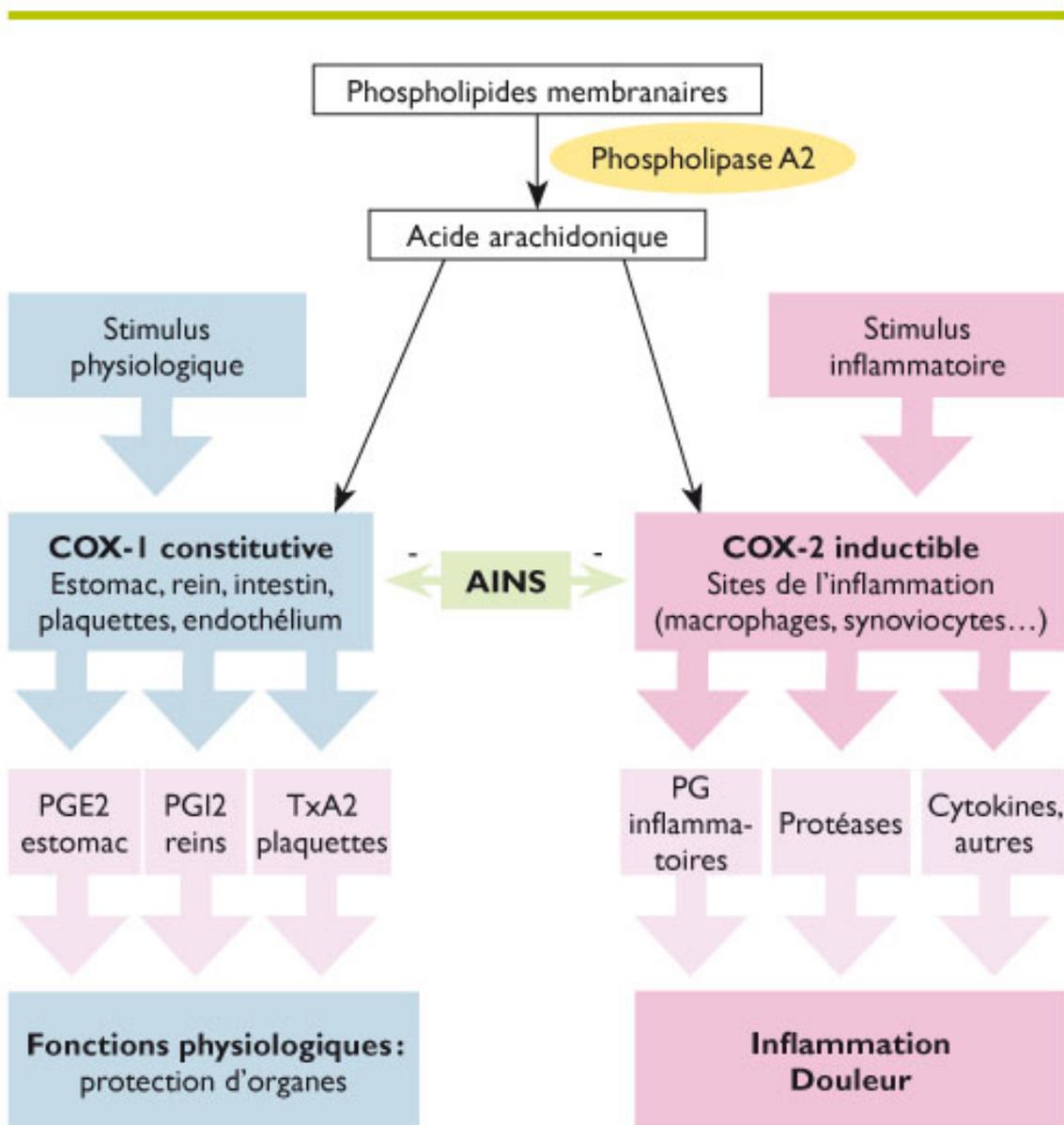


Schéma 18 : mécanisme d'action des AINS [60]

## 2.3.4. INDICATIONS

Les AINS sont des antalgiques anti-inflammatoires et antipyrétiques ce qui leur donne un grand nombre d'indications, même si toutes les molécules n'auront pas les mêmes indications.

La première indication des AINS est le traitement des douleurs faibles à modérées. Ils peuvent être associés à d'autres antalgiques comme des opioïdes pour des douleurs plus sévères. En utilisation post-opératoire, l'association des AINS aux morphiniques permet d'en réduire la dose de 30 à 50% et de diminuer les effets indésirables de type vomissement des opioïdes. [1, 37]

Certaines molécules comme l'ibuprofène ou le kétoprofène peuvent être utilisées dans les crises de migraine avec ou sans aura.

De par leurs effets anti-inflammatoires, on les préconise dans le traitement des arthrites et rhumatismes inflammatoires mais également en traitement de courte durée des poussées aiguës de rhumatismes abarticulaires (lombalgies, tendinites, épaules douloureuses, bursites). [10]

Les anti-inflammatoires permettent de traiter les dysménorrhées chez la femme adulte et l'adolescente de plus de 15 ans.

On peut aussi noter l'utilisation des AINS pour traiter les fièvres, les coliques néphrétiques, la goutte ou encore les douleurs osseuses métastatiques. [10]

Enfin l'aspirine est aussi utilisée comme antiagrégant plaquettaire à faible dose.

### 2.3.5. POSOLOGIES

DCI	Dose/prise (mg)	Nb prise/j	Poso recommandé (mg)
Ibuprofène	200 - 400	3 - 4	1200 – 2400 (max)
Kétoprofène	50 - 100	2 – 3	150 – 300
Diclofénac	75 – 100 - 150	2 – 3	75 – 150
Piroxicam	20	2	20 – 40
Naproxène	250 – 500 - 750	1 – 2	1000

Tableau 4 : Posologie des principaux AINS en officine [51]

### 2.3.6. EFFETS INDESIRABLES

De par la grande expression de COX-1 à l'état physiologique, le traitement par AINS entraîne des effets secondaires assez importants.

#### 2.3.6.1. Les troubles gastro-intestinaux

Les effets indésirables majeurs sont les troubles gastro-intestinaux avec un risque accru de saignement et/ou d'ulcération. L'inhibition de la COX-1 diminue la synthèse des prostaglandines E2 (PGE2) et I2 (PGI2), ce qui va réduire l'apport sanguin de la muqueuse et la sécrétion de bicarbonates. La muqueuse gastro-intestinale est donc plus vulnérable à l'effet des acides gastriques.

Parmi ces effets indésirables gastro-intestinaux, on retrouve les effets gastro-duodénaux. Ils peuvent être regroupés en trois catégories : les troubles dyspeptiques, les lésions endoscopiques (érosions, ulcères) et les complications digestives graves (hémorragies, perforations et sténoses). De plus, on considère le grand âge comme un facteur favorisant la survenue des accidents gastro-duodénaux. [6] Il a été montré par des études une absence de corrélation entre la symptomatologie des manifestations digestives et l'existence de lésions endoscopiques. En outre, les sujets

âgés peuvent développer des ulcères et des complications digestives graves sans symptôme d'alerte de troubles digestifs ou dyspeptiques. Selon une méta-analyse, la prise d'AINS multiplierait globalement le risque moyen d'ulcères, d'hémorragies ou de perforations digestives par 2,7. Ce risque est multiplié par 4,8 chez les personnes ayant des antécédents de complications gastro-duodénales sévères. Une seconde méta-analyse a montré que le risque relatif de perforation ou d'hémorragie gastro-intestinale sous AINS classiques était de 3,8 avant 65 ans, de 3,9 entre 65 et 74 ans, de 4,5 entre 75 et 84 ans et de 4,8 au-delà. [61]

Les complications digestives intestinales seraient dues à une modification de la perméabilité intestinale et seraient responsables d'une entéropathie infra-clinique. L'augmentation de la perméabilité intestinale serait corrélée à une augmentation de l'inflammation intestinale. Cette inflammation peut être responsable d'une exsudation protéique, d'un saignement chronique digestif modéré et continu, témoin de l'existence d'ulcérations dans l'intestin grêle et/ou le colon, expliquant l'anémie ferriprive fréquente chez ces malades et souvent inexplicée par les explorations endoscopiques classiques. Il est donc important d'avoir une vigilance accrue chez les patients âgés.

#### 2.3.6.2. Les troubles cardio-vasculaires

Les AINS ont des effets potentiels sur la pression artérielle. Une méta-analyse montre une élévation de 5 mm Hg de la pression artérielle, en particulier chez les sujets hypertendus. De plus, une étude chez le sujet âgé montre que les utilisateurs récents d'AINS ont une augmentation du risque d'initiation d'un traitement anti-hypertenseur de 1,7. Il a également été montré dans cette étude une diminution de l'efficacité des anti-hypertenseurs, et en particulier des  $\beta$ -bloquants suite à la prise des AINS. Puis, il a été constaté une augmentation moyenne de la pression artérielle de l'ordre de 6,2mm Hg chez les patients traités par  $\beta$ -bloquants. [62]

En 2013, il a été montré une augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque des patients sous AINS (diclofénac, ibuprofène et naproxène) et Coxibs. Une étude de 2016 a constaté que ce surrisque d'hospitalisation est augmenté lorsque la prise d'AINS est récente. [63]

Le diclofénac augmente le risque d'un évènement cardio-vasculaire majeur, tel que fibrillation ou flutter atriaux, accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, insuffisance cardiaque ou infarctus du myocarde, de 50% dans les 30 jours suivant l'initiation du traitement et cela même pour de faibles doses. [64]

### 2.3.6.3. Les troubles rénaux

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines  $E_2$  et  $I_2$ , qui interviennent sur la régulation du flux sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire, va principalement provoquer une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle. Celle-ci se manifeste par une rétention hydrosodée souvent asymptomatique, mais parfois associée à des œdèmes des membres inférieurs et une prise de poids. [37]

L'étude de Murray et al. a mis en évidence une absence de modification de la filtration glomérulaire chez les patients ayant une fonction rénale préservée. Elle montre aussi que la diminution de la filtration glomérulaire n'a lieu qu'avec des AINS de longue durée d'action (tel que le piroxicam) mais pas avec les AINS de courte durée d'action comme l'ibuprofène. Dans leur étude, Stürmer et al. montrent que la prévalence des insuffisances rénales augmente avec trois facteurs : l'utilisation de produits de demi-vie longue ou intermédiaire, c'est-à-dire plus de quatre heures, la coprescription de diurétiques ou d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et enfin le caractère régulier et quotidien de cette utilisation.[65]

### 2.3.6.4. Les troubles hépatiques

Les AINS sont responsables de 10% des hépatotoxicités induites par les médicaments. Ce qui est important à prendre en compte au vu de la large prescription des AINS chez le sujet âgé. De plus, le lumiracoxib, un inhibiteur sélectif de COX-2 n'a jamais été autorisé aux États-Unis et a été retiré du marché européen en 2007 en raison de sa toxicité hépatique potentielle. [66]

### 2.3.6.5. Les troubles cutanés

Ce sont les deuxièmes effets indésirables retrouvés avec les AINS. Ceux-ci sont le plus souvent bénins de type éruption prurigineuse et urticaire. Cependant, exceptionnellement, il peut y avoir des éruptions bulleuses voire, dans les cas très graves, un syndrome de Lyell ou de Stevens Johnson. [10]

#### 2.3.6.6. Les troubles immunologiques

Chez les enfants et les adolescents de moins de 15 ans, on retrouve de rares cas de syndrome de Reye. Il se voit le plus souvent au cours d'un syndrome fébrile, notamment d'origine virale (grippe, varicelle).

### 2.3.7. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'association de deux AINS est contre-indiquée et peut conduire à une majoration des effets indésirables.

La diminution de la clairance rénale par les AINS du méthotrexate ou du lithium par diminution de la filtration glomérulaire expose à des risques toxiques, ce qui va contre-indiquer leurs associations.

La coprescription des AINS et des anticoagulants oraux est déconseillée car il existe une majoration du risque hémorragique. Néanmoins, la coprescription avec de l'aspirine à des doses antiagrégantes plaquettaires est une précaution d'emploi nécessitant une surveillance renforcée.

L'association des AINS avec les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 peut favoriser une insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. De plus, on retrouve une diminution de l'effet antihypertenseur. [67]

### 2.3.8. CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Chez les personnes âgées et en particulier les patients traités par diurétiques, IEC ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) il est nécessaire de surveiller la fonction rénale. [51]

L'instauration d'un traitement par AINS se fera avec prudence chez les patients asthmatiques ou ayants des antécédents ulcéreux ou de saignements digestifs. [51]

La prescription des AINS est contre-indiquée en cas d'ulcère, de saignement gastro-intestinal, en cas d'antécédent de saignement ou de perforation survenue au cours d'un traitement par AINS.

L'utilisation d'anti-inflammatoire est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou rénale et de l'hypertension sévère.

Chez la femme enceinte, l'utilisation des AINS est contre-indiquée à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse. Elle est peu recommandée avant en raison du risque de fermeture du canal artériel, d'atteinte fonctionnelle rénale fœtale ou néonatale, d'hémorragie fœtale ou post-partum. La classe des Coxibs est, quant à elle, contre-indiquée pendant toute la grossesse et si la découverte de la grossesse se fait pendant un traitement par Coxibs celui-ci devra être immédiatement arrêté. [1, 37]

## 2.3.9. LE CAS DE L'ASPIRINE

### 2.3.9.1. Mécanisme d'action

Contrairement aux autres AINS, l'aspirine est un inhibiteur irréversible des COXs. L'acide acétylsalicylique ne va pas avoir le même site d'acétylation en fonction de l'isoforme. Elle va acétyler le groupement hydroxyle de la sérine 530 dans le site catalytique COX-1. Cette acétylation va bloquer l'accès à l'acide arachidonique au site catalytique. L'aspirine inhibe par un mécanisme similaire la COX-2, en acétylant la sérine 516. Cette inhibition de la COX-2 est moins efficace car le canal d'accès au site catalytique est plus large et plus flexible que celui de la COX-1.

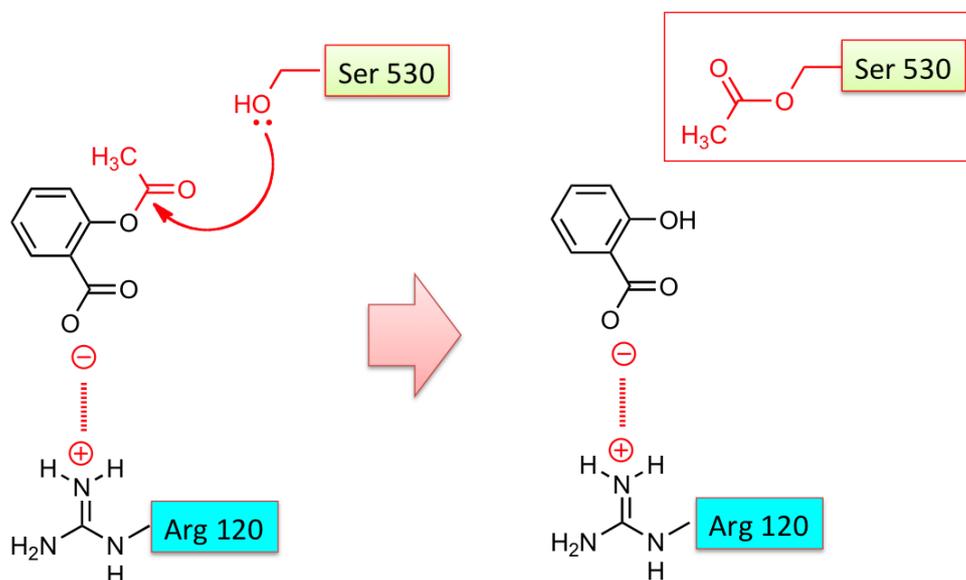


Schéma 19 : Mécanisme d'action de l'aspirine [68]

La COX-1 est responsable de la synthèse de Thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) qui a un effet pro agrégant plaquettaire. L'affinité de l'aspirine pour la COX-1 étant 150 à 200 fois plus forte que pour la COX-2, elle inhibe de façon sélective et durable la COX-1. Les plaquettes n'ayant plus de noyau, elles ne peuvent plus régénérer la COX, donc une faible dose suffit à inhiber la majorité des plaquettes. En effet, leur rencontre se fait au niveau de la circulation portale, avant que l'aspirine ne soit désacétylée par les enzymes hépatocytaires : l'activité de l'aspirine est alors maximale. [59]

Le principal métabolite de l'aspirine, le salicylate produit par désacétylation, n'est pas un inhibiteur des COXs. Néanmoins, il est montré par plusieurs équipes de recherche que le salicylate possède des propriétés anti-inflammatoires identiques à l'aspirine. Plus récemment, une étude a montré une inhibition par le salicylate de sodium d'une kinase, la I $\kappa$ B kinase- $\beta$  ou IKK $\beta$ . Cette kinase phosphoryle une protéine

I $\kappa$ B, qui séquestre le NF- $\kappa$ B dans le cytoplasme. Le salicylate va entrer en compétition avec l'ATP sur son site de liaison, ce qui empêche la libération du NF- $\kappa$ B. Cette inhibition du facteur de transcription NF- $\kappa$ B pourrait inhiber la synthèse de COX-2. [59]

En 1999, il a été montré que l'aspirine et le salicylate de sodium ont la capacité d'inhiber la synthèse des prostanoïdes, en supprimant l'induction des ARNm de COX-2 par l'interleukine 1 (IL1) ou d'autres facteurs. En augmentant les concentrations d'aspirine ou de salicylate de 100 à 1000 fois par rapport aux doses thérapeutiques, les AINS peuvent interagir avec des protéines kinases ou des facteurs du cycle cellulaire. [58]

#### 2.3.9.2. Indications

A faible dose, l'aspirine jusque 300mg, de par son inhibition de la COX-1, est indiquée dans la prévention secondaire des accidents ischémiques myocardiques ou cérébraux.

A plus forte dose, de 1g à 4g par jour, l'aspirine est indiquée dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles et des rhumatismes inflammatoires. [10]

#### 2.3.9.3. Les effets indésirables

Une dose unique d'aspirine va bloquer de manière définitive la production de TXA<sub>2</sub> plaquettaire pour toute la durée de vie plaquettaire, soit 8 à 10 jours. Cette inhibition est irréversible et ne peut être neutralisée par la synthèse de nouvelles COXs puisque la plaquette est dépourvue de capacité de synthèse protéique. Cette inhibition explique les effets rémanents sur l'hémostase après la prise d'aspirine. Il y a donc pour ces patients une augmentation du risque de saignement du nez, des gencives et pouvant aller jusqu'à des ulcères gastro-duodénaux et des hémorragies.

Une étude récente montre que le risque à long terme de saignement gastro duodéal chez la personne âgée prenant de l'aspirine à des doses antiagrégant plaquettaire sans prise d'inhibiteur de pompe à proton (IPP) est plus élevé que chez les sujets plus jeunes. [69]

On retrouve aussi tous les effets indésirables communs aux AINS.

## 2.3.10. LE CAS DES COXIBS

### 2.3.10.1. Mécanisme d'action

La découverte de la COX-2 et de son implication dans les processus inflammatoires a conduit à la recherche d'inhibiteurs sélectifs, pensant apporter les effets thérapeutiques des AINS tout en évitant les effets secondaires qu'on supposait uniquement dus à l'inhibition de la COX-1. La résolution de la structure cristalline des COXs a permis de mettre en évidence une poche secondaire proche du site catalytique. Les inhibiteurs sélectifs de COX-2 ou Coxibs se lient dans cette poche par leur groupement phénylesulfonamide de façon lente, temps dépendant et irréversible. Cette poche secondaire est absente des COX-1 puisque la modification d'un acide aminé en position 523, une isoleucine dans COX-1 et une valine dans COX-2, va occuper tout l'espace dans la COX-1. Cela explique la très faible affinité des Coxibs pour COX-1. [59]

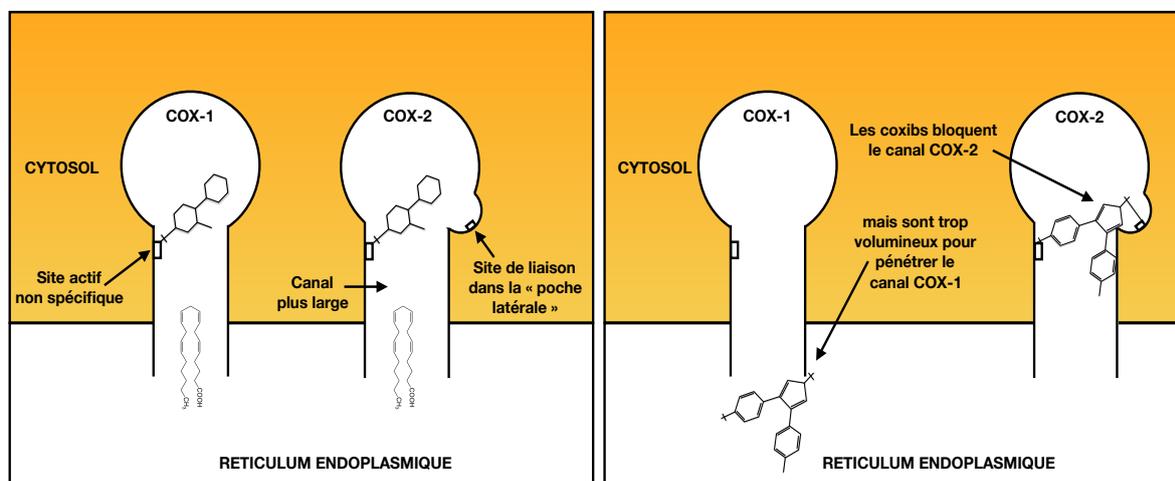


Schéma 20 : Comparaison des mécanismes d'action des AINS par rapport aux Coxibs. [6]

### 2.3.10.2. Les indications

Le célécoxib (Celebrex®) est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. L'étoricoxib (Arcoxia®) n'est indiqué que dans le traitement symptomatique de l'arthrose.

La dose journalière recommandée du Celebrex® est de 200mg par jour à répartir en deux prises, soit une le matin et une le soir, de préférence pendant les repas. La dose maximale journalière est de 400mg.

L'Arcoxia® est quant à lui recommandé en une prise de 30mg par jour, qui peut être augmentée à 60mg lorsque le soulagement des symptômes est insuffisant.

Pour ces deux médicaments, ils doivent être prescrits à la dose minimale efficace et sur la période la plus courte possible. [10]

### 2.3.10.3. Les effets indésirables

Les inhibiteurs de COX-2 ont été développés pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux des AINS.

Des études sur la toxicité gastro-intestinale des Coxibs, notamment les études VIGOR et ADVANTAGE sur le rofécoxib et CLASS et SUCCESS sur le célécoxib, ont montré une efficacité équivalente aux AINS classiques et une diminution des effets indésirables gastro-intestinaux. [6]

En 2003, deux études menées par Layton et al. sur le rofécoxib et le célécoxib ont confirmé le risque thrombotique des Coxibs. Ce risque a été révélé lors des études cliniques des différents Coxibs. Le 30 septembre 2004, le laboratoire Merck Sharp & Dohme annonce le retrait mondial du rofécoxib après avoir interrompu son essai clinique APPROVe. Les résultats avaient mis en évidence, après 18 mois, une augmentation du risque d'événements cardiaques tels que les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. Ce risque résulterait d'un déséquilibre dans la production du TXA<sub>2</sub> (prothrombotique et vasoconstricteur) et du PGI<sub>2</sub>. Lors de l'utilisation d'un inhibiteur sélectif de la COX-2, on favorise la production de TXA<sub>2</sub>, ce qui expliquerait la survenue d'événements cardio-vasculaires indésirables. [70]

#### 2.3.10.4. Contre-indications

Les coxibs sont contre-indiqués chez les personnes présentant des artériopathies périphériques, et/ou des accidents vasculaires cérébraux, mais aussi en cas de cardiomyopathie ischémique. [1, 37]



**Partie 3 :**  
**LA DOULEUR EN OFFICINE**



### 3.1. LA PHARMACIE EN FRANCE

Au 1<sup>er</sup> janvier 2018, l'ordre des pharmaciens recensait plus de 74000 pharmaciens en France, dont plus de 70% exercent en officine. Le maillage territorial est équilibré puisque l'on compte en moyenne 32 pharmacies pour 100 000 habitants. [71]

#### 3.1.1. LOI HPST

La loi HPST (Hôpital, patient, santé et territoire) a axé le métier du pharmacien sur de nouvelles missions de santé publique. Pour permettre une meilleure coordination entre professionnels de santé et une meilleure organisation des soins, la loi HPST définit et inclut la pharmacie d'officine dans les soins de premiers recours. Ils correspondent aux actions de prévention, éducation, dépistage, diagnostic, traitement, surveillance et suivi du patient.

L'article 38 de cette loi permet aux pharmaciens d'officine de prendre part à l'éducation thérapeutique des patients et aux actions d'accompagnements.

Cette loi a permis de légitimer le rôle de professionnel de santé des pharmaciens et de confirmer son rôle clé dans notre système de santé. [72]

#### 3.1.2. PHARMACIENS ET PATIENTS

La seconde édition de l'étude « Avenir Pharmacie », s'intéressant à l'expérience patient en pharmacie, montre tout d'abord que la mission de proximité du pharmacien est largement reconnue. Le pharmacien est même reconnu comme le premier interlocuteur santé du patient. Ensuite, 73% des patients le considèrent comme un professionnel de santé. Enfin, le pharmacien est considéré par 2 patients sur 3 comme le professionnel le plus accessible devant le médecin généraliste.

Il en ressort de cette étude un haut niveau de confiance des patients envers le pharmacien. En effet, la totalité des patients font confiance à leur pharmacien pour les aider à prendre correctement leur traitement. Mais aussi, 88% des patients leur font

confiance pour leur apporter des conseils sur des urgences de santé. Pour donner de bons conseils sur les maladies graves telles que Alzheimer, le cancer, la sclérose en plaque, 94% des patients font confiance aux pharmaciens.

De par sa disponibilité et sa proximité, le pharmacien est le professionnel de santé qui possède une place de choix dans l'exercice de son devoir de santé publique. [73]

## 3.2. ÉDUCATION THERAPEUTIQUE

### 3.2.1. DEFINITION

L'éducation thérapeutique (ETP) est définie par l'OMS (organisation mondiale de la santé) comme « un ensemble d'activités éducatives essentielles à la gestion des pathologies, gérées par des soignants formés de façon appropriée dans le domaine de l'éducation, conçues pour aider un patient à gérer son traitement et prévenir les complications évitables, tout en maintenant ou en améliorant sa qualité de vie ».

La HAS (haute autorité de santé) établit, à partir de cette définition de l'OMS, que l'ETP permet « l'acquisition et le maintien de compétences d'autosoins » mais aussi « la mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation ». Elle est un processus qui fait partie intégrante dans la prise en charge du patient. En outre, elle doit être proposée à tous patients ayant une maladie chronique, mais s'ils le souhaitent l'ETP peut être proposée aux proches du patient.

Pour une prise en charge globale du patient, il est important et nécessaire qu'il y ait une bonne coordination entre les différents professionnels de santé, mais aussi une écoute attentive des besoins et des attentes du patient. La HAS propose un guide pour l'organisation de l'ETP en 4 étapes. [74]

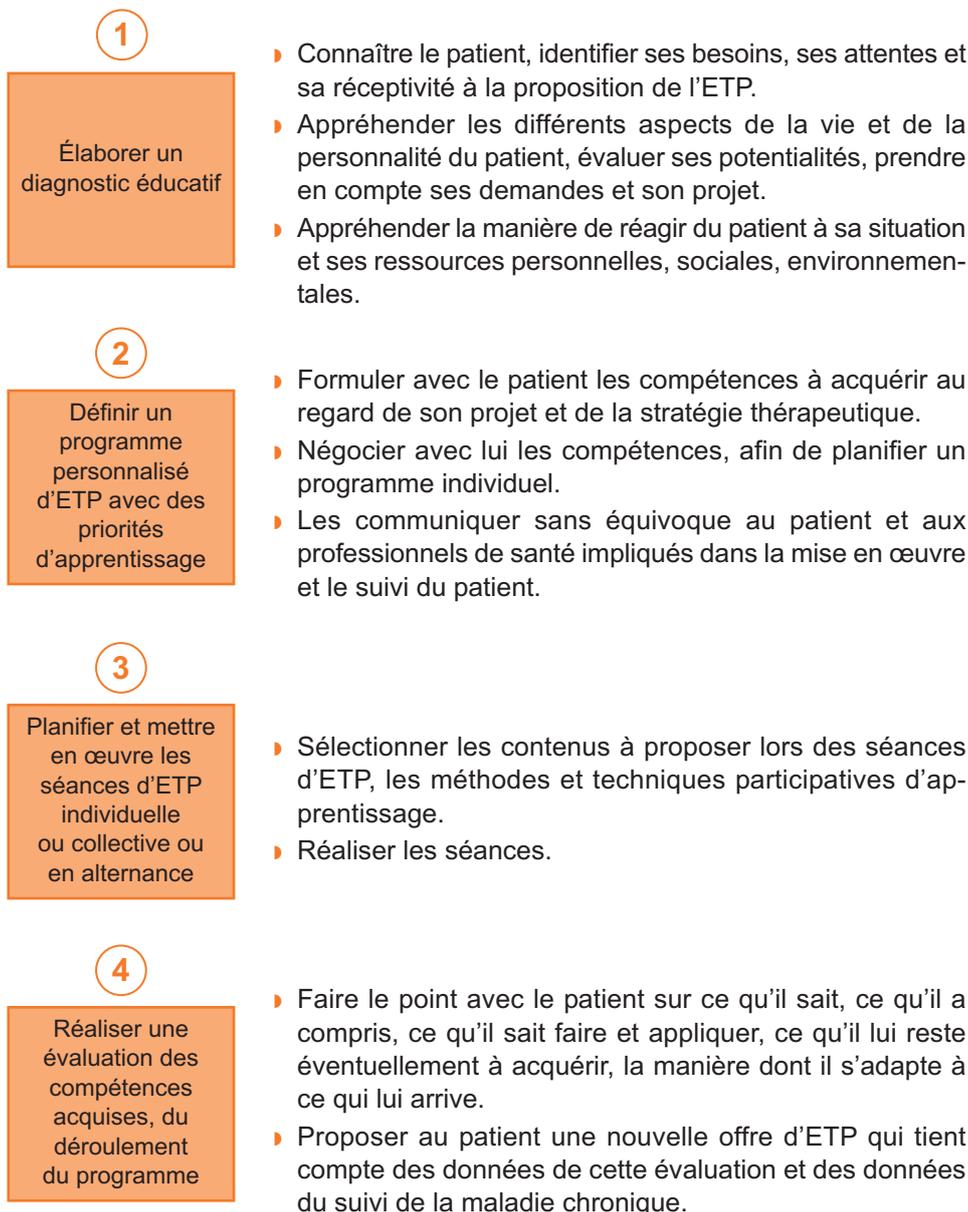


Schéma 21 : Recommandation de l'HAS pour la réalisation d'un ETP [74]

### 3.2.2. PHARMACIEN ET EDUCATION THERAPEUTIQUE

Pour devenir acteur d'ETP, il faut justifier d'au moins 40 heures de formation théorique ou pratique. Le pharmacien peut se faire aider par différents partenaires, tels que le Cespharm, l'ARS (agence régionale de santé), l'URPS (union régionale des professionnels de santé) ou les associations de patients pour devenir un acteur de l'ETP.

Le rôle du pharmacien dans l'ETP est multiple : il peut tout d'abord aider à sensibiliser ou informer, mais aussi promouvoir le dépistage et la prévention. Ensuite,

il aide à la compréhension de la maladie et des traitements. De plus, le pharmacien promeut le bon usage des médicaments, mais aussi apprend et renforce les techniques particulières d'utilisation de certains produits tels que les collyres. Enfin, celui-ci aide à l'apprentissage de l'autosurveillance, soutient et accompagne le patient. [75]

L'ETP fait partie intégrante des nouvelles missions du pharmacien qui lui ont été apportées par la loi HPST. Cependant, le pharmacien doit s'imposer auprès des autres professionnels de santé pour apporter son expertise et ses connaissances dans l'intérêt du patient.

### 3.2.3. LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES

Il a été défini l'entretien pharmaceutique en partant du principe que « le bon usage du médicament est favorisé par la précision et la pertinence des informations et des recommandations qui sont dispensées aux malades ». Donc, la finalité de l'accompagnement du patient est « de garantir les meilleures conditions d'initiation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement ».

L'assurance maladie définit les entretiens pharmaceutiques comme l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient. Ils permettent de renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention auprès des patients, de valoriser l'expertise du pharmacien sur les médicaments ou encore de rechercher l'adhésion thérapeutique du patient.

Ces entretiens doivent se faire avec le consentement du patient et se dérouler dans un espace isolé permettant un bon dialogue entre patient et pharmacien en toute confidentialité. [76]

Aujourd'hui, seulement deux thèmes, les anti-vitamines K et l'asthme, sont proposés par l'assurance maladie. Cependant, nous pourrions proposer sur la base de ces deux modèles un entretien pharmaceutique sur le thème des douleurs chroniques, en particulier chez les plus de 65 ans, population la plus largement impactée par les douleurs.

### 3.3. LES CONSEILS AU COMPTOIR

#### 3.3.1. LA IATROGENIE

La iatrogénie se définit par un trouble ou une maladie provoquée par un acte médical ou par les médicaments, même en l'absence d'erreur médicale. Avec l'âge, le risque iatrogène devient plus élevé du fait des polyopathologies et polymorbidités fréquentes chez le sujet âgé. De plus, la prescription conjointe par plusieurs acteurs de santé ainsi que l'automédication contribuent à augmenter ce risque iatrogène.

Selon l'INSEE, les plus de 65 ans représentaient plus de 18% de la population générale et consommaient plus de 39% des médicaments prescrits en ville en 2001. Les projections pour 2050 de l'INSEE estiment qu'un individu sur trois sera âgé de plus de 60 ans. De plus, les effets indésirables médicamenteux sont en moyenne deux fois plus fréquents après 65 ans et ils conduisent dans 10 à 20% des cas à une hospitalisation. Il y aura donc une augmentation des hospitalisations dues à la iatrogénie médicamenteuse. [77]

La iatrogénie peut être liée au prescripteur et dans ce cas, elle est de trois types : tout d'abord, elle peut être due à une prescription inadaptée (ou une efficacité de la molécule est non démontrée ou à un rapport bénéfice-risque douteux) ; ensuite, la sur-prescription (qui correspond à l'administration de traitements non justifiés) ; enfin, la sous-prescription (moins connue et qui est en rapport avec l'absence de prescription nécessaire). [77]

Il existe d'autres facteurs de risques que l'on pourrait qualifier d'évitables et qui sont représentés par l'automédication, la polymédication et l'inobservance. Selon une étude réalisée par Open Health Company et publiée en septembre 2017 par l'association 60 Millions de consommateurs, 20% des plus de 65 ans prendraient plus de sept médicaments différents par jour. La mauvaise observance est variable selon les études et varie entre 37 et 94% selon les pathologies. Elle doit être suspectée devant toutes ordonnances complexes ou multiples, tous troubles cognitifs ou en cas d'isolement social. [78]

Lors d'une étude visant à évaluer la connaissance, l'usage et le risque de surdosage du paracétamol, il a été observé que seulement 17,9% des patients interrogés avaient une bonne connaissance des risques du paracétamol. De plus, les

sujets avec une mauvaise connaissance appartenaient le plus souvent à la classe des plus de 55 ans. 13,8 % des patients connaissaient le risque hépatique et plus d'un tiers des patients n'associaient pas le risque de surdosage à des conséquences graves et irréversibles sur l'état de santé, ni que l'alcool augmentait la toxicité du paracétamol. Moins de la moitié des patients interrogés respectaient le délai de 6h entre chaque prise et un peu plus de la moitié savait qu'en cas de faible poids il est nécessaire de diminuer les doses journalières de paracétamol. Plus de 80% des patients ayant une mauvaise connaissance du paracétamol souhaitaient pouvoir en acheter en grande surface et 46,7% de ces patients pensaient qu'un surdosage ne pouvait pas avoir de conséquences graves et irréversibles sur l'état de santé. Cependant, 76% des patients ayant connaissance de ce risque ne voulaient pas se procurer de paracétamol hors officine et 18,1% des sujets interrogés ayant une bonne connaissance souhaitaient se procurer du paracétamol en grande surface. Il apparaît donc dans cette étude qu'il est nécessaire d'améliorer les connaissances des personnes les plus à risque de surdosage, dont font partie les plus de 55 ans, afin de limiter ce risque. De plus il apparaît que les patients ayant une meilleure connaissance des risques du paracétamol souhaite moins s'en procurer hors de l'officine. [124]

De nombreuses études s'intéressent à la toxicité du paracétamol à des doses thérapeutiques en prise chronique. Les résultats de ces différentes études sont parfois contradictoires. Cependant, il existe un consensus pour certains facteurs de risque tels que la malnutrition, le jeûne, la consommation régulière de paracétamol ou la consommation chronique d'alcool favorisant une hépatotoxicité à dose thérapeutique. Le paracétamol est métabolisé en grande partie par gluco- ou sulfo-conjugaison et en faible partie par le CYT P450 2E1 qui va produire le N-acétyl p-benzoquinone-imine (NAPQI), conjugué au glutathion pour une élimination urinaire. Ces facteurs de risques vont induire une déplétion du glutathion hépatique nécessaire à la détoxification du NAPQI, qui est le métabolite hépatotoxique. De plus, en cas de consommation chronique d'alcool, il va y avoir une induction des CYTP450 2E1. Une plus grande partie du paracétamol sera donc détoxifiée par cette voie aboutissant au métabolite toxique. [125]

Les risques iatrogéniques sont plus fréquents et plus graves chez les plus de 65 ans sous AINS. Selon certaines estimations, les AINS, de par l'apparition d'hémorragies digestives, seraient responsables de 260 000 hospitalisations et 26 000 décès par an dans le monde. Sous AINS, le risque d'accident digestif grave est augmenté de 1,6 fois avant 65 ans et passe entre 4 et 5 après 65 ans. En cas de

polyopathologies ou de prescriptions associées à d'autres gastrotoxiques, le risque est encore majoré. De plus, chez la moitié des patients de plus de 65 ans, les lésions gastriques sont asymptomatiques, ce qui favorise les fréquentes complications de types perforations et hémorragies. [79]

Du fait de la modification de la fonction rénale liée au vieillissement et des comorbidités fréquentes telles que l'insuffisance cardiaque ou encore l'insuffisance rénale chronique, la néphrotoxicité des anti-inflammatoires est augmentée. Le risque d'insuffisance rénale aiguë est multiplié par 3,5 et par 16 en cas d'interaction médicamenteuse. [79]

Une étude a été réalisée aux États-Unis permettant d'évaluer l'efficacité d'un programme d'éducation par les pharmaciens sur les connaissances des patients concernant les risques rénaux des AINS. 152 patients ont été recrutés pour cette étude dont l'âge moyen était de 54,6 ans. Les sujets inclus dans l'étude recevaient un traitement pour l'hypertension ou le diabète, ce qui les rendait plus à risque de faire une insuffisance rénale aiguë induite par AINS. Le test était basé sur le score obtenu à un questionnaire de 5 questions chacune valant 1 point, permettant de contrôler les connaissances des sujets avant et après l'intervention. La moyenne des scores avant l'éducation était de 3,3 et a significativement augmenté après l'intervention pour atteindre une valeur moyenne de 4,6. Il a été noté par les auteurs que le score moyen des sujets de plus de 65 ans était significativement plus bas (2,9) que celui des sujets plus jeunes avant l'intervention, mais aussi que les personnes n'ayant pas eu 100% au test après l'intervention étaient âgées de plus de 60 ans. Lors de cette étude, 46% des participants déclaraient utiliser régulièrement des AINS. Après l'intervention 67% voulaient limiter l'utilisation des anti-inflammatoires et 72% rapportent même que le programme les encourage à ne pas les utiliser pour le traitement des douleurs. [80]

Une vérification de la prise en compte des risques inhérents aux prescriptions d'AINS par les rhumatologues et les omnipraticiens a été réalisée dans la région des pays de la Loire. Les auteurs ont utilisé les bases de remboursement du régime général de l'assurance maladie et celle de la mutualité sociale agricole de la région des pays de la Loire. La population étudiée a été définie par les rhumatologues et les omnipraticiens ayant prescrit au moins un AINS entre septembre et octobre 2001. Il a été retenu 2992 omnipraticiens et 80 rhumatologues. 13,9% des patients des omnipraticiens (soit 271 731) et 19,5% des patients des rhumatologues (soit 6195) ont eu au moins une prescription d'AINS. Dans 89,9% des cas chez les omnipraticiens, il

s'agissait d'un AINS non sélectif contre 71,3% chez les rhumatologues. Chez les plus de 65 ans, les omnipraticiens associaient des antiulcéreux aux AINS dans 30,5% des cas, alors que les rhumatologues prescrivait cette association dans 33% des cas. Il a été retrouvé une association de deux AINS chez 3049 patients des omnipraticiens, prescriptions émanant de 1352 médecins généralistes (45,2% des omnipraticiens inclus dans l'étude) et chez 26 patients de rhumatologues, prescription émanant de 13 praticiens. L'association AINS – AVK a également été retrouvée chez 699 patients avec des prescriptions émanant de 511 omnipraticiens. L'évaluation de la fonction rénale a été effectuée chez 64,3% des patients des omnipraticiens contre 74,1% de ceux des rhumatologues. Cette étude montre que la protection gastrique restait faible, en particulier chez les omnipraticiens et que le suivi rénal était incomplet chez les plus de 75 ans. En revanche, la coprescription de 2 anti-inflammatoires restait rare. [81]

Une autre étude s'est intéressée au rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients âgés dans une unité de soins de suite. Pendant deux mois, les 386 prescriptions des 80 patients de plus de 60 ans inclus dans l'étude ont été analysées. Le nombre moyen de médicaments par patient était de 12 avec un minimum de 5 et un maximum de 24. Sur le temps de l'étude, les pharmaciens ont fait 212 interventions correspondant à 62 patients (77,5% des patients) et classées en 2 groupes : le premier en indication thérapeutique et le second en intervention pour un bon usage des médicaments. 38,7% des interventions correspondent au 1<sup>er</sup> groupe, c'est-à-dire que les patients nécessitaient un traitement qui n'était pas prescrit. 48,8% de ces interventions ont été la mise en place de laxatifs. De plus, la prophylaxie des ulcères et des thromboses veineuses correspondait respectivement à 9,8% et 6,1% des interventions et la mise en place de traitements analgésiques à 6,1% des interventions. Les autres interventions ont été effectuées pour suggérer de meilleures alternatives thérapeutiques au vue des conditions physiques et biologiques des patients. 14% des interventions concernaient un traitement qui n'avait pas d'indications pour le patient, et 14,1% correspondaient à une différence entre le dossier du patient et la prescription. Dans 11,3% des cas, il était nécessaire d'ajuster la dose de médicaments à la fonction rénale. Il a été identifié 196 fois l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés, mais elles ont été enregistrées une seule fois la première fois que le médicament était utilisé, ce qui correspond à 7,5% des interventions. Au total, 64,3% des interventions ont été acceptées avec un changement de la prescription, 28,5% n'ont pas été acceptées et 7,2% ont été confirmées mais sans modification de la prescription. La surveillance des traitements médicamenteux a permis de diminuer les

erreurs de 78% et d'améliorer la qualité des prescriptions. Cela montre la place importante du pharmacien dans la prise en charge des patients âgés. [82]

En Italie, une unité de pharmacologie de la région d'Emilie-Romagne a évalué l'impact d'une campagne visant à réduire les interactions cliniquement significatives chez des patients âgés polymédicamentés. Une liste d'interactions médicamenteuses a tout d'abord été validée. Ensuite, la base de données médicales des autorités locales de santé de sept grandes villes, couvrant environ 3 183 000 habitants dont 22% sont âgés de plus de 65 ans, a été consultée. Les patients étant exposés à plus de cinq classes médicamenteuses et sur une période de plus de 90 jours sur les 180 ont été identifiés. L'intervention était une campagne d'information envers les prescripteurs, effectuée par des pharmaciens dans les sept villes entre juillet et décembre 2012. Plusieurs périodes ont été définies pour l'étude : deux périodes pré-interventions entre janvier et juin 2011 et entre janvier et juin 2012 et une période post-intervention de janvier à juin 2013. Pour chaque période, il a été calculé la prévalence de chaque interaction médicamenteuse de la liste parmi les patients âgés polymédicamentés. Tout d'abord, une mesure de la variation de la prévalence a été faite entre les périodes de pré-intervention et post-intervention et cette dernière était considérée comme effective quand elle était statistiquement significative. Ensuite, pour prendre en compte les variations indépendantes à l'intervention, les différences relatives entre les deux périodes de pré-test (à savoir 2011 et 2012) ont également été considérées. Ces différences ont été utilisées pour estimer les valeurs prédites des données de 2013 en l'absence d'intervention. Par conséquent, les différences relatives entre les valeurs observées et les valeurs prédites (prévalence 2013 de chaque interaction) représentaient l'impact potentiellement attribuable à l'intervention. Parmi le top 5 des interactions, on en retrouve 4 contenant des AINS : IEC/SARTAN-AINS (16,4%), diurétique-AINS (13,6%), ISRS-AINS/ASA (12,7%) et corticostéroïde-AINS/ASA (9,7%). Pendant les 6 mois d'intervention, 2375 médecins généralistes y ont participé. En comparant les prévalences entre 2012 et 2013, les interactions suivantes ont entraîné une diminution significative : diurétique-AINS (-14,4%), IEC/SARTAN-AINS (-10,6%), IEC/SARTAN + diurétique-AINS (-13,0%) et ISRS-AINS/ASA (-5,9%). La comparaison des deux périodes de pré-test a montré que certaines variations de tendance se produisaient indépendamment de l'intervention. Toutefois, lorsque l'analyse a été réalisée en comparant les données observées et prédites de 2013, une réduction statistiquement significative a été maintenue pour presque toutes les interactions liées aux AINS. [83]

Plus récemment, une étude réalisée en Nouvelle-Zélande s'est intéressée à la sécurisation des prescriptions des omnipraticiens chez des patients vulnérables à risque de survenue d'effets indésirables. Les auteurs se sont focalisés sur l'interaction entre les AINS et les antiagrégants plaquettaires responsables d'un tiers des hospitalisations dues à une iatrogénie médicamenteuse. Deux cabinets de médecins généralistes ont été recrutés avec six praticiens dans le premier et 1 dans le second, regroupant au total 10 444 patients. Il a été sélectionné 870 patients (8,3%) à risque de survenue d'évènements indésirables selon des critères tels que l'âge, une dégradation de la fonction rénale ou un antécédent d'ulcère gastrique. Après un entretien avec les omnipraticiens réalisé par le pharmacien clinicien, sur les 870 patients, 70 (8% des patients vulnérables) ont été identifiés à haut risque de survenue d'effets indésirables. 29 patients ont alors reçu un courrier de leur médecin avec une brochure d'information et une demande pour rediscuter de leur traitement lors du prochain rendez-vous. Les raisons pour lesquelles les médecins n'ont pas envoyé de courrier sont que le traitement a déjà été arrêté ou le patient a changé de médecin ou la fonction rénale s'est améliorée ou que le médecin ne jugeait pas la prescription comme à risque. A 6 mois, il y a eu une réduction significative dans la proportion des prescriptions à risque, baissant de 8 à 5,8%. Les résultats étaient similaires à l'étude The pharmacist-led information technology intervention for medication error (PINCER), qui s'est déroulée au Royaume-Uni et utilisant aussi un pharmacien pour s'entretenir et faire un retour aux médecins généralistes sur leurs prescriptions. [84]

Enfin, il a été montré que l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés, dont font partie certains AINS tels que le diclofénac, le kétoprofène ou encore l'ibuprofène, augmente la mortalité des patients de plus de 65 ans par rapport à des sujets n'en consommant pas. [85]

### 3.3.2. LA DISPENSATION

Lors de la dispensation du paracétamol il est nécessaire de vérifier que le patient ne présente pas de contre-indication, ni de facteurs de risque d'hépatotoxicité dû à la prise de paracétamol tels que la dénutrition, le jeûne, l'alcoolisme chronique ou encore la consommation régulière de paracétamol. Le rappel de la posologie, de l'intervalle de temps entre chaque prise ou encore la diminution de la posologie en cas de facteur de risque d'hépatotoxicité est essentiel pour éviter les intoxications involontaires. De plus, le paracétamol étant présent dans un grand nombre de médicaments en vente libre ou listés, il faut indiquer aux patients la présence du paracétamol afin de vérifier que le patient ne risque pas de surdosage.

Devant toutes prescriptions d'un AINS chez une personne de plus de 65 ans, il est important de vérifier l'absence de contre-indication temporaire ou définitive telle qu'une déshydratation, un ulcère gastro-duodéal ou une allergie. Si possible, il est recommandé de demander aux patients si l'état de la fonction rénale a été évalué récemment. Dû au vieillissement physiologique, on considère que tous les sujets de plus de 65 ans sont en situation d'insuffisance rénale. La prise des AINS peut aggraver cette insuffisance rénale par l'inhibition de la synthèse des PGE2 et PGI2. C'est pourquoi il est primordial de renforcer la surveillance de la fonction rénale et cela d'autant plus en cas d'association d'un AINS avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un diurétique

L'utilisation d'un AINS doit se faire dans le respect des indications de chaque molécule. La durée de traitement doit également être la plus courte possible. Seules les molécules à demi-vie courte devraient être utilisées. La dose minimale efficace doit être recherchée dans toute instauration de traitement par anti-inflammatoires. En effet, la diminution de la masse maigre, de l'eau corporelle et de l'albumine sérique va augmenter la fraction libre et active des AINS. L'utilisation des AINS ne doit se faire que pour la prise en charge de douleurs inflammatoires. Il est préférable d'utiliser le paracétamol pour la prise en charge des douleurs non inflammatoires. Chez le sujet âgé, il est recommandé d'associer un protecteur gastrique afin de réduire les risques de troubles digestifs.

Lors de la délivrance, il est important de rappeler que la prise des AINS doit se faire au cours d'un repas, à heure fixe. Si le patient décale son repas, il est préférable de lui conseiller de sauter la prise de son AINS ou de la décaler. Le fait d'expliquer le

traitement permet une meilleure adhésion du patient à celui-ci et rend possible une meilleure observance. De même, dans le cas des patients polyopathologiques, il est peut-être préférable de regrouper les médicaments par pathologies et de retranscrire les posologies sur les boîtes correspondantes.

Il est important de mettre en garde les patients âgés contre l'utilisation d'anti-inflammatoires en vente libre car cela augmente le risque de troubles digestifs. Il est aussi nécessaire devant toute vente d'anti-inflammatoires en libre accès de vérifier qu'il n'y a pas d'association de deux AINS.

Pendant le traitement, il faut en évaluer l'efficacité par la diminution des signes inflammatoires, le soulagement des douleurs et l'amélioration fonctionnelle. L'évaluation de la douleur peut se faire avec les échelles visuelles et le retentissement fonctionnel par l'augmentation du périmètre de marche. La surveillance du traitement consistera à en vérifier la tolérance en recherchant des signes d'iatrogénie sur le plan digestif tels que des signes d'anémie, de douleurs épigastriques ou un méléna. Sur le plan rénal, on recherchera des signes d'œdèmes des membres inférieurs, une diminution de la diurèse et/ou une prise de poids.

Tous signes de déshydratation ou de confusion lors du traitement doivent faire penser à un effet indésirable potentiel des AINS et doivent impliquer une réévaluation du traitement.

### 3.3.3. LES PLANTES A VISEES ANTALGIQUES

On retrouve certaines recommandations communes à toutes les plantes. Les plantes n'ayant pas d'études chez la femme enceinte ou allaitante et l'enfant, leur utilisation est contre-indiquée dans ces populations. De même que pour tout autre médicament, l'allergie à un des composants constituant de la plante utilisée en contre-indiquera son utilisation.

Peu d'études sur la toxicité des plantes ont été conduites et pour celles effectuées, elles montrent un très bon profil de tolérance avec des doses toxiques très élevées.

### 3.3.3.1. Harpagophytum procumbens ou Harpagophyton [86]

#### Généralités

La partie utilisée est la racine secondaire tubérisée. Elle est utilisée sous forme de poudre de racine, d'extraits liquides hydroalcooliques ou d'extraits secs hydroalcooliques.

L'harpagophyton est traditionnellement utilisé pour traiter les douleurs rhumatismales légères mais aussi les troubles digestifs tels que les ballonnements et les pertes d'appétit.



Schéma 22 : *Harpagophytum procumbens* [87]

Les principaux constituants actifs de la plante sont des iridoïdes qui sont des monoterpènes cycliques, le principal étant l'harpagoside, largement considéré comme le constituant actif.

#### Propriétés pharmacologiques

Il a été mis en évidence chez l'animal une activité analgésique et des propriétés anti-inflammatoires de l'harpagophyton.

En outre, plusieurs essais cliniques ont été effectués pour déterminer l'efficacité de l'harpagophyton sur les douleurs musculo-squelettiques. Il a été montré par

différents auteurs une efficacité équivalente aux AINS avec un meilleur profil de tolérance.

#### Posologies

Dans le traitement des douleurs articulaires mineures, le « Committee on Herbal Medicinal Products » (HMPC) de l'agence européenne du médicament recommande l'utilisation de 4,5g de plante dans 500mL d'eau bouillante répartie en 3 prises. Sous forme de poudre, l'HMPC recommande 435mg de plante à renouveler 3 fois dans la journée, soit un apport journalier de 1,35g.

#### Effets indésirables

Il a été rapporté par « l'European Scientific Cooperative on Phytotherapy » (ESCOP) en 2003 de légers troubles intestinaux de type nausée, diarrhée, vomissement ou douleur abdominale chez des patients sensibles et surtout à doses élevées.

Trois cas de réaction cutanée allergique ont été attribués à l'harpagophyton par l'ESCOP.

#### Contre-indications et précautions d'emploi

En cas d'ulcère gastrique ou duodéal, l'utilisation de l'harpagophyton sera interdite. En effet, l'harpagophyton étant un composé amer, il va stimuler la production d'acide gastrique.

### 3.3.3.2. Filipendula ulmaria (L.) ou Reine des Prés [88]

#### Généralités

Les sommités fleuries séchées sont inscrites à la liste A de la pharmacopée française et à la pharmacopée européenne.

La reine des prés est utilisée dans le traitement des symptômes du rhume, des douleurs articulaires mineures, des maux de tête et des douleurs dentaires.



Schéma 23 : *Filipendula Ulmaria* [89]

Les composés phénoliques sont les principaux constituants de la plante.

On retrouve un grand nombre de salicylates (jusque 70%), surtout sous forme de salicyaldéhyde et de salicylate de méthyle. Ces dérivés seraient en partie responsables de l'activité de la Reine des Près. L'huile essentielle se compose avant tout d'aldéhyde salicylique.

#### Propriétés pharmacologiques

Un extrait aqueux de Reine des Près inhibe la synthèse des prostaglandines et l'agrégation plaquettaire.

On trouve dans la plante de l'acide ascorbique (ou vitamine C), la vitamine la plus abondante, mais aussi de grandes quantités d' $\alpha$ -tocophérol (ou vitamine E) ce qui lui confère un fort pouvoir antioxydant.

L'activité anti-hyperalgésique dose dépendante est confirmée dans un modèle inflammatoire chez le rat par inhibition des COX-1 et 2 par la Reine des Près [90]

### Posologies

L'HMPC recommande chez l'adulte la prise de 2,5 à 6g de plante par jour divisée en 2 à 3 prises sous forme d'infusion. En France, la prise de plante sous forme de poudre est limitée à 300mg en dose unique en 3 à 5 prises journalières. [88]

### Effets Indésirables

De par la présence de salicylates, il peut y avoir un risque de saignement par inhibition de l'agrégation plaquettaire. Toutefois, la présence de salicylates étant très faible et les infusions ne contenant que des traces, les interactions, les effets indésirables et les contre-indications liés aux salicylates peuvent être considérés comme peu probables. [88]

### Contre-indications et précautions d'emploi

En raison de la présence de salicylates, *Filipendula ulmaria* ne doit pas être utilisée en cas d'hypersensibilité aux salicylates.

### Interactions

Les préparations de Reine des Prés pouvant contenir des salicylates, il pourrait y avoir une interaction avec la prise d'autres AINS. [88]

## 3.3.3.3. Salix Alba ou Saule blanc

### Généralités

La drogue définie par la pharmacopée française est constituée de jeunes branches et de feuilles entières ou broyées de différentes espèces de *Salix*. Elle est traditionnellement utilisée pour ses propriétés antalgiques et anti-inflammatoires. [91]



Schéma 24 : Salix Alba [92]

L'écorce de saule contient des acides phénoliques dont les principaux sont des dérivés salicylés tels que la salicine, la salicortine et la salidroside en quantité variable selon les espèces de Salix. La Salicine et la salicortine sont métabolisées par la flore intestinale en saligénine qui est absorbée puis métabolisée par le foie en acide salicylique.

#### Propriétés pharmacologiques

L'extrait aqueux d'écorce de saule inhibe les COX-1 et 2 ainsi que l'expression des gènes des médiateurs de l'inflammation.

Une étude standardisée en double aveugle versus placebo a mis en évidence l'action antalgique d'extrait de Saule chez des patients arthrosiques. L'activité de l'écorce de saule ne serait pas uniquement due à l'acide salicylique mais également à d'autres constituants de l'extrait. [93]

#### Posologies [94]

L'ESCOP recommande la prise de 1 à 3g d'écorce séchée en infusion, trois à quatre fois par jour. La prise unique ou la dose journalière doit contenir entre 120 mg et 240 mg de salicine.

Sous forme de poudre de plante, l'HMPC recommande la prise de 260 à 500mg 3 à 8 fois par jour. Pour les extraits secs, il est recommandé de prendre entre 400 et 680mg en 2 prises.

#### Effets indésirables [94]

Les effets indésirables cités ici ont été rapportés pendant les études cliniques.

Des réactions allergiques, des éruptions cutanées, un prurit, l'urticaire, l'asthme, l'exanthème et des symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie et brûlures d'estomac peuvent survenir. La fréquence de ces effets secondaires n'est pas connue.

#### Contre-indications et précautions d'emploi [94]

L'emploi de cette plante sera contre-indiqué chez les asthmatiques dus à une sensibilité aux salicylates, en cas d'ulcère, au cours du troisième trimestre de grossesse et en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Dû au risque de syndrome de Reynaud, la prise de saule est contre indiquée chez l'enfant et l'adolescent.

La prise concomitante avec des AINS n'est pas recommandée sans un avis médical. De plus, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère et d'anomalie de la coagulation, la prise de saule doit être effectuée sous contrôle médical.

#### Interactions

Il pourrait y avoir une augmentation du risque de saignement chez les patients sous anticoagulants oraux. Cependant, d'autres études n'ont pas mis en évidence cette interaction. [94]

Un cas mortel d'une possible interaction entre paracétamol et saule a été rapporté chez un enfant de 28 mois au Canada, chez lequel l'interaction aurait provoqué une insuffisance hépatique fulminante. [95]

### 3.3.3.4. Ribes Nigrum ou Cassis [96]

#### Généralités

La plante est traditionnellement utilisée pour traiter les douleurs articulaires mineures.

Ses feuilles et son fruit sont inscrits sur la liste A de la pharmacopée française.



Schéma 25 : Ribes Nigrum [97]

Les feuilles de cassis contiennent des tanins condensés, les proanthocyanidines sous forme de polymères ainsi que des prodelphinidines. Ils seraient responsables de l'activité anti-inflammatoire de la plante. On retrouve aussi de l'acide coumarinique ou encore de l'acide ascorbique.

#### Propriétés pharmacologiques [96]

Certains des proanthocyanidines présents dans les feuilles de Cassis ont un effet inhibiteur préférentiel de la COX-2.

Une étude in vivo chez le rat a montré une diminution dose dépendante de l'œdème de la pôte lors d'un test inflammatoire induit. Le mécanisme serait une diminution de la sécrétion de TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$ .

### Posologies [96]

L'ESCOP recommande la prise de 1,5 à 4g de plante sèche par tasse, 3 à 4 fois par jour ou 20 à 50g de plante par litre contenant au minimum 1,5% de flavonoïdes. La prise d'un extrait fluide à raison de 5mL 2 fois par jour avant les repas est possible.

L'HMPC indique quant à elle un usage traditionnel en prise orale sous forme de tisanes contenant 2 à 4 grammes de plantes 3 fois par jour. La consommation des feuilles de cassis sous forme d'extrait sec à 169 mg 3 fois par jour est possible.

### Contre-indications et précautions d'emploi [96]

Le cassis sera contre indiqué chez les patients présentant des pathologies où les apports hydriques sont à restreindre comme l'insuffisance cardiaque ou l'insuffisance rénale.

La prise concomitante d'un traitement diurétique n'est pas recommandée.

### 3.3.3.5. Boswellia Serrata

#### Généralités [98]

La résine des branches ou du tronc de *Boswellia serrata* est inscrite à la pharmacopée européenne. Cette plante est principalement utilisée dans le traitement des maladies chroniques articulaires.



Schéma 26 : *Boswellia Serrata* [99]

Les principaux constituants de la résine de *Boswellia* sont des acides pentacycliques triterpéniques, dont les principaux sont : l'acide 3-acétyl-11-céto- $\beta$ -boswellique (AKBA), l'acide 11-céto- $\beta$ -boswellique (KBA), l'acide  $\alpha$ -boswellique ( $\alpha$ BA), l'acide  $\beta$ -boswellique ( $\beta$ BA), l'acide 3-acétyl- $\alpha$ -boswellique (A $\alpha$ BA) et l'acide 3-acétyl- $\beta$ -boswellique (A $\beta$ BA).

#### Propriétés pharmacologiques

Une étude *in vitro* met en évidence une activité anti-inflammatoire par diminution de la synthèse de PGE2 et l'oxyde nitrique synthase (iNOS) et une diminution de l'expression de la COX-2. [A35] Dans une autre étude, la prise de *Boswellia* augmente la production de glycosaminoglycanes dans les chondrocytes. [100]

Une étude versus glucosamine et celecoxib montre une efficacité équivalente du *Boswellia*, avec une diminution significative de la douleur et une amélioration de la fonction articulaire après 6 mois de traitement. Cependant, un contrôle des transaminases a montré une augmentation de celles-ci. [101]

#### Posologies

Il est recommandé une prise de 250 à 1200 mg d'extrait sec de *Boswellia* par jour répartie en trois prises, pour le traitement des douleurs articulaires chez l'adulte.

### Effets indésirables

Il a été rapporté des douleurs épigastriques, des nausées et des troubles digestifs. [101]

### 3.3.3.6. Curcuma Longa ou Curcumin [102]

#### Généralités

Le rhizome de curcumin réduit et séché est inscrit à la liste A de la pharmacopée française et à la pharmacopée européenne. Il est utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires.



Schéma 27 : Curcuma Longa [103]

Les principaux constituants actifs du curcumin sont des pigments polyphénoliques : les curcuminoïdes. Parmi les plus abondants, on trouve le curcumin ( $\approx 80\%$  des curcuminoïdes), le déméthoxycurcumin ( $\approx 18\%$ ) et le bisdéméthoxycurcumin ( $\approx 2\%$ ).

La biodisponibilité peut être augmentée par la prise concomitante de Pipérine, un actif retrouvé dans le poivre noir. Une prise de 20mg de pipérine avec 2g de curcumine augmente 20 fois sa biodisponibilité. C'est pourquoi dans les gélules en pharmacie on retrouve à chaque fois cette association.

### Propriétés pharmacologiques

Les différentes études in vitro menées sur le rhizome de curcumin ont montré une diminution de l'activité des COX-2, lipoxigénase (LO) et iNOS. Il inhibe aussi la production des cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$ , des interleukines et les protéines chémo-attractives des monocytes. L'inhibition de la COX-2 et iNOS est probablement possible grâce à la suppression de l'activité du facteur nucléaire kappa B (NK- $\kappa$ B) par blocage de la phosphorylation du facteur inhibiteur I-kappa B kinase (IkB). [104]

L'activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle de curcumin et de l'ibuprofène ont été comparées. A faible dosage, elles montrent une efficacité supérieure de l'huile essentielle, ce qui ne se retrouve pas à des doses supérieures à 100 mg/Kg. De plus, elles montrent que l'activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle est due à la diminution de l'expression de la COX-2 et du TNF- $\alpha$  [105]

Une étude multicentrique randomisée en double aveugle a montré une efficacité équivalente du curcumin par rapport à l'ibuprofène sur les critères de douleurs fonctionnelles mais pas pour le critère de raideur. Ils ont mis en évidence une survenue plus importante d'effets indésirables d'inconfort ou de douleurs digestives dans le groupe sous ibuprofène. [106]

### Posologies

L'HMPC recommande la prise de 1,5 à 3g de poudre de drogue par jour. La plante peut aussi être utilisée pour la préparation de tisanes à raison de 0,5 à 1g de plante par préparation et jusqu'à 3 fois par jour. [102]

## 3.3.4. ANTI-ARTHROSIQUE D'ACTION LENTE

On trouve dans cette classe la glucosamine, la chondroïtine sulfate et les insaponifiables d'avocat. Ils peuvent être considérés comme un traitement de fond des douleurs arthrosiques.

### 3.3.4.1. La glucosamine

#### Généralités

La glucosamine est l'un des glucides composant les glycosaminoglycanes, un constituant important du cartilage.

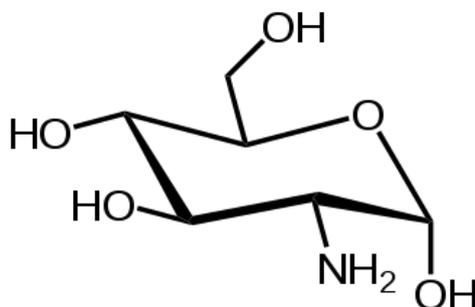


Schéma 28 : Formule chimique de la glucosamine.

En 2012, les autorités de santé européenne, l'European Food Safety Authority (EFSA) et la Commission européenne ont estimé que ces compléments alimentaires ne peuvent pas prétendre à ralentir ou réduire le processus de destruction du cartilage et, conséquemment, réduire le risque d'arthrose ou encore favoriser la mobilité des articulations, la santé des surfaces articulaires et des cartilages.

Les médicaments utilisés sont indiqués pour soulager les symptômes de l'arthrose légère à modérée du genou. Au vue d'un service médical rendu insuffisant, la glucosamine n'est plus agréée aux collectivités locales. [107]

#### Propriétés pharmacologiques

Malgré des études contradictoires et un statut controversé, la majorité des études cliniques ont montré un effet bénéfique de la glucosamine sur le soulagement de la douleur articulaire et l'amélioration de la fonctionnalité chez les personnes souffrant d'arthrose. [108]

#### Effet chondro-protecteur

Il est montré lors d'une étude in vivo un effet protecteur de la glucosamine par diminution du nombre et de la sévérité des lésions. De plus, il montre qu'une association de glucosamine et chondroïtine sulfate stimule la synthèse des glycosaminoglycanes, ce qui est confirmé par une seconde étude. [109]

D'autres études montrent une inhibition des réactions avancées de lipoxydation du collagène de type II, empêchant la perte de la matrice de collagène autour des chondrocytes. [110]

### Effet anti-inflammatoire

La Glucosamine possède un effet anti-inflammatoire sur les chondrocytes humains par diminution de la production de NO induit par IL-1 en inhibant l'oxyde nitrique synthase et l'expression de son ARNm. De plus, elle inhibe l'expression de la COX-2 induite par IL-1 et la synthèse de l'IL-6. [111] Associé à la chondroïtine sulfate, il a été observé une diminution de l'expression des gènes codant pour les médiateurs inflammatoires et les enzymes protéolytiques.

La glucosamine a montré dans un grand nombre d'essais cliniques un effet sur la diminution de la douleur, l'amélioration de la fonction articulaire et la diminution des traitements symptomatiques conventionnels (AINS, paracétamol). Ces résultats ont surtout été observés chez des populations souffrant d'arthrose modérée à sévère. [112]

### Posologie

Une dose de 1500mg par jour a montré dans la majorité des études un effet bénéfique sur les articulations. L'effet clinique est lent, 4 à 8 semaines de délai d'action, retardé et rémanent subsistant 2 mois après l'arrêt du traitement. [107]

### Toxicité

La glucosamine a une faible toxicité aiguë. Un cas d'intoxication chez un enfant de 12 ans avec 28g de glucosamine a été rapporté avec des nausées et des céphalées.

Lors d'un essai clinique, une dose de 30g a été injectée chez des sujets sains jeunes. 1 sujet sur 5 a ressenti des céphalées. [107]

### Effets indésirables

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, on trouve les troubles digestifs avec des nausées et vomissements, douleur abdominale, diarrhée ou constipation. Des maux de tête et une fatigue font aussi partis des effets indésirables fréquemment rapportés. [107]

### Contre-indications et précautions d'emploi

La glucosamine sera contre-indiquée chez toutes personnes présentant une allergie à la substance.

En l'absence d'étude, la prise sera déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante et chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. [107]

### Interactions

Une augmentation de l'effet anticoagulant des coumariniques a été rapportée lors d'un traitement concomitant à la glucosamine. Il est conseillé de renforcer la surveillance chez les patients traités par anticoagulants oraux à base de coumarine. [107]

### 3.3.4.2. La chondroïtine sulfate

#### Généralités

La chondroïtine sulfate est un des constituants majeurs des protéoglycanes qui composent le cartilage.

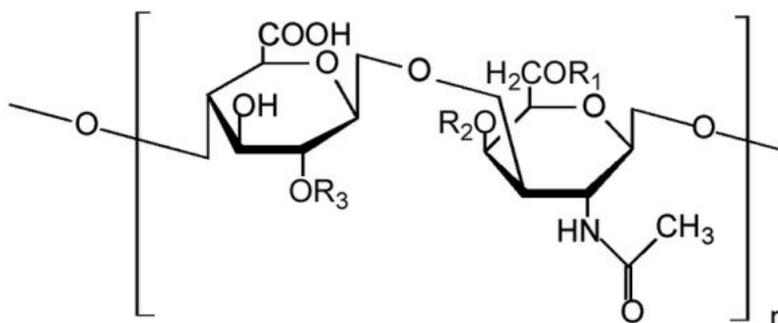


Schéma 29 : Formule chimique de la chondroïtine sulfate

Comme pour la glucosamine, les autorités de santé européenne, l'European Food Safety Authority (EFSA) et la Commission européenne ont estimé que ces compléments alimentaires ne peuvent pas prétendre aider à soutenir la mobilité des articulations, aider à garder les genoux et autres articulations souples et flexibles, être un composant important du métabolisme des articulations ou de la bonne santé des articulations. [113]

Les médicaments à base de chondroïtine sulfate sont indiqués dans le traitement de la douleur et de la gêne fonctionnelle au cours de l'arthrose du genou et

de la hanche. Au vue d'un service médical rendu insuffisant, la glucosamine n'est plus remboursée. [113]

### Propriétés pharmacologiques

Le mécanisme d'action reste mal défini.

In vitro, la chondroïtine sulfate stimule la synthèse des protéoglycanes (glycosaminoglycanes et l'acide hyaluronique) par les chondrocytes en culture, inhibe les enzymes dégradant la matrice et augmenterait la transcription du gène TIMP-3, codant pour un inhibiteur de métalloprotéinase matricielle-3.

De plus, elle réduirait l'inflammation de la synoviale par inhibition de facteurs pro-inflammatoires : phospholipase A2, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, PGE2... [114]

Une méta-analyse sur 3 études de 2 ans montre que la chondroïtine pourrait être un agent remodelant de la matrice cartilagineuse chez des patients atteints d'arthrose du genou. [115]

### Posologie

Les études cliniques chez les patients atteints d'arthrose ont montré une efficacité de la chondroïtine à la dose de 1200mg/j. Ce médicament a une action lente, retardée d'environ 2 mois et son effet peut persister après l'arrêt du traitement. [113]

### Effets indésirables

Des cas d'éruption cutanée avec ou sans prurit ont été rapportés ainsi que des troubles digestifs avec de rares cas de nausée ou vomissement. [113]

### Contre-indications et précautions d'emploi

La chondroïtine sera contre-indiquée chez toutes personnes présentant une allergie à l'un des composants.

En l'absence d'étude, la prise sera déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante et chez les enfants et adolescents de moins de 15 ans.

### 3.3.5. L'AROMATHERAPIE

De récentes études ont montré que certains constituants des huiles essentielles (HE) tels que le menthol, le linalol, le limonène ou encore le myrcène, appartenant à la famille des monoterpènes possèdent des activités analgésiques dans les modèles de la douleur chez l'animal. [116]

#### 3.3.5.1. Mentha Spicata ou menthe verte

La menthe verte est utilisée depuis de nombreux siècles dans les pharmacopées traditionnelles pour ses propriétés antispasmodiques, diurétiques et sédatives. Plus récemment, il a été montré que la menthe verte permettrait de réduire les douleurs chez des femmes ayant eu une césarienne ou encore chez des sujets atteints d'arthrose. [117]

La carvone serait le principal constituant de l'huile essentielle de menthe à avoir une activité analgésique. Son action mettrait en jeu de façon dose dépendante les récepteurs vanilloïdes TRPV1. Un second composé majeur de la plante, le limonène, a montré une activité antinociceptive dans les modèles thermiques et chimiques de la douleur chez la souris. Son mécanisme d'action serait uniquement périphérique par inhibition des canaux cationiques TRPA1. D'autres substances pourraient aussi participer à l'activité analgésique de la plante. [116]

#### 3.3.5.2. Ocimum ou basilic

L'huile essentielle de basilic exotique est utilisée pour traiter les maux de tête, les inflammations et douleurs. Les principaux composés de la plante ayant une activité antalgique seraient le linalol et le géraniol. Son effet anti-douleur impliquerait les récepteurs opioïdes puisque son effet est inhibé par la naloxone.

Une seconde étude a montré que l'eugénol et le myrcène, principaux composés de l'HE de basilic sacré, impliquerait le système opioïde. [118]

### 3.3.5.3. Matricaria recutita ou matricaire

Les fleurs de matricaire sont utilisées pour traiter les troubles digestifs mineurs et les maladies inflammatoires. L'HE contient essentiellement de l' $\alpha$  bisabolol et ses oxydes ainsi que des flavonoïdes tels que l'apigénine.

Les oxydes de l' $\alpha$  bisabolol seraient responsables de l'activité analgésique de la plante par réduction de l'excitabilité neurale et par la diminution de la synthèse des prostaglandines. [118]

### 3.3.5.4. Xylopia Laevigata ou poivre de Guinée

Appelé communément le poivre de Guinée, il est utilisé au Brésil pour le traitement des états inflammatoires et des douleurs. Son huile essentielle se compose de sesquiterpènes qui participeraient à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Il a également été noté une diminution de la synthèse des nitrites, ce qui indiquerait un rôle potentiel en tant qu'agent éliminateur de NO. [118]

### 3.3.5.5. Zingiber officinale ou gingembre

Le gingembre est l'une des épices les plus utilisées et un remède traditionnel en médecine indienne, chinoise et orientale contre la douleur, l'inflammation et les troubles gastro-intestinaux. Les principaux constituants de l'huile essentielle de gingembre sont le zingibérène, un hydrocarbure sesquiterpénique, l'arcurcumène et l' $\alpha$ -sesquiphellandrène.

Il a été montré par plusieurs études que l'activité analgésique de l'huile essentielle est dose-dépendante. Son mécanisme d'action pourrait impliquer une diminution de la synthèse de l'acide arachidonique par inhibition des cyclooxygénases et/ou des lipoxygénases. L'effet antinociceptif de l'huile est inhibé par la naloxone, ce qui indique une action périphérique mais aussi centrale. Il a été avancé par certains auteurs que le gingembre posséderait des principes actifs anti-inflammatoires. L'inhibition de la douleur induite par la capsaïcine montre une inhibition des récepteurs TRPV1.

D'autres huiles essentielles, telles que l'eucalyptus citronné, le citronnier ou encore le berce, ont montré des activités antalgiques. Cependant de nouvelles études

sont nécessaires pour déterminer la tolérance, la toxicité, ainsi que les mécanismes d'action des huiles essentielles. Cela pourrait permettre d'ouvrir de nouvelles voies de recherche dans le traitement de la douleur. [118]

### 3.3.6. LES TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES A VISEE ANTALGIQUE

#### 3.3.6.1. La réadaptation fonctionnelle

La kinésithérapie peut être proposée aux patients afin de diminuer les douleurs chroniques. Par l'utilisation de différentes techniques telles que des exercices thérapeutiques, des thérapies manuelles ou encore de l'exercice physique, elle permet d'entretenir les capacités musculaires et de réduire les douleurs ainsi que les déformations ou les raideurs. Le kinésithérapeute peut aussi apprendre des postures adaptées permettant de limiter les douleurs dans la vie quotidienne des patients douloureux chroniques. [119]

Ensuite, une activité physique régulière, adaptée à l'état général articulaire et cardiovasculaire du patient, aura pour but d'améliorer l'endurance cardio-respiratoire. Elle permettra une diminution des douleurs et ainsi une augmentation de la qualité de vie du patient. Le renforcement musculaire permettra un meilleur soutien des articulations par la restauration d'un tonus musculaire. [120]

Cependant, les traitements kinésithérapiques peuvent induire des douleurs et il peut être judicieux d'adapter le plan de prise des antalgiques pour prévenir ces douleurs.

L'ergothérapie permettra au patient une rééducation et une réadaptation ayant pour but de protéger au maximum les articulations. Cela passera par l'éducation gestuelle qui consiste à éviter les positions et les gestes favorisant les douleurs et à gérer les efforts. L'ergothérapeute peut se déplacer au domicile du patient afin d'aménager son environnement à la maison comme au travail et de modifier son organisation quotidienne.

Enfin, kinésithérapeutes comme ergothérapeutes peuvent mettre en place des orthèses qui permettront de stabiliser ou d'immobiliser une articulation ou un membre

afin de réduire les douleurs au quotidien. Ils peuvent aussi mettre en place une orthèse correctrice qui permettra de réduire une déformation.

### 3.3.6.2. Approche cognitivo-comportementale

Cette approche comportementale peut se faire de façon individuelle ou en groupe.

Ces séances ont pour objectif, en fonction des difficultés exprimées par le patient, d'observer l'impact de la douleur sur les tâches quotidiennes mais aussi sur lui-même et son entourage pour, par la suite, proposer de nouvelles stratégies ou expérimentations. Ceci permettra aux patients d'augmenter sa tolérance à la douleur, de mieux l'accepter et de mener ses tâches plus facilement. [121]

Tout d'abord, il faut informer le patient sur sa maladie et le rassurer sur la représentation de sa douleur et l'aider à éliminer les idées préconçues que le patient peut avoir et qui pourraient favoriser le développement de mauvais comportements. Ensuite, l'ensemble des conseils vise à enrayer le cercle vicieux activité-douleur par la reprise progressive et graduelle d'activités physiques, professionnelles ou de loisirs.

Enfin, les techniques de relaxation peuvent constituer une aide au contrôle de la douleur par une utilisation préventive à toutes situations stressantes ou douloureuses. Il s'agit d'un état physiologique et psychologique incompatible avec les réactions d'alerte et d'urgences, que sont le stress et la douleur. Ces techniques agissent sur la tension musculaire permettant ainsi de contrôler la douleur, mais aussi par un détournement de l'attention utile dans la composante cognitive. Elles ont montré un bénéfice au quotidien, en étant un moyen de gestion de la douleur complémentaire aux traitements médicamenteux, mais aussi un moyen de détente. [122]



## **CONCLUSION**

La délivrance d'antalgiques périphériques chez les plus de 65 ans est quotidienne en officine. Avec le vieillissement de la population et l'augmentation concomitante des pathologies dont certaines sont douloureuses, ces traitements vont être de plus en plus fréquents. De par les modifications de la pharmacocinétique dues au vieillissement, la dénutrition et la polymédication fréquente des sujets âgés, nous devrions porter une attention particulière lors de la dispensation de cette classe thérapeutique. C'est pourquoi il est nécessaire de développer les essais cliniques dans cette population pour accroître nos connaissances et la sécurité d'utilisation.

De plus, il est primordial d'individualiser et d'adapter à chaque patient la prise en charge de ses douleurs mais aussi de le prendre en charge dans sa globalité. En effet, chaque personne a une approche et une réaction différente à sa douleur qui peut être présente tout au long de la journée ou seulement par moment. Cela peut conduire en cas de mauvaise prise en charge du sujet âgé à une diminution des activités quotidiennes, un isolement, une dépression et une baisse de la qualité de vie en général. Ainsi, il faut bien repérer, évaluer, traiter et réévaluer la douleur de ces patients. La difficulté se trouve dans l'estimation de la plainte douloureuse puisque celle-ci est subjective, en particulier chez les personnes peu ou pas communicantes. Aujourd'hui encore et malgré de nombreuses avancées, la douleur reste sous-estimée et sous-traitée.

Enfin, le pharmacien est un maillon important entre les professionnels de santé et les patients grâce à sa répartition sur le territoire et à son accessibilité. Il doit être impliqué dans la prise en charge de la douleur tant pour optimiser les traitements que pour prévenir les interactions médicamenteuses et les effets indésirables. De plus, le pharmacien dans une prise en charge globale des patients âgés douloureux peut faire le lien avec l'entourage familial. Il est de sa responsabilité lors de demande spontanée d'antalgiques de questionner le patient sur l'origine de ses douleurs, ses antécédents médicaux, ou encore la prise régulière d'autres médicaments sur prescription ou non et le cas échéant, de l'orienter vers une consultation médicale. Une des nouvelles missions inscrites dans la loi HPST est l'éducation thérapeutique du patient dans le but de l'aider à gérer seul sa maladie chronique. Alors, il pourrait être envisagé une mise en place d'un entretien thérapeutique avec un thème sur la douleur comme il a été fait pour l'instant avec les AVK et l'asthme.



# **BIBLIOGRAPHIE**

1. BOUHASSIRA D. et CALVINO B., « *DOULEURS : PHYSIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET PHARMACOLOGIE* », Ed. Arnette, 2009
2. Claire CHAUFFOUR-ADER, Marie-Claude DAYDE « *COMPRENDRE ET SOULAGER LA DOULEUR* », Éditions Lamarre, 2008
3. Éric BOCCARD, Valérie DEYMIER et al. « *PRATIQUE DU TRAITEMENT DE LA DOULEUR* », Institut UPSA de la douleur, 2007
4. Jean VIBES « *GUIDE DE LA DOULEUR* », Éditions Estem, 2001
5. PHILIPPE A., « *ANALYSE DES SCHEMAS DE LA DOULEUR A PROPOS DE 233 PATIENTS DU CENTRE ANTI-DOULEUR DU CHU DE CAEN* », Thèse de médecine de l'université de Caen, 2001:9
6. BEAULIEU P., MARCHAND S., CHAUVIN M. et FLATCHER D, « *Pharmacologie de la douleur* », Ed PU Montréal, 2006
7. Alain De BROCA et al. « *DOULEURS – SOINS PALLIATIFS – DEUILS – ÉTHIQUE* », Ed. Elsevier Masson, 2015
8. BASBAUM A. I., BAUTISTA D. M., SCHERRER G. et JULIUS D., « *CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS OF PAIN.* », CELL., 2009, 139(2):267-284
9. SHARMA J. N., « *Basic and clinical aspects of bradykinin receptor antagonists.* », Prog Drug Res., 2014, 69:1-14
10. S. PERROT et al. « *DOULEUR, SOINS PALLIATIFS ET ACCOMPAGNEMENT* », Éditions Med-Line, 2014
11. SOL J. C., CHAYNES P. ET LAZORTHES Y., « *CHAPITRE 2, DOULEURS : BASES ANATOMIQUES, PHYSIOLOGIQUES ET PSYCHOLOGIQUES* », facultés de médecine de Toulouse, consulté en ligne le 16/02/2019  
[http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre\\_02.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre_02.pdf)

12. Médecine Facile, « *VOIES DE LA SENSIBILITE* », consulté en ligne le 07/12/2018  
<https://medecinefa.wordpress.com/voies-de-la-sensibilite/>
13. STAROWICZ K. ET FINN D. P., « *CANNABINOIDS AND PAIN: SITES AND MECHANISMS OF ACTION.* », *Adv Pharmacol.*, 2017, 80:437-475.
14. GUERGOVA S. et DUFOUR A., « *THERMAL SENSITIVITY IN THE ELDERLY: A REVIEW*», *Ageing Res Rev.*, 2011, 10(1):80-92
15. SEAH S. A., GRIFFIN M. J., « *NORMAL VALUES FOR THERMOTACTILE AND VIBROTACTILE THRESHOLDS IN MALES AND FEMALES.* », *Int Arch Occup Environ Health*, 2008, 81(5):535-543.
16. BOWDEN J. L., MCNULTY P. A., « *AGE-RELATED CHANGES IN CUTANEOUS SENSATION IN THE HEALTHY HUMAN HAND.* », *Age*, 2013, 35(4):1077-1089.
17. ILLING S., CHOY N. L., NITZ J., NOLAN M., « *SENSORY SYSTEM FUNCTION AND POSTURAL STABILITY IN MEN AGED 30-80 YEARS.* », *Aging Male*, 2010, 13(3):202-210
18. GANDHI M. S., SESEK R., TUCKETT R. et BAMBERG S. J., « *PROGRESS IN VIBROTACTILE THRESHOLD EVALUATION TECHNIQUES: A REVIEW.* », *J Hand Ther.*, 2011, 24(3):240-255
19. DONAT H., OZCAN A., OZDIRENÇ M., AKSAKOGLU G., AYDINOGLU S., « *AGE-RELATED CHANGES IN PRESSURE PAIN THRESHOLD, GRIP STRENGTH AND TOUCH PRESSURE THRESHOLD IN UPPER EXTREMITIES OF OLDER ADULTS.* », *Aging Clin Exp Res*, 2005, 17(5):380-384.
20. LARIVIERE M., GOFFAUX P., MARCHAND S., JULIEN N., « *CHANGES IN PAIN PERCEPTION AND DESCENDING INHIBITORY CONTROLS START AT MIDDLE AGE IN HEALTHY ADULTS.* », *Clin J Pain*, 2007, 23(6):506-510.
21. KEMP J., DESPRES O., PEBAYLE T. et DUFOUR A., « *AGE-RELATED DECREASE IN SENSITIVITY TO ELECTRICAL STIMULATION IS UNRELATED TO SKIN CONDUCTANCE: AN EVOKED POTENTIALS STUDY.* » *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(3):602-607

22. MARINI I., BORTOLOTTI F., BARTOLUCCI M. L., INELMEN E. M., GATTO M. R. et BONETTI G. A., « *AGING EFFECT ON PRESSURE PAIN THRESHOLDS OF HEAD AND NECK MUSCLES.* », *Aging Clin Exp Res*, 2012, 24(3):239-244
23. LAUFTENBACHER S., PETERS J. H., HEESEN M., SCHEEL J. et KUNZ M., « *AGE CHANGES IN PAIN PERCEPTION : A SYSTEMATIC-REVIEW AND META-ANALYSIS OF AGE EFFECTS ON PAIN AND TOLERANCE THRESHOLDS* », *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 75:104-113
24. RILEY J. L. 3RD, CRUZ-ALMEIDA Y., GLOVER T. L., KING C. D., GOODIN B. R., SIBILLE K. T., BARTLEY E. J., HERBERT M. S., SOTOLONGO A., FESSLER B. J., REDDEN D. T., STAUD R., BRADLEY L. A. et FILLINGIM R. B., « *AGE AND RACE EFFECTS ON PAIN SENSITIVITY AND MODULATION AMONG MIDDLE-AGED AND OLDER ADULTS* », *J. Pain*, 2014, 15(3):272-282.
25. WASHINGTON L. L., GIBSON S. J. et HELME R. D., « *AGE-RELATED DIFFERENCES IN THE ENDOGENOUS ANALGESIC RESPONSE TO REPEATED COLD WATER IMMERSION IN HUMAN VOLUNTEERS* », *Pain*, 2000, 89(1):89-96.
26. RILEY J. L. 3RD, KING C. D., WONG F., FILLINGIM R. B. et MAUDERLI A. P., « *LACK OF ENDOGENOUS MODULATION BUT ENHANCED DECAY OF PROLONGED HEAT PAIN IN OLDER ADULTS* », *Pain*, 2010, 150(1):153-160
27. HURLOW J. et BLISS D.Z., « *DRY SKIN IN OLDER ADULTS* », *Geriatr Nurs*, 2011, 32(4):257-262.
28. FARAGE M. A., MILLER K. W., ELSNER P. et MAIBACH H. I., « *CHARACTERISTICS OF THE AGING SKIN* », *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2013, 2(1):5-10.
29. PANOUTSOPOULOU I. G., WENDELSCHAFER-CRABB G., HODGES J. S. et KENNEDY W. R., « *SKIN BLISTER AND SKIN BIOPSY TO QUANTIFY EPIDERMAL NERVES* », *Neurology*, 2009, 72(14):1205-1210.

30. NAMER B., BARTA B., ØRSTAVIK K., SCHMIDT R., CARR R., SCHMELZ M. et HANDWERKER H. O., « *MICRONEUROGRAPHIC ASSESSMENT OF C-FIBRE FUNCTION IN AGED HEALTHY SUBJECTS* », *J Physiol*, 2009, 587(2):419-428.
31. CASANOVA-MOLLA J., GRAU-JUNYENT J. M., MORALES M. et VALLS-SOLE J., « *ON THE RELATIONSHIP BETWEEN NOCICEPTIVE EVOKED POTENTIALS AND INTRAEPIDERMAL NERVE FIBER DENSITY IN PAINFUL SENSORY POLYNEUROPATHIES* », *Pain*, 2011, 152(2):410-418
32. CHAO C. C., HSIEH S. T., CHIU M. J., TSENG M. T. et CHANG Y. C., « *EFFECTS OF AGING ON CONTACT HEAT-EVOKED POTENTIALS : THE PHYSIOLOGICAL ASSESSMENT OF THERMAL PERCEPTION* », *Muscle Nerve*, 2007, 36(1):30-38.
33. GUERGOVA S. et DUFOUR A., « *THERMAL SENSITIVITY IN THE ELDERLY: A REVIEW.*», *Ageing Res Rev.*, 2011, 10(1):80-92
34. NAMER B., « *AGE RELATED CHANGES IN HUMAN C-FIBER FUNCTION* », *Neuroscience Letters*, 2010, 470(3):185-187
35. BEROUD F., « *DOULEUR ET PERSONNE AGEE* », Institut UPSA de la douleur, 2010
36. PIETTE F., BAUDRY E. et LAFUENTE C., « *PHARMACOLOGIE ET PERSONNES AÎGÉES* », *Personnes âgées et réanimation*, 2012, 165-179
37. BEAULIEU P. « *LA DOULEUR GUIDE PHARMACOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE* », Ed. Maloine, 2013
38. Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD), consulté en ligne le 17/10/2018  
<http://www.sfetd-douleur.org/adulte>
39. SHI S., MORIKE K. et KLOTZ U., « *THE CLINICAL IMPLICATIONS OF AGEING FOR RATIONAL DRUG THERAPY* », *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64(2):183-199

40. BRUNE K., RENNER B. et TIEGS G., « *ACETAMINOPHEN/PARACETAMOL: A HISTORY OF ERRORS, FAILURES AND FALSE DECISIONS.* », *Eur J Pain.*, 2015, 19(7):953-965
41. PICKERING G., KASTLER A., MACIAN N., PEREIRA B., VALABREGUE R., LEHERICY S., BOYER L., DUBRAY C. et JEAN B., « *THE BRAIN SIGNATURE OF PARACETAMOL IN HEALTHY VOLUNTEERS : A DOUBLE-BLIND RANDOMIZED TRIAL* », *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:3853-3862
42. BARRIERE D., MALLET C. et ESCHALIER A. « *LE PARACETAMOL DE NOUVELLES CIBLES POUR UN VIEUX MEDICAMENT* », *La lettre de l'institut UPSA de la douleur n°33*, Septembre 2010
43. BERTOLINI A., FERRARI A., OTTANI A., GUERZONI S., TACCHI R. et LEONE S., « *PARACETAMOL : NEW VISTAS OF AN OLD DRUG* », *CNS Drug Rev*, 2006, 12(3-4):250-275
44. LI S., DOU W., TANG Y., GOORHA S., BALLOU L. R. et BLATTEIS C. M., « *ACETAMINOPHEN: ANTIPYRETIC OR HYPOTHERMIC IN MICE? IN EITHER CASE, PGHS-1B (COX-3) IS IRRELEVANT* », *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2008, 85(3-4):89-99
45. TIIPPANA E., HAMUNEN K., KONTINEN V. et KALSO E., « *THE EFFECT OF PARACETAMOL AND TROPISETRON ON PAIN: EXPERIMENTAL STUDIES AND A REVIEW OF PUBLISHED DATA.* », *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*, 2013, 112(2):124-131
46. SAGLAM G., GUNDUZ O. et ULUGOL A., « *BLOCKADE OF CANNABINOID CB1 AND CB2 RECEPTORS DOES NOT PREVENT THE ANTIPRURITIC EFFECT OF SYSTEMIC PARACETAMOL.* », *Acta Neurol Belg.*, 2014, 114(4):307-309
47. MALLET C., DAULHAC L., BONNEFONT J., LEDENT C., ETIENNE M., CHAPUY E., LIBERT F et ESCHALIER A., « *ENDOCANNABINOID AND SEROTONERGIC SYSTEMS ARE NEEDED FOR ACETAMINOPHEN-INDUCED ANALGESIA* », *Pain*, 2008, 139(1):190-200

48. MALLET C., BARRIERE D. A., ERMUND A., JÖNSSON Bo A. G., ESCHALIER A., ZYGMUNT P. M. et HÖGESTÄTT E. D., « *TRPV1 IN BRAIN IS INVOLVED IN ACETAMINOPHEN-INDUCED ANTINOCICEPTION* », PLoS One, 2010, 5(9):e1274
49. KERCKHOVE N., MALLET C., FRANÇOIS A., BOUDES M., CHEMIN J., VOETS T., BOURINET E., ALLOUI A. et ESCHALIER A., « *CAV3.2 CALCIUM CHANNELS: THE KEY PROTAGONIST IN THE SUPRASPINAL EFFECT OF PARACETAMOL* », Pain, 2014, 155(4):764-772
50. BARRIERE D., MALLET C. ET ESCHALIER A., « *LE PARACETAMOL DE NOUVELLES CIBLES POUR UN VIEUX MEDICAMENT* », La lettre de l'institut UPSA de la douleur, 2010, 33
51. TALBERT M., WILLOQUET G. et GERVAIS R., « *GUIDE PHARMACO CLINIQUE* », Ed. Le Moniteur, 2016
52. BERTIN P., KEDDAD K. et JOLIVET-LANDREAU I., « *LE PARACETAMOL DANS LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE L'ARTHROSE* », Revue de Rhumatisme, 2004, 71(3):57-66
53. RUTKOWSKI K., NASSER S. M. et EWAN P. W., « *PARACETAMOL HYPERSENSITIVITY: CLINICAL FEATURES, MECHANISM AND ROLE OF SPECIFIC IGE* », Int Arch Allergy Immunol, 2012, 159(1):60-64
54. LOURIDO-CEBREIRO T., SALGADO F. J., VALDES L. et GONZALEZ-BARCALA F. J., « *THE ASSOCIATION BETWEEN PARACETAMOL AND ASTHMA IS STILL UNDER DEBATE.* », J Asthma., 2017, 54(1):32-38
55. VITAL DURAND D., LE JEUNNE C., « *DOROSZ, GUIDE PRATIQUE DES MEDICAMENTS* », Ed. Maloine, 2016
56. FUSTER V. et SWEENEY J. M., « *ASPIRIN: A HISTORICAL AND CONTEMPORARY THERAPEUTIC OVERVIEW.* », Circulation., 2011, 123(7):768-778
57. TRECHOT P. et JOUZEAU J.-Y., « *BASES CHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DES AINS* », Revue Française d'allergologie, 2014, 54(3):212-217

58. SÜLEYMAN H., DEMIRCAN B. et KARAGÖZ Y., « Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors », *Pharmacol Rep*, 2007, 59(3):247-258
59. BURKHARD H. et KAY B., « CYCLOOXYGENASE – 2, 10 YEARS LATER », *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 300(2):367-375
60. BRANDSTÄTTER H., SAMER C. F., RIBI C. ET PIGUET V., « REACTIONS D’HYPERSENSIBILITE IMMEDIATES AUX ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS : ALLERGIE OU PSEUDO-ALLERGIE ? », *Rev Med Suisse*, 2010, 6:1345-1350
61. THIÉFIN G., « COMPLICATIONS GASTRO-INTESTINALES DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS ET DE L’ASPIRINE À FAIBLE DOSE », *Gastroenterol Clin Biol*, 2003, 27(5):498-510
62. JOHNSON A. G., « NSAIDS AND BLOOD PRESSURE. CLINICAL IMPORTANCE FOR OLDER PATIENTS. », *Drugs Aging*, 1998, 12(1):17-27
63. ARFE A., SCOTTI L., VARAS-LORENZO C., NICOTRA F., ZAMBON A., KOLLHORST B., SCHINK T., GARBE E., HERINGS R., STRAATMAN H., SCHADE R., VILLA M., LUCCHI S., VALKHOFF V., ROMIO S., THIESSARD F., SCHUEMIE M., PARIENTE A., STURKENBOOM M., CORRAO G. et SAFETY OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (SOS) PROJECT CONSORTIUM., « NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND RISK OF HEART FAILURE IN FOUR EUROPEAN COUNTRIES: NESTED CASE-CONTROL STUDY », *BMJ*. 2016, 354:i4857
64. SCHMIDT M., SØRENSEN H. T. et PEDERSEN L., « DICLOFÉNAC USE AND CARDIOVASCULAR RISKS: SERIES OF NATIONWIDE COHORT STUDIES », *BMJ*, 2018, 362:k3426
65. NDERITU P., DOOS L., JONES P. W., DAVIES S. J. et KADAM U. T., « Non-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGRESSION: A SYSTEMATIC REVIEW. », *Fam Pract.*, 2013, 30(3):247-255
66. BACCHI S., PALUMBO P., SPONTA A. et COPPOLINO M. F., « CLINICAL PHARMACOLOGY OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS : A REVIEW »,

Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem, 2012, 11(1):52-64

67. ANSM, « *THESAURUS DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES* », 2016, consulté en ligne le 13/09/2018

[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf)

68. Université Numérique des Sciences Pharmaceutiques Francophone (UNSPF), « *ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)* », consulté en ligne le 26/01/2019

[http://unt-](http://unt-ori2.crihan.fr/unsfp/2015_Bordeaux_Nuhrich_AINS/co/aspirine_mecanisme.html)

[ori2.crihan.fr/unsfp/2015\\_Bordeaux\\_Nuhrich\\_AINS/co/aspirine\\_mecanisme.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unsfp/2015_Bordeaux_Nuhrich_AINS/co/aspirine_mecanisme.html)

69. LI L., GERAGHTY O. C., MEHTA Z. et ROTHWELL P. M., « *AGE-SPECIFIC RISKS, SEVERITY, TIME COURSE, AND OUTCOME OF BLEEDING ON LONG-TERM ANTIPLATELET TREATMENT AFTER VASCULAR EVENTS: A POPULATION-BASED COHORT STUDY* », The Lancet, 2017,

[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(17\)30770-5.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(17)30770-5.pdf)

70. ANSM, « *POINT D'INFORMATION SUR LE RETRAIT DU ROFECOXIB (VIOXX®)* », 2 Octobre 2004, consulté en ligne le 13/09/2018

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/24e6534d0c584d807ad573f0b897b8a3.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/24e6534d0c584d807ad573f0b897b8a3.pdf)

71. Ordre national des pharmaciens, « *LES GRANDES TENDANCES DE LA DEMOGRAPHIE DES PHARMACIENS AU 1ER JANVIER 2018* » Consulté en ligne le 14/09/2018

<http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Le-metier-du-pharmacien/La-demographie-des-pharmaciens2>

72. AUGÉ-CAUMON M. J., « *LOI HPST, MISSIONS DU PHARMACIEN, COOPERATION, RELATIONS VILLE-HOPITAL HAD, EHPAD..... NOUVELLE DONNE ?* », OMÉDIT Centre, consulté en ligne le 06/12/2018

[http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/4197/4674/4681/4763.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/4197/4674/4681/4763.pdf)

73. Avenir pharmacie 2017, consulté en ligne le 06/12/2018

<https://www.silvereco.fr/wp-content/uploads/2017/03/Avenir-Pharmacie-2017.pdf>

74. HAS, « *ÉDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT DEFINITION, FINALITES ET ORGANISATION* », consulté en ligne le 06/12/2018

[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp\\_definition\\_finalites\\_recommandations\\_juin\\_2007.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_definition_finalites_recommandations_juin_2007.pdf)

75. BLANCHET F., « *ÉDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT ROLE DU PHARMACIEN* », Cespharm, consulté en ligne le 06/12/2018

<http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Cespharm/Activites/Interventions-du-Cespharm>

76. ameli.fr - Avenant n°1 à la convention nationale, consulté en ligne le 06/12/2018

<https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/avenants>

77. « *IATROGENIE MEDICAMENTEUSE CHEZ LA PERSONNE AGEÉ* », consulté en ligne le 11/06/2018

[http://udsmed.u-strasbg.fr/dumg/IMG/pdf/2011\\_KALTENBACH\\_Iatrogenie\\_PDF.pdf](http://udsmed.u-strasbg.fr/dumg/IMG/pdf/2011_KALTENBACH_Iatrogenie_PDF.pdf)

78. 60 millions de consommateurs, « *REVISER LES ORDONNANCES A RALLONGE CHEZ LES SENIORS POUR LIMITER LES RISQUES* », 2017, consulté en ligne le 07/12/2018

[https://www.60millions-mag.com/sites/default/files/asset/document/60millions-170921-polymedication\\_seniors.pdf](https://www.60millions-mag.com/sites/default/files/asset/document/60millions-170921-polymedication_seniors.pdf)

79. GEFFROY P. E. et FRIOCOURT P., « *LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS CHEZ LES PERSONNES AGEES* », consulté en ligne le 05/12/2018

<https://www.researchgate.net/publication/267968365>

80. JANG S. M., CERULLI J., GRABE D. W., FOX C., VASSALOTTI J. A., PROKOPIENKO A. J. et PAI A. B., « *NSAID-AVOIDANCE EDUCATION IN COMMUNITY PHARMACIES FOR PATIENTS AT HIGH RISK FOR ACUTE KIDNEY INJURY, UPSTATE NEW YORK, 2011.* », *Prev Chronic Dis*, 2014, 11:E220
81. LEVY P., FANELLO S., PIVETTE J., PAROT-SCHINKEL E., LE GRAND G., SCHOUX J. B. et LE BODO P., « *ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS ET RISQUES IATROGENES POTENTIELS : ANALYSE DES DONNEES DE L'ASSURANCE MALADIE* », *Revue médicale de l'assurance maladie*, 2005, 36(2):153-161
82. VIANA S. S. C., ARANTES T. et RIBEIRO S. C. D. C., « *INTERVENTIONS OF THE CLINICAL PHARMACIST IN AN INTERMEDIATE CARE UNIT FOR ELDERLY PATIENTS.* », *Einstein (Sao Paulo)*, 2017, 15(3):283-288
83. RASCHI E., PICCINNI C., SIGNORETTA V., LIONELLO L., BONEZZI S., DELFINO M., DI CANDIA L., DI CASTRI L., PIERACCINI F., CARATI D., POLUZZI E. et DE PONTI F., « *CLINICALLY IMPORTANT DRUG-DRUG INTERACTIONS IN POLY-TREATED ELDERLY OUTPATIENTS: A CAMPAIGN TO IMPROVE APPROPRIATENESS IN GENERAL PRACTICE.* », *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(6):1411-1420
84. WALLIS K. A., ELLEY C. R., MOYES S. et KERSE N., « *SAFER PRESCRIBING AND CARE FOR THE ELDERLY (SPACE): A PILOT STUDY IN GENERAL PRACTICE.* », *BJGP Open*. 2018, 2(3):bjgpopen18X101594.
85. DO NASCIMENTO M. M., MAMBRINI J. V., LIMA-COSTA M. F., FIRMO J. O., PEIXOTO S. W. et DE LOYOLA FILHO A. I., « *POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATIONS: PREDICTOR FOR MORTALITY IN A COHORT OF COMMUNITY-DWELLING OLDER ADULTS.* », *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(5):615-621

86. Committee on herbal medicinal products (HMPC), « *ASSESSMENT REPORT ON HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS DC. AND/OR HARPAGOPHYTUM ZEYHERI DECNE., RADIX* », 2015, consulté en ligne le 15/06/2018  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal -  
\\_HMPC\\_assessment\\_report/2016/11/WC500216100.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2016/11/WC500216100.pdf)
87. CHLOE SOBEJKO, *Materia Medica*, consulté en ligne le 09/04/2019  
[https://herbalmateriamedica.wordpress.com/2014/08/05/harpagophytum-  
procumbens/](https://herbalmateriamedica.wordpress.com/2014/08/05/harpagophytum-procumbens/)
88. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), « *ASSESSMENT REPORT ON FILIPENDULA ULMARIA (L.) MAXIM., HERBA AND FILIPENDULA ULMARIA (L.) MAXIM., FLOS* », 2010, consulté en ligne le 15/06/2018  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal -  
\\_HMPC\\_assessment\\_report/2011/09/WC500115355.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/09/WC500115355.pdf)
89. Florence Dellerie over Blog, consulté en ligne le 15/06/2018  
[http://florencedellerie.over-blog.com/article-illustrations-de-plantes-sauvages-a-l-  
aquarelle-117540096.html](http://florencedellerie.over-blog.com/article-illustrations-de-plantes-sauvages-a-l-aquarelle-117540096.html)
90. KATANIC J., BOROJA T., MIHAILOVIC V., NIKLES S., PAN S. P., ROSIC G., SELAKOVIC D., JOKSIMOVIC J., MITROVIC S. et BAUER R., « *IN VITRO AND IN VIVO ASSESSMENT OF MEADOWSWEET (FILIPENDULA ULMARIA) AS ANTI-INFLAMMATORY AGENT.* », *J Ethnopharmacol*, 2016, 193:627-636
91. SHARA M. et STOHS S. J., « *EFFICACY AND SAFETY OF WHITE WILLOW BARK (SALIX ALBA) EXTRACTS.* », *Phytother Res*, 2015, 29(8):1112-1116
92. Wikimedia Commons, consulté en ligne le 15/06/2018  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/Salix\\_alba?uselang=fr](https://commons.wikimedia.org/wiki/Salix_alba?uselang=fr)
93. NAHRSTEDT A., SCHMIDT M., JÄGGI R., METZ J., KHAYYAL M. T., « *WILLOW BARK EXTRACT: THE CONTRIBUTION OF POLYPHENOLS TO THE OVERALL EFFECT.* », *Wien Med Wochenschr*, 2007, 157(13-14):348-351

94. Committee on Herbal Medicinal Products, « *EUROPEAN UNION HERBAL MONOGRAPH ON SALIX [VARIOUS SPECIES INCLUDING S. PURPUREA L., S. DAPHNOIDES VILL., S. FRAGILIS L.], CORTEX* », 2017, consulté en ligne le 15/06/2018  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal -  
Herbal\\_monograph/2017/07/WC500230920.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2017/07/WC500230920.pdf)
95. DINAKARAN D., BRISTOW E., ARMANIOUS H., GARROS D., YAP J., NOGA M. et SERGI C., « *CO-INGESTION OF WILLOW BARK TEA AND ACETAMINOPHEN ASSOCIATED WITH FATAL INFANTILE FULMINANT LIVER FAILURE* », *Pediatr Int*, 2017, 59(6):743-745
96. Committee on Herbal Medicinal Products, « *ASSESSMENT REPORT ON RIBES NIGRUM L., FOLIUM, FINAL – REVISION 1* », consulté en ligne le 17/06/2018  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-  
ribes-nigrum-l-folium-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-ribes-nigrum-l-folium-revision-1_en.pdf)
97. Wikipedia, consulté en ligne le 17/06/2018  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Ribes\\_nigrum](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ribes_nigrum)
98. « *BOSWELLIA SERRATA. MONOGRAPH.* », *Altern Med Rev*, 2008, 13(2):165-7.
99. Wikipédia, consulté en ligne le 17/06/2018  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Arbre\\_à\\_encens](https://fr.wikipedia.org/wiki/Arbre_à_encens)
100. SENGUPTA K., KOLLA J. N., KRISHNARAJU A. V., YALAMANCHILI N., RAO C. V., GOLAKOTI T., RAYCHAUDHURI S. et RAYCHAUDHURI S. P., « *CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS OF ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF AFLAPIN: A NOVEL BOSWELLIA SERRATA EXTRACT.* », *Mol Cell Biochem*, 2011, 354(1-2):189-197

101. CHOPRA A., SALUJA M., TILLU G., SARMAKADDAM S., VENUGOPALAN A., NARSIMULU G., HANDA R., SUMANTRAN V., RAUT A., BICHILE L., JOSHI K. et PATWARDHAN B., « *AYURVEDIC MEDICINE OFFERS A GOOD ALTERNATIVE TO GLUCOSAMINE AND CELECOXIB IN THE TREATMENT OF SYMPTOMATIC KNEE OSTEOARTHRITIS: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, CONTROLLED EQUIVALENCE DRUG TRIAL* », *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(8):1408-1417
102. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS « *ASSESSMENT REPORT ON CURCUMA LONGA L., RHIZOMA, FINAL* », 2018, consulté en ligne le 17/06/2018  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1_en.pdf)
103. Wikimedia Commons, consulté en ligne le 17/06/2018  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/Curcuma\\_longa?uselang=fr](https://commons.wikimedia.org/wiki/Curcuma_longa?uselang=fr)
104. JURENKA J. S., « *ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF CURCUMIN, A MAJOR CONSTITUENT OF CURCUMA LONGA: A REVIEW OF PRECLINICAL AND CLINICAL RESEARCH* », *Altern Med Rev*, 2009, 14(2):141-153.
105. ZHANG L., YANG Z., CHEN D., HUANG Z., LI Y., LAN X., SU P., PAN W., ZHOU W., ZHENG X. et DU Z., « *VARIATION ON COMPOSITION AND BIOACTIVITY OF ESSENTIAL OILS OF FOUR COMMON CURCUMA HERBS.* », *Chem Biodivers*, 2017, 14(11)
106. KUPTNIRATSAIKUL V., DAJPRATHAM P., TAECHAARPORNKUL W., BUNTRAGULPOONTAWEE M., LUKKANAPICHONCHUT P., CHOOTIP C., SAENGSUWAN J., TANTAYAKOM K. et LAONGPECH S., « *EFFICACY AND SAFETY OF CURCUMA DOMESTICA EXTRACTS COMPARED WITH IBUPROFEN IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS: A MULTICENTER STUDY* », *Clin Interv Aging*, 2014, 9:451-45
107. Base de données publique des médicaments, consulté en ligne le 17/06/2018  
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66775194&typedoc=R>

108. RICHY F., BRUYERE O., ETHGEN O., CUCHERAT M., HENROTIN Y. et REGINSTER J. Y., « *STRUCTURAL AND SYMPTOMATIC EFFICACY OF GLUCOSAMINE AND CHONDROITIN IN KNEE OSTEOARTHRITIS: A COMPREHENSIVE META-ANALYSIS.* », Arch Intern Med, 2003, 163(13):1514-1522
109. NOYSZEWSKI E. A., WROBLEWSKI K., DODGE G. R., KUDCHODKAR S., BEERS J., SARMA A. V. et REDDY R., « *PREFERENTIAL INCORPORATION OF GLUCOSAMINE INTO THE GALACTOSAMINE MOIETIES OF CHONDROITIN SULFATES IN ARTICULAR CARTILAGE EXPLANTS* », Arthritis Rheum, 2001, 44(5):1089-1095
110. TIKU M. L., NARLA H., JAIN M. et YALAMANCHILI P., « *GLUCOSAMINE PREVENTS IN VITRO COLLAGEN DEGRADATION IN CHONDROCYTES BY INHIBITING ADVANCED LIPOXIDATION REACTIONS AND PROTEIN OXIDATION* », Arthritis Res Ther, 2007, 9(4):R76
111. DODGE G. R. et JIMENEZ S. A., « *GLUCOSAMINE SULFATE MODULATES THE LEVELS OF AGGREGAN AND MATRIX METALLOPROTEINASE-3 SYNTHESIZED BY CULTURED HUMAN OSTEOARTHRITIS ARTICULAR CHONDROCYTES* », Osteoarthritis Cartilage. 2003, 11(6):424-432
112. HERRERO-BEAUMONT G., IVORRA J. A., DEL CARMEN TRABADO M., BLANCO F. J., BENITO P., MARTIN-MOLA E., PAULINO J., MARENCO J. L., PORTO A., LAFFON A., ARAUJO D., FIGUEROA M. et BRANCO J., « *GLUCOSAMINE SULFATE IN THE TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS SYMPTOMS: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY USING ACETAMINOPHEN AS A SIDE COMPARATOR.* », Arthritis Rheum, 2007, 56(2):555-567
113. Base de données publique des médicaments, consulté en ligne le 17/06/2018  
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67545424&typedoc=R>

114. CHAN P. S., CARON J. P., ORTH M. W., « *EFFECTS OF GLUCOSAMINE AND CHONDROITIN SULFATE ON BOVINE CARTILAGE EXPLANTS UNDER LONG-TERM CULTURE CONDITIONS.* », *Am J Vet Res*, 2007, 68(7):709-715.
115. HOCHBERG M. C., « *STRUCTURE-MODIFYING EFFECTS OF CHONDROITIN SULFATE IN KNEE OSTEOARTHRITIS: AN UPDATED META-ANALYSIS OF RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIALS OF 2-YEAR DURATION* », *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18 Suppl 1:S28-S31
116. DE CASSIA DA SILVEIRA E SA R., LIMA T. C., DA NOBREGA F. R., DE BRITO A. E. M. et DE SOUSA D. P., « *ANALGESIC-LIKE ACTIVITY OF ESSENTIAL OIL CONSTITUENTS: AN UPDATE.* », *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12)
117. MAHBOUBI M., « *MENTHA SPICATA AS NATURAL ANALGESIA FOR TREATMENT OF PAIN IN OSTEOARTHRITIS PATIENTS.* », *Complement Ther Clin Pract*, 2017, 26:1-4
118. SARMENTO-NETO J. F., DO NASCIMENTO L. G., FELIPE C. F. et DE SOUSA D. P., « *ANALGESIC POTENTIAL OF ESSENTIAL OILS.* », *Molecules*, 2015, 21(1):E20
119. HAS. « *RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES : POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : ASPECTS THERAPEUTIQUES HORS MEDICAMENTS ET CHIRURGIE - ASPECTS MEDICO-SOCIAUX ET ORGANISATIONNELS.* » 2007., consulté en ligne le 22/11/2018  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos\\_pr\\_non\\_med\\_071018.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos_pr_non_med_071018.pdf)
120. AFP, Site d'information sur la Polyarthrite Rhumatoïde et les Rhumatismes Inflammatoires Chroniques, consulté en ligne le 02/07/2018  
<http://www.polyarthrite.org/>
121. GURNY M., CEDRASCHI C., CHASSOT P., PIGUET V. et REMUND C., « *Thérapie cognitivo-comportementale de groupe et douleur chronique : attentes et staisfactions* », *Rev Med Suisse*, 2009, 5:1370-1374

122. PERRIOT M., HENRY F., VOISINE M. L. et CLERE F., « *EP 14 QU'APPORTE LA RELAXATION AUX PATIENTS PRIS EN CHARGE EN CONSULTATION PLURIDISCIPLINAIRE DE LA DOULEUR ?* », Douleurs : Evaluation – Diagnostic – Traitement, 2007, 8(1):102-103
123. ATES M., HAMZA M., SEIDEL K., KOTALLA C. E., LEDENT C. et GÜHRING H., « *INTRATHECALLY APPLIED FLURBIPROFEN PRODUCES AN ENDOCANNABINOID-DEPENDENT ANTINOCICEPTION IN THE RAT FORMALIN TEST.* », Eur J Neurosci., 2003, 17(3):597-604.
124. CIPOLAT L., LOEB O., LATARCHE C., PAPE E., GILLET P. et PETITPAIN N., « *LE PARACETAMOL : CONNAISSANCE, USAGE ET RISQUE DE SURDOSAGE EN PATIENTELE URBAINE DE MEDECINE GENERALE. ÉTUDE PROSPECTIVE DESCRIPTIVE TRANSVERSALE* », Therapie. 2017, 72(4):453-463
125. SAAD ALBICHR I. et HANTSON P., « *LE PARACETAMOL A DOSE THERAPEUTIQUE : QUELLES POPULATIONS A RISQUE D'HEPATOTOXICITE* », Toxicologie Analytique et clinique, 2018, 30(1):19-34

# ANNEXES

Modalité de stimulation	Étude	Type de stimulation	Résultats	
Tactile	Lautenbacher et Al., 2005	Pression	-	
	Cole et Al., 2010	Pression	-	
	Pickering et Al., 2002	Pression	- (hommes)	
	Donat et Al., 2005	Pression	+ (non significatif)	
	Jensen et Al., 1992	Pression	+ (femmes)	
	Marini et Al., 2012	Pression	+	
	Riley et Al., 2014	Pression, mécanique ponctué	≠	
	Teranaka et Al., 2008	Monofilaments	-	
	Edwards et Fillingim, 2001a	Monofilaments	≠	
	Zheng et Al., 2000	Monofilaments	≠	
Meliala et Al., 1999	Monofilaments	+		
Edwards et Fillingim, 2001a	Ischémie	-		
Omerglu et Al., 1997	Ischémie	-		
Thermique	Froid	Meh et Denisic, 1994	Thermode de contact	≠
		Kelly et Al., 2005	Thermode de contact	≠
		Huang et Al., 2010	Thermode de contact	+
	Chaud	Schuldermann et Zubek, 1962	Chaleur rayonnante	+ (dès 50 ans)
		Heft et Al., 1996	Chaleur rayonnante	+ (effet très léger)
		Trembley et Al., 1993	Chaleur rayonnante	+
		Procacci et Al., 1970, 1979	Chaleur rayonnante	+
		Sherman et Robillard, 1960	Chaleur rayonnante	+
		Sherman et Robillard, 1964	Chaleur rayonnante	+
		Chapman et Al., 1944	Chaleur rayonnante	+
		Gibson et Al., 1991	Laser	+
		Chakour et Al., 1996	Laser	+
		Meliala et Al., 1999	Laser	+
		Huang et Al., 2010	Thermode de contact	-
		Kenshalo, 1986	Thermode de contact	≠
		Harkins et Al., 1986	Thermode de contact	≠
		Pickering et Al., 2002	Thermode de contact	≠
		Lautenbacher et Al., 2005	Thermode de contact	≠
		Meh et Denisic, 1994	Thermode de contact	≠
		Kelly et Al., 2005	Thermode de contact	≠
Yarnitsky et Al., 1995	Thermode de contact	≠		
Liou et Al., 1999	Thermode de contact	≠		
Edwards et Fillingim, 2001	Thermode de contact	+ (non significatif)		
Lautenbacher et Strian, 1991	Thermode de contact	pied : + ; main : ≠		
Riley et Al., 2014	Thermode de contact	genou : + avant-bras : ≠		
Larivière et Al., 2007	Thermode de contact	+ (dès 50 ans)		
Dyck et Al., 1984	Thermode de contact	+		
Helme et Al., 2002	Thermode de contact	+		
Scudds et Scudds, 1999	Thermode de contact	+		
Harkins et Al., 1986	Thermode de contact	+		
Électrique	Collins et Stone, 1966		-	
	Harkins et Chapman, 1976, 1977a, b		≠	
	Meliala et Al., 1999		≠	
	Mylius et Al., 2008		≠	
	Lucantoni et Al., 1997		≠	
	Mumford, 1965		+ (non significatif)	
	Neri et Agazzani, 1984		+	
	Tucker et Al., 1989		+	
Helme et Al., 2002		+		

+ : seuils plus élevés chez le sujet âgés ; - : seuils moins élevés chez le sujet âgés ; ≠ : pas d'effet d'âge

Annexe 1 : comparaison des études portant sur les changements de perception de la douleur en fonction de la stimulation chez des sujets âgés.



## QDSA

### Questionnaire De Saint Antoine

### Forme complète

Vous trouverez ci-dessous une liste de mots pour décrire une douleur. Pour préciser le type de douleur que vous ressentez habituellement (depuis les 8 derniers jours), répondez en mettant un chiffre de 0 (absent) à 4 (extrêmement fort) pour la réponse correcte.

#### FORME COMPLETE : QUESTIONNAIRE DE SAINT ANTOINE

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

<b>A</b>	Battements	__
	Pulsations	__
	Elancements	__
	En Eclairs	__
	Décharges électriques	__
	Coup de marteau	__

<b>E</b>	Tiraillement	__
	Etirement	__
	Distension	__
	Déchirure	__
	Torsion	__

<b>K</b>	Nauséuse	__
	Suffocante	__
	Syncopale	__

<b>L</b>	Inquiétante	__
	Oppressante	__
	Angoissante	__

<b>B</b>	Rayonnante	__
	Irradiante	__

<b>F</b>	Chaleur	__
	Brûlure	__

<b>M</b>	Harcelante	__
	Obsédante	__
	Cruelle	__
	Torturante	__
	Suppliciant	__

<b>C</b>	Piqûre	__
	Coupure	__
	Pénétrante	__
	Transperçant	__
	Coup de poignard	__

<b>G</b>	Froid	__
	Glace	__

<b>N</b>	Gênante	__
	Désagréable	__
	Pénible	__
	Insupportable	__

<b>D</b>	Pincement	__
	Serrement	__
	Compression	__
	Ecrasement	__
	En étau	__
	Broielement	__

<b>I</b>	Engourdissement	__
	Lourdeur	__
	Sourde	__

<b>O</b>	Enervante	__
	Exaspérante	__
	Horripilante	__

<b>J</b>	Fatigante	__
	Epuisante	__

<b>P</b>	Déprimante	__
	Suicidaire	__

Annexe 2 : Questionnaire Douleur Saint Antoine forme complète [38]



## QDSA

### Questionnaire De Saint Antoine

#### Forme abrégée

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

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

Annexe 3 : Questionnaire Douleur Saint Antoine forme abrégé [38]



# ECHELLE DOLOPLUS

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
		SCORE			

COPYRIGHT

Annexe 4 : Échelle DOLOPLUS [38]





### Evaluation de la douleur

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

### Identification du patient

Annexe 5 : échelle ALGOPLUS [38]

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



ÉVALUATION COMPORTEMENTALE  
DE LA DOULEUR  
CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

# Échelle ECPA

## I - OBSERVATION AVANT LES SOINS

### 1/ EXPRESSION DU VISAGE : REGARD ET MIMIQUE

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

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

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

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

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

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

### 4/ RELATION À AUTRUI

Il s'agit de toute relation, quel qu'en soit le type : regard, geste, expression...	
Même type de contact que d'habitude*	0
Contact plus difficile à établir que d'habitude*	1
Évite la relation contrairement à l'habitude*	2
Absence de tout contact contrairement à l'habitude*	3
Indifférence totale contrairement à l'habitude*	4

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

## II - OBSERVATION PENDANT LES SOINS

### 5/ Anticipation ANXIEUSE aux soins

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

### 6/ Réactions pendant la MOBILISATION

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

### 7/ Réactions pendant les SOINS des ZONES DOULOUREUSES

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

### 8/ PLAINTES exprimées PENDANT le soin

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

#### PATIENT

NOM : Prénom : Sexe : Âge :

Date : Service :  
Heure : Nom du Cotateur :

SCORE

Annexe 6 : Échelle Comportementale de la douleur pour Personne Âgée [38]

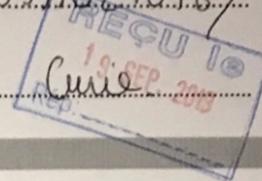


**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : BRUNEAU SOFIANE INE : 0999027078Y

Date, heure et lieu de soutenance :

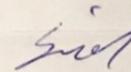
Le 02/11/2019 à 18h.15. Amphithéâtre ou salle : Cuis



**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



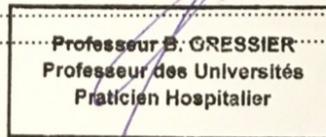
**Avis du directeur de thèse**

Nom : GRESSIER Prénom : Bernard

- Favorable  
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 17/09/2019  
Signature: .....



**Avis du président du jury**

Nom : DINE Prénom : Thierry

- Favorable  
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 18/09/2019  
Signature: .....

**Décision du Doyen**

- Favorable  
 Défavorable

25/09/2019  
Le Doyen

B. DÉCAUDIN



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
Année Universitaire 2019/2020

**Nom** : Bruneau  
**Prénom** : Sofiane

**Titre de la thèse** : Utilisation des antalgiques périphériques chez la personne âgée

**Mots-clés** : pharmacocinétique, personnes âgées, analgésiques périphériques, Anti-inflammatoires non stéroïdiens, paracétamol, iatrogénie, bon usage, pharmacie d'officine, conseil à l'officine

---

**Résumé** :

Les antalgiques périphériques, paracétamol et AINS, sont parmi les molécules les plus dispensées en officine et en particulier aux personnes âgées. Cette consommation des antalgiques va s'accroître dans les années à venir avec le vieillissement de la population et l'augmentation des pathologies provoquant des douleurs chroniques. Malgré différents plans de lutte contre la douleur mis en place par les gouvernements successifs, la plainte douloureuse des patients reste parfois peu ou mal prise en charge. De plus, les modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement doivent être prises en compte lors de la prescription et de la délivrance des antalgiques pour éviter la survenue d'événements iatrogènes. La prise en charge de la douleur doit s'effectuer de façon pluridisciplinaire (médecins, pharmaciens, kinésithérapeutes, infirmiers...) afin qu'elle se fasse dans la globalité du patient. Enfin, par sa répartition sur le territoire et par son accessibilité, le pharmacien a un rôle clé dans l'éducation thérapeutique des patients mais aussi dans l'adaptation et l'optimisation des traitements des personnes âgées douloureuses.

---

Membres du jury :

**Président** : M. Dine Thierry, Professeur de Pharmacie clinique, PU-PH, Praticien hospitalier au CH de Loos-Haubourdin

**Assesseur** : M. Gressier Bernard, Professeur de Pharmacologie, PU-PH, Praticien hospitalier au CH d'Armentières

**Membre extérieur** : Mme Gravelaine Mazzoleni Delphine, Docteur en pharmacie, Pharmacien assistante à la Pharmacie Mutualiste de Lannoy