Gérialgie et pharmacothérapie :

un survol

Yvon Beauchamp, MD, CCFP

Présenté à l'Université de Sherbrooke, dans le cadre de la *Journée annuelle de la douleur*, octobre 2003

Il n'y a pas si longtemps, la vieillesse débutait à 60 ans et se terminait vers 70 ans. Avec les progrès médicaux et pharmacologiques, l'espérance de vie atteint 82 ans pour les femmes et un peu moins pour les hommes.[1]

Doit-on se préoccuper du phénomène douloureux dans la population gériatrique? La réponse est évidemment positive. Tout d'abord parce que ces gens sont souvent plus démunis économiquement, moins autonome, tant physiquement que cognitivement et souvent aussi sans tissu social important, donc laissés à eux-mêmes. Les médecins sont eux-mêmes embarrassés à l'occasion, soit par méconnaissance ou par manque d'intérêt.

Handschild rapporte, dans une étude regroupant 3 046 personnes âgées, que la prévalence de douleurs quotidiennes était de 44 %.[2] De ce nombre, seulement 25 % des gens aux prises avec des douleurs quotidiennes recevaient des analgésiques de niveau 1 (acétaminophène, AINS), 6 % seulement recevaient un analgésique de niveau 2 (codéine, oxycodone) et 3 % seulement recevaient un analgésique de niveau 3 (opioïde puissant). Autre découverte à la lecture de ces données, c'est que la classe des personnes âgées n'est pas homogène et doit être subdivisée entre différents sous-groupes : les 65 à 74 ans, les 75 à 84 ans et les plus de 85 ans. À l'analyse de ces sous-groupes, on peut tirer une autre conclusion : les personnes de plus de 85 ans sont les plus sous-traitées globalement et si par malheur la personne est cognitivement atteinte, alors le risque d'être non traitée pour sa douleur est énorme.

Ignorance? Manque d'intérêt? Fausses notions? Peurs dépassées? Oublis? Ou difficultés dans l'établissement d'un diagnostic de « douleur »?

La douleur et le système nerveux vieillissant

La recherche fondamentale s'intéresse de plus en plus à la douleur chronique gériatrique. Les conclusions sont souvent paradoxales sinon contradictoires. Certaines conclusions font plus concensus que d'autres : le seuil de la douleur augmenterait en vieillissant et la tolérance à la douleur diminuerait d'autant. La douleur aiguë et légère serait ainsi détectée plus tardivement chez le veillard, entraînant ainsi un potentiel lésionnel plus grand. Pour ce qui est de la douleur chronique et sévère chez les personnes âgées, on remarque une capacité d'adaptation qui est beaucoup plus difficile à atteindre.

Comment expliquer ces différences? Fondamentalement, en vieillissant, il y a une diminution de 50 % de la densité des fibres myélinisées et non myélinisées dans le système nerveux central. Il y a des pertes involutionnelles axonales, diminution importante de certains neuro-transmetteurs en même temps qu'une diminution de la vitesse de conduction et du nombre de liens synaptiques. Ces phénomènes sont reliés à la portion

sensorielle de la douleur. Il existe également des changements dans la portion émotionnelle et psychologique de la douleur.

Ainsi, le contexte social dans lequel l'information douloureuse est manipulée, les croyances religieuses ou acquises par l'apprentissage et l'expérience et le sens attribués aux expériences douloureuses vécues actuellement feront partie des particularités de la douleur chronique des gens âgés.[3]

Il existe dans la population une facilité à banaliser et à normaliser la douleur chronique : il n'est pas rare d'entendre qu'il est normal d'avoir mal en vieillissant. Cette normalité perverse doit être combattue. Il devient tout aussi normal de demander aux gens si la recherche du soulagement n'est pas la suite logique à l'expérience de la douleur.

Constatation bien évidente pour une portion grandissante des gens âgés, la démence. Les personnes souffrantes et cognitivement atteintes ne peuvent tout simplement pas répondre à nos questions. Elles ne peuvent tout simplement pas nous dire verbalement qu'elles ont mal. La perception désagréable qu'elles ressentent ne peut être comparée à d'autres expériences connues puisque la mémoire est déficiente. Il faudra donc repenser certains dogmes, inventer des approches multidisciplinaires et des méthodes d'évaluation non verbales, intégrer de nouvelles connaissances qui nous feront développer des pratiques nouvelles.

Clinique gériatrique et douleur

Pour la portion des gens âgés qui demeurent cognitivement intacts, l'évaluation clinique de la douleur chronique se fait facilement avec l'histoire subjective et avec l'examen objectif. Ces personnes peuvent facilement répondre de façon crédible à la question : « avez-vous mal? ». Par la suite, il appartient au clinicien de bien documenter cette douleur. Il existe un moyen mnémotechnique simple et efficace qui permet de standartiser notre questionnaire et examen clinique et qui permet des examens de relance rigoureux : c'est le « CLICHÉS + ».

Ainsi, les particularités causales, la localisation, l'intensité à évaluer avec des échelles validées visuelles ou verbales simples, les caractéristiques qui nous orienteront vers la douleur nociceptive ou neuropathique, l'horaire de la douleur, les moyens médicamenteux et non médicamenteux qui soulagent, comme les événements qui exacerbent la douleur, sont les critères d'une bonne évaluation de la douleur et aussi d'un bon suivi par la suite.

Il conviendra de fixer dès le départ l'atteinte dans l'autonomie physique et les pertes fonctionnelles encourues à cause des phénomènes douloureux chroniques.

Qu'en est-il maintenant de l'évaluation clinique de la douleur chez les personnes atteintes cognitivement? Ces patients sont moins fiables ou tout simplement non fiables. La cause de leur douleur est déjà plus difficile à détecter. La localisation peut être souvent perçue par l'examinateur, les caractéristiques de la douleur sont le plus souvent inconnues si le diagnostic n'est pas connu, l'intensité de la douleur est très approximative car les patients ne peuvent coopérer. Devant ces difficultés et incertitudes, le médecin et l'équipe soignante pourraient décider de s'abstenir et invoquer le principe du *primum non nocere* pour ne pas agir.

Et s'il y avait un moyen d'aider?

Avec les personnes démentes, le concept d'équipe multidisciplinaire de soins est primordial. La solution partielle à notre inconfort de soignant résidera dans une évaluation du non verbal des patients, laquelle évaluation nous renseignera sur une probabilité chiffrable de douleur et justifiera un traitement au point de départ empirique qui se validera ou non en peu de temps.

Le **Dr Beauchamp** est omnipraticien, consultant à la Clinique de la douleur, Hôpital Sacré-Cœur et il travaille également en soins palliatifs.

Il convient de revenir à la définition fondamentale de la douleur : c'est toujours une perception à la fois sensorielle et émotionnelle, désagréable, en relation ou non avec une lésion tissulaire visible ou décrite en des termes impliquant une lésion. Donc la douleur ne provoque pas des sensations ou des émotions, la douleur « est » une sensation et une émotion, et elle provoquera des comportements moteurs et des comportements émotionnels. C'est sur cette argumentation que repose cet outil de travail qu'est la grille d'analyse de changement comportemental « DOLOPLUS-2 ».[4]

Il existe donc des moyens validés pour tenter de cerner la douleur même dans une population qui a de la difficulté à exprimer ses besoins.

Les causes de douleurs gériatriques

Connaître les foyers courants de douleur n'est pas en soi une stratégie de traitement. Il nous faut revenir à la pathophysiologie et reposer la question : comment un phénomène douloureux aigu, fondamentalement un mécanisme de défense de l'organisme, peut-il devenir un phénomène chronique et dévastateur? La nature se détraque et une perversité physiologique apparaît et ne servira plus au maintien de l'intégrité du corps et de son homéostasie. Il survient alors un débalancement somatique et émotionnel. Globalement et pathophysiologiquement, il existe deux types de douleurs : la douleur par excès de nociception et la douleur neuropathique. La différence n'est pas artificielle et repose sur des mécanismes de sensibilisation périphérique et centrale qui obéissent à des règles chimiques et électriques. La connaissance de ces mécanismes est importante car elles sous-tendent les stratégies différentes de traitement. Il existe un chevauchement entre ces deux douleurs et aussi des interactions.

Le traitement de la douleur en gériatrie

Y a-t-il des difficultés et des subtilités plus spécifiques à cette clientèle? Bien sûr. Il suffit de penser aux oublis dans la prise des médicaments, les horaires de vie souvent irréguliers de ces personnes, certaines formes galéniques du médicament, les problèmes de dysphagie-odynophagie, le besoin d'écraser ou non les médicaments, les erreurs de posologie et bien d'autres.[5] Il faut aussi vivre avec la polypharmacie de ces gens. Plusieurs de nos patients âgés prennent des médicaments pour le cœur, pour l'hypertension artérielle, pour le diabète, pour le cholestérol, pour l'ostéoporose etc. Si on doit ajouter par-dessus tout cela des médicaments contre la douleur, qu'en est-il? Doit-on craindre les interactions médicamenteuses, doit-on s'inquiéter des fonctions rénale et hépatique? L'arsenal thérapeutique pharmacologique est vaste et potentiellement dangereux.

Il est réconfortant de découvrir que l'*American Geriatric Society* (AGS) a publié des lignes directrices intitulées : « The Management of Persistent Pain in Older Persons ».[6] Ces lignes directrices sont récentes de mai 2002. Ces recommandations méritent d'être lues, ainsi que les critiques qui ont suivi la publication.[7]

Toutes les modalités de traitement ont trouvé écho. Pour l'AGS les traitements sont d'ordre pharmacologique, occupationnel, physique et psychologique. Toutes les modalités de traitement sont importantes et complémentaires.

Dès le début, les auteurs mettent beaucoup d'emphase à souligner que la douleur est une partie importante de l'évaluation globale du patient âgé. De fait, il est mentionné que la douleur devrait être un cinquième signe vital aussi important que le pouls, la tension artérielle, la température corporelle et le rythme respiratoire.

Il est rappelé aux équipes soignantes que la douleur et la réponse au traitement doivent être évaluées

objectivement, que toute intervention pharmacologique comporte des avantages et des inconvénients et que le réalisme médical est de rigueur en regard des succès escomptés (diminution de 50 % de la douleur et augmentation de la fonctionnalité par-dessus toute chose).

Un rappel est fait pour que le maintien d'un traitement pharmacologique soit revu régulièrement; que le dosage, le mode d'utilisation et l'efficacité soient requestionnés et que les effets secondaires soient recherchés.

À l'introduction d'un nouveau médicament, une question devrait être immédiate : « puis-je retrancher un médicament ou en diminuer un? ». Toute prescription en thérapie analgésique devrait avoir en filigrane cette règle de sécurité « débuter très bas, titrer très lentement pour aller très loin ».

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS doivent être employés avec prudence chez le patient âgé. Il existe des effets secondaires significatifs et ils sont la cause la plus fréquente de réactions secondaires néfastes. Ils dépassent dans ce domaine les opioïdes et sont responsables de beaucoup plus d'hospitalisations que toutes les autres catégories de médicaments analgésiques.

Il est coutume de comparer les plus anciennes molécules (agissant sur COX-1 et COX-2) aux plus récentes (agissant sur COX-2 spécifiquement). À ce chapitre, il convient de rappeler que l'amélioration du profil d'innocuité retrouvé pour les plus récentes molécules (célécoxib, etc.) n'est pas absolu; il existe effectivement un danger moindre à employer les AINS de seconde génération pour la protection du tractus gastro-entérique, du moins pour les six premiers mois d'un emploi régulier et chronique. Les dangers inhérents à leur emploi demeurent les mêmes pour la fonction rénale et cardiaque. Quant à l'efficacité analgésique et anti-inflammatoire elle est à peu près égale.

L'acétaminophène

Ce médicament, aux yeux de l'AGS, demeure le meilleur médicament pour des douleurs d'intensité légère à modérée. Il n'en demeure pas moins qu'il apparaît de bon aloi de prôner une certaine prudence. Évidemment, s'il y a une condition hépatique ou que les patient sont frêles et dénutris, les posologies sont réévaluées à la baisse pour un total de 2 600 mg par 24 heures alors que les personnes âgées avec une condition générale acceptable pourront continuer à bénéficier d'une dose maximale de 4 000 mg par 24 heures.

Le seuil de la douleur augmenterait en vieillissant et la tolérance à la douleur diminuerait d'autant.

Les opioïdes

Les lignes directrices de l'AGS énoncent que les opioïdes peuvent être appropriés dans le traitement de certaines douleurs chroniques et de certaines douleurs neuropathiques de la personne âgée. La prudence est toujours de mise avec l'emploi de ce type de médication. Les chiffres équi-analgésiques pour passer d'un opioïde à un autre sont bien connus et demeurent des balises approximatives et non des absolues.

Une des particularités dans l'emploi des opioïdes en gériatrie repose sur l'initiation du traitement; des doses aussi minimes que 1 ou 2 mg de morphine aux 4 heures seront souvent suffisantes pour apporter analgésie sans effets désagréables. Par la suite, la titration se fera lentement en appliquant les règles habituelles de doses régulières accompagnées de possibilités de doses d'appoint pour les douleurs de pointe. Ensuite, le passage se fera

facilement vers des préparations à longue durée d'action (12, 24 et 72 heures).

De cette façon, les problèmes de prurit, de rétention urinaire, de confusion et délirium sont minimisés.

Autre particularité dans l'emploi des opioïdes pour les gens âgés, c'est la pharmacocinétique des différentes molécules : la demi-vie des molécules mérite notre attention car nous pourrons présumer de l'atteinte de l'état d'équilibre avec la notion des cinq demi-vies. Ainsi, la morphine qui a une demi-vie de 3 heures est sécuritaire car sa durée d'action est sensiblement la même, diminuant ainsi l'accumulation tout en atteignant son état d'équilibre en 24 heures dans des conditions physiologiques normales. Par contre, la méthadone qui possède une demi-vie variable (autour de 24 heures) avec une durée d'action plus courte que celle de la morphine représente un risque accru en début de traitement puisque l'atteinte de l'état d'équilibre peut varier entre 3 à 8 jours.[8]

Autre variable importante en gériatrie, c'est la notion de « drogue propre ». Une drogue dite propre correspond à une molécule qui possède des métabolites inactifs. Si on reprend l'exemple de la morphine, on sait qu'après son passage au foie, la molécule sera transformée en deux molécules dont l'une (Morphine-6-Glucuronide) possède une activité analgésique 30 fois supérieure à la morphine, tandis que l'autre (Morphine-3-Glucuronide) a des propriétés neuro-toxiques et pourrait être impliquée dans les phénomènes de tolérance et d'hyperalgésie. Des molécules comme le fentanyl transdermique ou comme la méthadone n'ont pas de métabolites actifs et deviennent ainsi des molécules plus sécuritaires si notre patient est insuffisant rénal ou dyalisé. Une molécule comme l'oxycodone donnera un métabolite actif, l'oxymorphone, et cette molécule est plus active que sa molécule-mère.

À la lumière de ces données, il est facile de comprendre que le statut rénal est primordial pour l'emploi sécuritaire des opioïdes. La connaissance de la créatinine plasmatique est un atout important, car couplé à l'âge, au sexe et au poids idéal de notre patient il nous est facile de connaître la clairance de notre médicament et de réajuster les posologies. L'équipe pharmacien-médecin devient incontournable dans de tels cas, soit par contact direct ou encore grâce aux programmes (Epocrat, Lexidrug, etc.) pour ordinateurs de poche. Avec l'emploi des opioïdes sur une base régulière et prolongée, on se rend compte en clinique de phénomènes de tolérance à la médication. Cette tolérance est un phénomène d'adaptation physiologique du corps humain et est normal à bien des égards. Il est devenu de pratique tout à fait acceptée de procéder à la rotation d'un opioïde vers un autre opioïde lorsque certains symptômes (sédation inhabituelle, facultés intellectuelles s'amoindrissant, nausée, myoclonies) nous orientent vers des phénomènes de tolérance ou d'hyperalgésie causée par un opioïde. Il est alors temps de changer notre médicament et aussi notre posologie car un changement d'opioïde implique une diminution de 25 à 50 % de la dose du nouvel agent.

La coanalgésie

Encore là notre arsenal est impressionnant, car les opioïdes sont rarement, sinon jamais le remède universel à la douleur chronique. D'autres classes médicamenteuses ont des vertus analgésiques en soi, bien que non encore acceptées officiellement par les administrations gouvernementales. Leur emploi repose sur des argumentations physiologiques et sur des anecdotes médicales de cas rapportés dans les revues médicales. Certains exemples viennent à l'esprit spontanément : les inhibiteurs de la noradrénaline et de la sérotonine, certains anticonvulsivants comme topiramate ou gabapentin et bien d'autres. Pathophysiologiquement, on sait que la sensibilisation des récepteurs du N-méthyl D-Aspartate (NMDA) à l'étage spinale aura comme effet une amplification de la douleur et son auto-entretien par des mécanismes chimiques et électriques très sophistiqués. Nos stratégies doivent donc changer et viseront la diminution de décharges électriques

spontanées ou ectopiques du système nerveux central et du système nerveux périphérique.

D'autres classes de molécules verront à désactiver les récepteurs NMDA et ainsi bloquer certains canaux calciques neuronaux, ou encore rehausser l'effet synergique de la noradrénaline et sérotonine au niveau du système µ opioïde (les antidépresseurs tricycliques ou de plus récentes molécules comme venlafaxine, citalopram, bupropion, etc.). Une autre classe de molécules inhiberont les décharges électriques ectopiques. D'où cette logique d'employer des stabilisateurs de membrane (lidocaïne, mexilétine), des bloqueurs du NMDA comme le dextrométorphan, la kétamine ou méthadone, des anticonvulsivants ancients de type carbamazépine ou plus récents de type gabapentin, lamictal, topiramate).

C'est avec l'emploi de ces classes de médicament que le risque de heurts entre la médecine basée sur l'évidence et la médecine plus pragmatique survient. Si on prend pour exemple la classe des antidépresseurs, il est d'enseignement coutumier de dire que l'amitryptiline demeure le médicament le plus représentatif, le plus connu (50 ans) et le plus utilisé pour la co-analgésie en douleur chronique et neuropathique. Par contre, il est de plus en plus accepté d'employer un inhibiteur plus sélectif de la sérotonine ou de la noradrénaline, à tout le moins avec notre clientèle âgée pour profiter d'un profil d'innocuité nettement meilleur et moins problématique que celui de l'amitryptiline et congénères qui ont des effets anticholinergiques désastreux pour la cognition, la vigilance, la physiologie cardiaque et urinaire. On peut se questionner et répondre à cette interrogation : vaut-il mieux utiliser des molécules avec un maximum d'effets tant bénéfiques que désagréables qui risquent d'amener une mauvaise compliance au traitement, ou ne vaut-il pas mieux utiliser une molécule de la même classe qui est moins efficace pour la douleur et plus sécuritaire avec une meilleure compliance dans la prise du médicament?

À l'introduction d'un nouveau médicament, une question devrait être immédiate : « puis-je retrancher un médicament ou en diminuer un? »

Le raisonnement tenu pour les antidépresseurs tricycliques peut s'appliquer à la classe des anticonvulsivants. Soit dit en passant que ces derniers sont renommés avoir des effets analgésiques sans toutefois en avoir l'indication officielle. Quoiqu'il en soit, la carbamazépine est un excellent produit en douleur chronique et neuropathique (tic douloureux, prophylaxie de la migraine), mais les effets secondaires au niveau hématologique sont tels que maintenant on emploiera plutôt le gabapentin, le lamictal ou le topiramate. Comme le gabapentin et le topiramate sont éliminés par voie rénale, la connaissance de la clairance chez les gens âgés est primordiale car, chez un dialysé, une dose de gabapentin de 150 mg par 24 heures peut être suffisante alors que la personne plus jeune avec fonction rénale normale peut dépasser 3 600 mg par 24 heures.

Les interactions médicamenteuses

Traiter des gens qui sont déjà avancés en âge c'est jouer avec une pharmacopée impressionnante. Lorsque par-dessus la médication régulière vient s'ajouter des principes actifs nouveaux reliés à la douleur, il faut prescrire avec circonspection à cause des dangers du changement pharmacocinétique de tous ces médicaments lorsqu'ils sont associés. Les médicaments sont des substances étrangères et le foie fera tout en son pouvoir pour neutraliser et éliminer ces molécules qu'il ne reconnaît pas, aidé par le rein.

Les cytochromes sont aux médicaments ce que sont les anticorps aux virus et bactéries.

Lorsqu'un patient doit prendre plusieurs types différents de médicaments, le foie doit pouvoir métaboliser tous ces médicaments avec son système de cytochromes.

Un médicament donné est habituellement rendu inoffensif par un seul cytochrome. Si deux ou trois médicaments doivent se présenter au cytochrome en même temps, il n'y aura qu'un seul médicament qui sera traité à la fois et c'est celui qui possède la plus grande affinité pour ce cytochrome. Donc les autres médicaments doivent attendre leur tour. D'où le danger qu'un médicament devienne temporairement un inhibiteur pour la dégradation d'un autre médicament passant par le même cytochrome.

La stratégie sera donc d'essayer de bâtir des combinaisons médicamenteuses qui emploieront le plus de cytochromes différents pour neutraliser les médicaments. Il faudra aussi prendre en considération dans nos combinaisons la capacité qu'ont certaines molécules xénobiotiques d'induire ou d'inhiber un set de cytochromes.[9]

Devant l'énormité de la tâche, il est toujours bon d'avoir un pharmacien qui peut nous aider avec ces différents concepts.

Pour terminer, les patients âgés, de plus en plus âgés, sont et seront le lot croissant quotidien et régulier de tous les praticiens. Aux pathologies coutumières est venue s'ajouter une maladie qui risque d'affecter une majorité de notre clientèle tôt ou tard : la douleur chronique. Cette nouvelle entité pathologique ne peut être guérie; est rarement une menace directe pour la vie et s'attaque directement à la qualité déjà amoindrie de la vie de ces patients.

Tout comme la cécité ou la surdité, la douleur chronique enlève une grande partie d'autonomie et de capacités à participer à la vie sociale et à entrer en relation avec les autres humains. La médecine peut redonner une vision acceptable et une audition adéquate à une très grande quantité de personnes âgées. De plus en plus aujourd'hui, les options pharmacologiques et non pharmacologiques contre la douleur peuvent redonner une qualité acceptable de vie et une fonctionnalité compatible avec l'autonomie pour une quantité de gens. *Clin*

Références

1. Lefèbvre-Chapiro Sylvie, Douleur et sujet âgé, Département de diagnostic et de traitement de la douleur, Hôpital Lariboisière, Paris, France, Sept. 2003.
2. Handschild, Pain Management in Frail, Community-living Elderly Patients, Archive of Internal Medecine, 2000;161 :2721-2724
3. Gibson Stephen J., Pain and Aging, Procedings of the 10th World Congress on Pain, August 2002.
4. http://www.sniil.fr/html/DSI_echelle_doloplus.htm
5. Lüllmann Heinz, Mohr Klaus, Atlas de Poche de Pharmacologie, Médecine -Sciences , Flammarion 3ième édition 2003
6. The Management of Persistant Pain in Older Persons, Journal of the American Gériatrics Society,50(6): 1-20.
7. Finucane Thomas E. MD, Overview and Critics of the New AGS Guidelines for the Management of Persistant Pain in older Adults, Medscape Internal Medecine 4 (2), 2002.
8. Stevens Rom A. MD, Ghazi Salim M. MD, Routes of Opioïd Analgesic Therapy in the Management of Cancer Pain, Cancer Control; JMCC 7 (2): 132-141, 2000.
9. Turgeon Jacques PhD, Michaud Véronique B Pharm., Le cytochrome P450 et les interactions médicamenteuses, L' Actualité médicale, Cahier de formation Médicale Continue, 12 juin 2002.