



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE
2012**

FACULTE DE PHARMACIE

**LES NOUVELLES FORMES GALENIQUES
DES MEDICAMENTS ANTALGIQUES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 02 avril 2012

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Karim TITA**
né le 04 juillet 1986 à Bruxelles (Belgique)

Membres du Jury

Président :	Mr Philippe MAINCENT,	Professeur, Faculté de Pharmacie de NANCY
Juges :	Mme Colette ZINUTTI, Mlle Anna GARREC, Mr Christophe DIDIER,	MCU, Faculté de Pharmacie de NANCY Docteur en Médecine Générale, NANCY Docteur en Pharmacie, Pharmacie de la Salle, NANCY

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU *

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU *	Discipline d'enseignement
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV ☞	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ☞	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
PROFESSEUR AGREGÉ		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

☞ En attente de nomination

** Discipline du Conseil National des Universités :*

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon Président et directeur de Thèse,

Monsieur Philippe MAINCENT,

Professeur des universités, laboratoire de pharmacie galénique.

Pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre confiance quant à ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de ma plus vive reconnaissance

A mon Jury,

Madame Colette ZINUTTI,

Maître de Conférences, laboratoire de pharmacie galénique.

Merci de l'intérêt que vous avez porté à cette thèse, ainsi que du temps que vous y avez consacré. Votre gentillesse et vos conseils m'ont beaucoup touchés et encouragés tout au long de ce travail.

Veillez croire en ma profonde reconnaissance.

Mademoiselle Anna GARREC,

Docteur en médecine,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger votre travail,

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

Monsieur Christophe DIDIER,

Docteur en pharmacie,

Merci pour votre sympathie, votre bonne humeur, et la confiance dont vous m'avez témoignée dès mon arrivée dans votre officine.

Vous m'avez fait l'honneur de juger cette thèse. Trouvez dans ce travail le témoignage de ma plus profonde estime et ma sincère gratitude.

A mes parents,

Je vous remercie pour toutes les valeurs que vous m'avez inculquées et apprises, votre soutien, votre compréhension et tout votre amour. Veuillez trouver dans ce travail toute ma reconnaissance.

A ma sœur,

Pour avoir toujours été présente à mes côtés, merci de toute l'aide que tu auras pu m'apporter lors de la rédaction de ce travail. Je vous souhaite à toi et Gregory, tout mes vœux de bonheur. Que les joies d'une merveilleuse vie soient vôtres.

A mes amis,

Romain, Maxime, Hamza, Loïc, Paul-Edouard, Fathi, John, Nathalie, Justine, Steven, Mathieu, Axel.

Pour tous les bons moments passés ensemble et pour votre soutien.

A toute l'équipe de la pharmacie de la salle,

Pour leur aide sans faille, le partage de leurs connaissances professionnelles et leur bonne humeur légendaire. Ces trois années passées à vos côtés seront pour moi inoubliables.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES.....	4
TABLE DES TABLEAUX.....	5
INTRODUCTION.....	6
I. Définitions et généralités.....	7
I.1. La nociception.....	7
I.2. La douleur.....	7
I.3. Différences entre douleur chronique et douleur aiguë.....	8
I.3.a. La douleur aiguë.....	8
I.3.b. La douleur chronique.....	8
I.4. Les différentes composantes de la douleur.....	9
I.4.a. La composante sensori-discriminative.....	9
I.4.b. La composante affectivo-émotionnelle et comportementale.....	9
I.4.c. La composante cognitive.....	10
I.5. Les différents types de douleur.....	10
I.5.a. Douleurs nociceptives.....	10
I.5.b. Douleurs inflammatoires.....	11
I.5.c. Douleurs neurogènes.....	11
I.5.d. Douleurs fonctionnelles.....	11
I.5.e. Douleurs psychogènes.....	12
II. Physiologie de la douleur.....	12
II.1. Les afférences nociceptives.....	13
II.1.a. Les fibres A β	14
II.1.b. Les fibres A δ	15
II.1.c. Les fibres C.....	15
II.2. Première et seconde douleur.....	16
II.3. Moelle épinière.....	17
II.3.a. Neurones nociceptifs spécifiques.....	18
II.3.b. Neurones nociceptifs non spécifiques ou à large gamme dynamique.....	19
II.4. Hyperalgésie primaire et secondaire.....	19
II.5. Voies de la douleur.....	21
II.6. Organisation du thalamus.....	23
II.7. Le cortex.....	24
II.8. Mécanismes endogènes de contrôle de la douleur.....	25
II.8.a. Mécanismes spinaux.....	26
II.8.b. Mécanismes descendants.....	27
II.8.c. Contrôle des centres supérieurs.....	28
III. Evaluation de la douleur.....	28
III.1. L'examen.....	29
III.2. Interrogatoire du patient.....	29
III.2.a. L'historique et le profil évolutif.....	29
III.2.b. La topographie de la douleur.....	30
III.2.c. Le type de douleur.....	30
III.2.d. L'intensité.....	30
III.2.e. Les facteurs de soulagement et d'aggravation.....	31
III.2.f. Les manifestations associées.....	31
III.2.g. L'impact sur la qualité de vie.....	31

III.3. Les échelles d'évaluation de la douleur	32
III.3.a. L'autoévaluation.....	33
III.3.a.1. Les échelles unidimensionnelles.....	33
III.3.a.1.1. L'échelle numérique (EN)	33
III.3.a.2. L'échelle verbale simple (EVS).....	34
III.3.a.2.1. L'échelle visuelle analogique (EVA)	34
III.3.a.3. Les échelles multidimensionnelles.....	35
III.3.a.3.1. Le Mac Gill Pain Questionnaire.....	36
III.3.a.3.2. Le Questionnaire Douleur de Saint Antoine	36
III.3.b. L'hétéro évaluation	37
IV. Les médicaments de la douleur.....	39
IV.1. Principes généraux	39
IV.1.a. Buts des traitements antalgiques.....	39
IV.1.b. Critères de choix d'un antalgique.....	40
IV.2. Les antalgiques utilisés en thérapeutique.....	41
IV.2.a. Les antalgiques périphériques (premier palier : douleurs légères)	41
IV.2.a.1. Aspirine et dérivés salicylés	43
IV.2.a.2. Paracétamol	44
IV.2.a.3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens	45
IV.2.a.4. Les antalgiques purs	46
IV.2.b. Les antalgiques opioïdes faibles (deuxième palier : douleurs moyennes)	46
IV.2.b.1. Codéine et dihydrocodéine	46
IV.2.b.2. Tramadol.....	47
IV.2.c. Les antalgiques opioïdes puissants (troisième palier : douleurs sévères)	48
IV.2.c.1. Morphine	50
IV.2.c.2. Fentanyl	52
IV.2.c.3. Buprénorphine.....	54
IV.2.c.4. Nalbuphine	55
IV.2.c.5. Hydromorphone.....	55
IV.2.c.6. Oxycodone.....	55
IV.2.c.7. Péthidine.....	56
IV.2.c.8. Rotation des opioïdes	56
IV.2.d. Les co-antalgiques	57
IV.2.d.1. Antidépresseurs.....	58
IV.2.d.2. Antiépileptiques.....	58
IV.2.d.3. Autres traitements.....	59
V. Les différentes formes galéniques des médicaments antalgiques de palier III (à l'exception des formes orales).....	59
V.1. Les formes galéniques destinées à la voie cutanée.....	59
V.1.a. Rappels physiologiques sur la peau	60
V.1.b. Biopharmacie et modulation de l'absorption cutanée.....	61
V.1.c. Les dispositifs transdermiques passifs	62
V.1.c.1. Durogésic®	64
V.1.c.2. Durogésic D-Trans®	65
V.1.c.3. Matrifen® et autres génériques du Durogésic®.....	66
V.1.d. Les dispositifs transdermiques actifs.....	67
V.1.d.1. Ionsys®	68
V.2. Les formes galéniques destinées à la voie buccale	70
V.2.a. Rappels physiologiques sur la muqueuse buccale.....	70
V.2.b. Biopharmacie et modulation de l'absorption au niveau buccal.....	72
V.2.c. Avantages et limites de l'administration buccale	73
V.2.d. Actiq®	75
V.2.d.1. Schéma de titrage	76
V.2.d.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	77
V.2.d.3. Modalités d'élimination	78

V.2.e. Effentora®.....	78
V.2.e.1. Schéma de titrage.....	79
V.2.e.2. Propriétés pharmacocinétiques	80
V.2.e.3. Modalités d'élimination.....	81
V.2.f. Abstral®.....	81
V.2.f.1. Schéma de titrage.....	83
V.2.f.2. Propriétés pharmacocinétiques	84
V.2.f.3. Modalités d'élimination.....	84
V.3. Les formes galéniques destinées à la voie nasale	84
V.3.a. Rappels physiologiques sur la muqueuse nasale	84
V.3.b. Biopharmacie et modulation de l'absorption au niveau nasal	85
V.3.c. Instanyl®.....	86
V.3.c.1. Schéma de titrage.....	87
V.3.c.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	88
V.3.c.3. Modalités d'élimination	89
V.3.d. Pecfent®	89
V.3.d.1. Schéma de titrage	91
V.3.d.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	91
V.3.d.3. Modalités d'élimination	92
CONCLUSION.....	94
BIBLIOGRAPHIE.....	95

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Voies de la douleur, de la périphérie au cortex	13
Figure 2 Coupe d'un nerf	14
Figure 3 : Première et seconde douleur.....	17
Figure 4 : Contact synaptique avec le neurone de projection	18
Figure 5 : Hyperalgésie primaire.....	20
Figure 6 : Hyperalgésie secondaire	21
Figure 7 : Trajet des voies des sensibilités extra-lemniscals	22
Figure 8 : Origine et trajet des sensibilités lemniscals	23
Figure 9 : Illustration de la théorie du portillon.....	27
Figure 10 : Echelle visuelle analogique.....	35
Figure 11: Echelle Clamart.....	38
Figure 12: Schéma de biosynthèse des prostaglandines.....	42
Figure 13: Sites d'action des antalgiques	43
Figure 14: Schéma d'une coupe de peau fine	61
Figure 15: Structure des systèmes transdermiques	63
Figure 16: Administration transdermique de fentanyl par iontophorèse	68
Figure 17: Système iontophorétique d'administration transcutanée de fentanyl.....	69
Figure 18: Structure générale de la muqueuse buccale.....	71
Figure 19: Schéma pratique de titration	77
Figure 20: schéma de titrage pour Instanyl®	88
Figure 21: Concentration plasmatiques moyennes de fentanyl après administration de doses uniques de Pecfent et d'OFTC (Oral Transmucosal Fentanyl Citrate) chez des sujets sains	92

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les différents types de fibres afférentes	16
Tableau 2: Echelle d'évaluation de la qualité de vie chez un patient douloureux.....	32
Tableau 3: Echelle numérique.....	33
Tableau 4: Echelle verbale simple	34
Tableau 5: Questionnaire douleur de Saint Antoine (Forme abrégée)	37
Tableau 6: Equivalences en morphine du fentanyl transdermique.....	53
Tableau 7: Equivalences de doses équi-analgésiques.....	57
Tableau 8: Facteurs influençant l'absorption cutanée.....	61
Tableau 9 : Composition du dispositif transdermique Durogésic®	65
Tableau 10: Composition et dimensions du Durogésic® et Durogésic D-Trans®	66
Tableau 11: Taille et contenance en fentanyl de Durogesic® et Matrifen®	66
Tableau 12: Avantages et limites de l'administration de principes actifs par voie buccale	74

INTRODUCTION

La douleur correspond à un signal d'alarme de l'organisme pour signifier une remise en cause de son intégrité physique. Elle concerne une grande partie de la population générale, se décline sous plusieurs formes et son intensité est très variable. Elle est ressentie de façon très différente, selon les patients, et selon les pathologies qu'elle accompagne. Longtemps ignorée, du fait de son caractère subjectif, la douleur du patient est aujourd'hui mieux entendue et mieux prise en compte.

La lutte contre la douleur est depuis plusieurs années une priorité de santé publique et constitue un élément de la politique d'amélioration de la qualité des soins. Depuis le milieu des années 80, avec l'apparition des premiers dispositifs transdermiques passifs, les thérapeutiques antalgiques ne cessent de progresser. En témoigne l'apparition régulière de nouvelles formes galéniques, destinées à enrichir l'arsenal de lutte contre les douleurs modérées à intenses. Ces nouvelles formes permettent un meilleur confort pour le patient. De plus, en améliorant la compliance, une meilleure efficacité antalgique est assurée.

Dans la première partie de ce travail, nous traiterons la physiopathologie, l'étiologie et l'évaluation de la douleur. Nous aborderons, dans un second temps, les principaux traitements disponibles pour la prise en charge du patient souffrant de douleur.

Enfin, nous nous attarderons dans la troisième partie de ce travail sur la présentation des nouvelles voies d'administration de la molécule de fentanyl, à savoir les voies transdermique, buccale et nasale. Nous insisterons alors sur les avantages, les inconvénients, ainsi que sur la pharmacocinétique de ces différentes voies d'administration de cette molécule.

I. Définitions et généralités

I.1. La nociception

La nociception désigne le processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoque la sensation douloureuse. Elle correspond à l'ensemble des fonctions de l'organisme qui permettent de détecter, percevoir et réagir à des stimulations internes et externes potentiellement nocives pour l'organisme.

I.2. La douleur

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et l'IASP (International Association for Study of Pain) la douleur est définie comme « sensation et émotion désagréables associées à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou présentées en des termes décrivant de telles lésions »¹.

De plus, nous pouvons rajouter à cela que tous les individus ne sont pas égaux face à la douleur. En effet, la perception de cette douleur est influencée en grande partie par :

- le vécu de la personne : une même lésion subie à des périodes différentes de la vie engendrera un ressenti qui ne sera pas forcément le même entre ces deux moments.

- son niveau de compréhension et de connaissance du fonctionnement de sa douleur.

- son état psychique et social actuel ainsi que par sa culture. La douleur donne un ressenti à peu près équivalent d'une culture à l'autre mais là où la différence se crée, c'est que chacune de ces cultures éduque l'individu de telle manière que ces réactions face à la douleur diffèrent d'une culture à l'autre. Ainsi, tous ces éléments psycho-socio-culturels empêchent d'établir un lien direct entre une intensité de stimulation nocive et une intensité de douleur ressentie.

I.3. Différences entre douleur chronique et douleur aiguë

I.3.a. La douleur aiguë

La douleur aiguë est avant tout un signal d'alarme veillant au maintien de l'intégrité de l'organisme, permettant ainsi d'éviter une situation pouvant provoquer l'apparition et/ou l'aggravation d'une lésion. La douleur est qualifiée d'aiguë lorsque les symptômes durent moins de 30 jours. On peut en distinguer deux types dont nous étudierons les mécanismes en détail un peu plus loin:

- La douleur rapide (première douleur): elle est qualifiée ainsi lorsque les mécanismes d'enclenchement mettent en jeu des fibres sensibles nociceptives de type Aδ à conduction rapide. Dans le cas présent, la douleur ressentie est vive (de type piquûre) et la localisation de l'origine du message douloureux peut se faire avec une grande précision.

- La douleur lente (seconde douleur): dans ce cas là, l'organisme perçoit le message douloureux comme étant plutôt diffus. C'est une douleur de type brûlure, véhiculée par des fibres sensibles nociceptives de type C (fibres amyéliniques de petit calibre). La localisation de l'origine du message est beaucoup moins précise.

Dans les deux cas (rapide ou lente), la douleur aiguë s'accompagne, selon son intensité, d'anxiété liée aux conséquences de la lésion et engendre des signes physiques et psychologiques tels que l'agitation, des tremblements des extrémités, l'hypersudation, des cris, des pleurs... Il faut donc, dans tous les cas, traiter la cause et soulager rapidement la douleur aiguë pour éviter de laisser des traces majeures sur le psychisme et le comportement de l'individu, ou encore qu'il n'y ait passage à la chronicité de cette douleur.

I.3.b. La douleur chronique

On parle de douleur chronique lorsque la douleur persiste au delà de 3 à 6 mois². Dans ce cas là, et contrairement à la douleur aiguë qui a pour fonction essentielle la

protection de l'organisme et le maintien de son intégrité, la douleur chronique n'a aucun objectif biologique. Il est essentiel de savoir qu'elle peut devenir un syndrome, une maladie qui affecte le quotidien de la personne atteinte, avec un retentissement plus ou moins marqué sur l'humeur, les activités professionnelles, psychosociales ou familiales, le sommeil ainsi que sur le comportement.

On distingue au moins deux grandes catégories de douleurs chroniques :

- Les douleurs liées à une pathologie évolutive, notamment maligne (cancer, SIDA...).
- Les douleurs chroniques non malignes liées à une pathologie séquellaire, peu ou pas évolutive (lésion post-traumatique, lésion nerveuse...).

I.4. Les différentes composantes de la douleur

La douleur peut être caractérisée par différentes composantes, décrites ci-dessous.

I.4.a. La composante sensori-discriminative

La composante sensori-discriminative correspond à la capacité de l'organisme à déceler la nature (brûlure, piquûre...), la localisation, l'intensité et enfin la durée (courte, répétée, continue...) de la stimulation douloureuse³.

I.4.b. La composante affectivo-émotionnelle et comportementale

La composante affectivo-émotionnelle et comportementale confère le caractère désagréable de la sensation douloureuse, c'est ce que l'on appelle concrètement la souffrance. La douleur provoque des modifications comportementales (réactions d'anticipation, d'attention, de fuite...) et touche également l'affectif et l'émotion (angoisse, anxiété, dépression)⁴. La diffusion de l'information douloureuse dans des régions corticales, notamment préfrontales et limbique, en serait en partie la cause.

I.4.c. La composante cognitive

La composante cognitive est liée à l'expérience douloureuse de l'individu et dépend de plusieurs facteurs. Tout d'abord, comme nous l'avons vu précédemment, les facteurs socio-culturels modifient la façon de percevoir la douleur. Il en est de même pour les expériences auxquelles ont été confrontées les personnes souffrantes, qu'elles soient personnelles ou familiales. Intervient également l'analyse par le malade de l'attitude de son entourage familial (inquiétude, indifférence...) ainsi que du milieu soignant (prescription, examens complémentaires, hospitalisation). Enfin, entre en compte la manière dont le patient va donner une signification à sa douleur. Par là, on entend les idées fausses ou non adaptées à la réalité, que la personne peut intégrer au cours de sa vie (ex : cancérophobie...).

I.5. Les différents types de douleur

Nous pouvons diviser les douleurs selon un système les affectant en cinq catégories fonctionnelles et ainsi mieux décider de telle ou telle approche thérapeutique selon le cas^{5,6}.

I.5.a. Douleurs nociceptives

En général transitoires, les douleurs nociceptives font suite à une stimulation nociceptive qui peut être thermique, mécanique ou chimique. Ce type de douleur est essentiel au maintien de l'intégrité de l'organisme et donc à la survie de l'individu, car il joue un rôle important dans les réflexes nociceptifs (réflexes de retrait). Cependant, à la suite d'une grave lésion ou d'une maladie postopératoire, la douleur devient trop élevée voire insupportable. Il faut alors envisager rapidement une approche thérapeutique pour y remédier, afin d'éviter d'affecter la qualité de vie du patient et de réduire par conséquent les possibilités d'un passage à la chronicisation. Les traitements suggérés dans ce cas seront les analgésiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et parfois stéroïdiens, ainsi que les opioïdes pour leurs effets au niveau des récepteurs périphériques et de leurs effets anti-inflammatoires à ce niveau⁷.

I.5.b. Douleurs inflammatoires

Les douleurs inflammatoires sont la conséquence d'une hyperalgie survenant lors du processus de réparation tissulaire secondaire à une lésion. Elles jouent un rôle algésiogène et participent à la guérison de la blessure. Cette inflammation périphérique a pour origine l'activation des cellules participant à la réparation des cellules endommagées (macrophages, mastocytes, granocytes neutrophiles). Les principaux traitements à envisager dans ce cas-là seront en première intention les anti-inflammatoires non stéroïdiens, mais aussi les inhibiteurs de la cyclooxygénase de type II (COX-2 ou coxib) pour leurs effets plus spécifiques sur la COX-2.

I.5.c. Douleurs neurogènes

Les douleurs neurogènes ou neuropathiques ont pour origine l'atteinte du système nerveux. L'approche thérapeutique sera différente selon que la douleur est d'origine centrale (spinale, syndrome thalamique) ou périphérique (lésion, compression, neuropathie diabétique...). Les traitements pharmacologiques suggérés sont les opioïdes, les anticonvulsivants, les anti-arythmiques, les antidépresseurs et les antagonistes des récepteurs NMDA.

I.5.d. Douleurs fonctionnelles

Les douleurs fonctionnelles sont dues à un dérèglement du système nerveux central, par une hyperactivité des systèmes excitateurs (potentialisant le message douloureux), ou par un blocage des mécanismes endogènes d'inhibition de la douleur. Les approches pharmacologiques consisteront en l'activation des systèmes inhibiteurs de la douleur, par les antidépresseurs, de par leur activité sérotoninergique et/ou noradrénergique. Ils pourraient faciliter les CIDN (Contrôle Inhibiteur Diffus induit par des stimulations nociceptives).

I.5.e. Douleurs psychogènes

Les douleurs psychogènes sont d'origine purement psychologique. Le diagnostic de ce type de douleur est à priori un diagnostic d'élimination. Il est évoqué lorsque la sémilogie douloureuse est atypique, l'examen du patient est normal, et les explorations fonctionnelles et notamment neurophysiologiques restent négatives. Le diagnostic de la douleur psychogène doit être confirmé par un bilan psychopathologique positif (conversion hystérique, phobie, hypocondrie, désordre émotionnel...). On essaie alors de déterminer précisément les événements qui sont survenus dans la vie du patient et qui ont directement précédé l'apparition des manifestations douloureuses. Il peut s'agir d'un traumatisme affectif (deuil, divorce) ou socioprofessionnel avec ou sans antécédents dépressifs. La prise en charge thérapeutique de ce type de patient reposera principalement sur l'administration prolongée d'anxiolytiques et/ou d'antidépresseurs ainsi que sur l'utilisation de techniques psychologiques (relaxation, psychothérapie, hypnothérapie)².

II. Physiologie de la douleur¹⁴

Pour comprendre les mécanismes physiologiques de la douleur, nous allons étudier étape par étape le trajet du message douloureux, de la périphérie aux centres nerveux, sans oublier les mécanismes endogènes de modulation de la douleur dans les différentes structures du système nerveux.

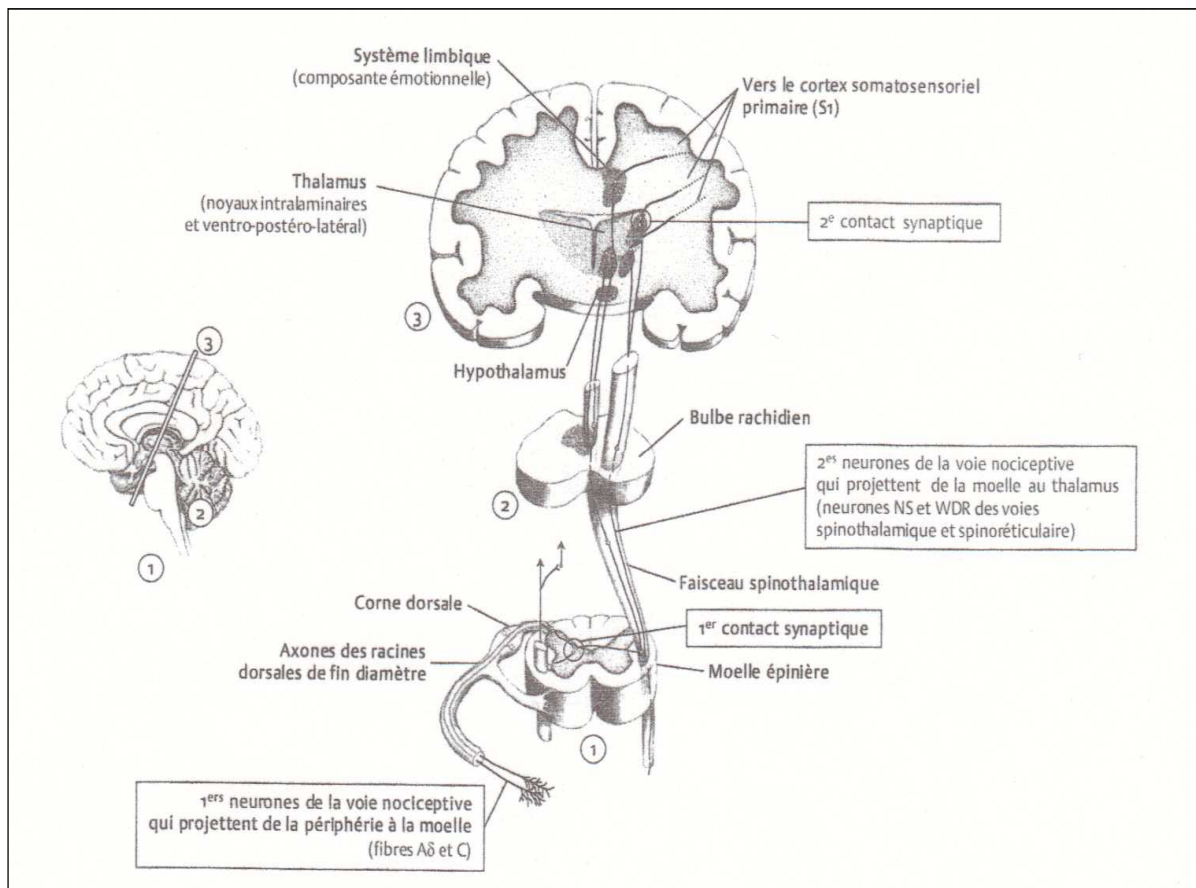


Figure 1 : Voies de la douleur, de la périphérie au cortex⁸

II.1. Les afférences nociceptives

Il existe trois classes de fibres nerveuses somatiques (figure 2 et tableau 1). Les fibres Aβ de gros calibre sont des fibres myélinisées à conduction rapide participant entre autres à la modulation de la douleur, mais qui, en règle générale, donnent des informations non nociceptives. Les fibres Aδ myélinisées sont de plus petit calibre et sont des fibres à conduction relativement rapide. Elles ont un seuil de recrutement élevé, et conduisent par conséquent les informations nociceptives d'une manière rapide et précise. Le troisième type de fibres mis en jeu dans le mécanisme de nociception correspond aux fibres C. Ce sont des fibres de petit calibre et, contrairement aux autres, sont amyéliniques. Elles conduisent l'information nociceptive d'une manière plutôt lente et diffuse.

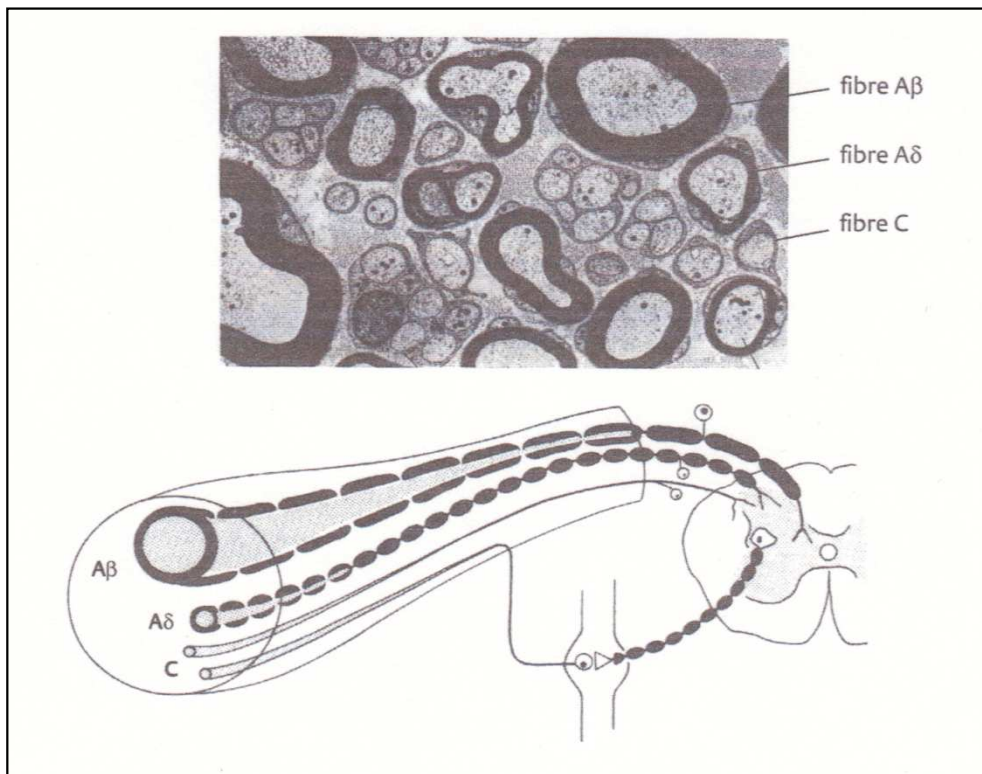


Figure 2 : Coupe d'un nerf⁹

Voyons à présent en détail chacune de ces afférences.

II.1.a. Les fibres A β

Les fibres A β , fibres myélinisées de gros calibre (6 à 12 μ m) et à vitesse de conduction rapide (35 à 75 m/s), jouent principalement un rôle dans la conduction d'informations non nociceptives comme le toucher léger, mais permettent aussi de recruter des interneurones inhibiteurs dans la substance gélatineuse des cornes postérieures de la moelle qui bloqueront les informations nociceptives en provenance du même segment de la moelle ou du même dermatome. C'est la théorie du portillon¹⁰ sur laquelle nous reviendrons plus loin.

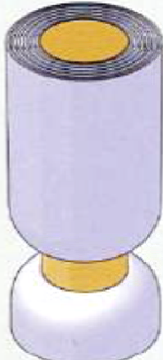



II.1.b. Les fibres A δ

Les fibres A δ sont des fibres myélinisées de petit calibre (1 à 5 μ m) et à vitesse de conduction moins rapide que les fibres A β (5 à 30m/s) mais plus rapide que les fibres C non myélinisées. De par cette vitesse de conduction relativement rapide, les fibres A δ sont à l'origine de la première sensation douloureuse suite à une stimulation nociceptive (la douleur rapide vu précédemment). Il existe différents types de fibres A δ ¹¹. D'une part les mécanorécepteurs, répondant à des stimulations mécaniques susceptibles de provoquer des blessures, et d'autre part les récepteurs polymodaux qui répondent aussi bien à des stimulations mécaniques qu'à des stimulations thermiques. Cependant, il faut ajouter que même si les mécanorécepteurs répondent préférentiellement à des stimulations mécaniques, une stimulation thermique sur ces récepteurs peut abaisser leur seuil de réponse, c'est ce qu'on nomme l'hyperalgésie. Les fibres A δ représentent la très grande majorité des fibres myélinisées.

II.1.c. Les fibres C

Les fibres C sont des fibres amyéliniques de faible calibre (0,2 à 1,5 μ m) et à vitesse de conduction relativement lente (0,5 à 2m/s). Contrairement aux fibres A δ avec leur vitesse de conduction rapide, les fibres C vont avoir un rôle dans la seconde douleur (la douleur lente). Elles représentent près de trois quarts des fibres des nerfs périphériques et sont en grande majorité nociceptives. De par la complexité de leurs réponses à des stimulations thermiques, chimiques et mécaniques, ces fibres sont qualifiées de fibres polymodales.

Tableau 1: Les différents types de fibres afférentes¹²

Axons from skin	A α	A β	A δ	C
Axons from muscles	Group I	II	III	IV
				
Diameter (μm)	13–20	6–12	1–5	0.2–1.5
Speed (m/sec)	80–120	35–75	5–30	0.5–2
Sensory receptors	Proprioceptors of skeletal muscle	Mechanoreceptors of skin	Pain, temperature	Temperature, pain, itch

II.2. Première et seconde douleur

Comme nous l'avons vu précédemment, à la suite d'une stimulation nociceptive, les fibres A δ transmettent l'influx nerveux rapidement, occasionnant ainsi une sensation brève et aiguë de piqûre à l'endroit de la douleur. C'est cette information qui est à la base du réflexe de retrait permettant au membre atteint de se soustraire de la source de la stimulation nociceptive. Dans un deuxième temps, les fibres C transportent l'information nociceptive qui apporte une sensation plus diffuse de brûlure (figure 3a). On peut démontrer cela expérimentalement, en appliquant un garrot bloquant les apports trophiques aux cellules nerveuses. Cela affectera dans un premier temps les fibres myélinisées (A δ). Seules les fibres C seront en fonction. L'application d'une stimulation nociceptive dans le cas présent ne sera perçue que tardivement et de façon diffuse, comme une brûlure, indépendamment du fait que la stimulation soit thermique ou mécanique à la base (figure 3b). Par ailleurs, si l'on applique localement de la capsaïcine (extrait de piment fort), cela aura d'abord pour effet de produire une sensation de brûlure et une sensibilisation de la région affectée qui deviendra hyperalgique. Par contre, à plus haute dose, la capsaïcine aura pour effet de bloquer la

transmission nerveuse des fibres C par son action entre autres sur les canaux calciques¹³, isolant ainsi les fibres A δ . La stimulation nociceptive sera perçue cette fois-ci rapidement et précisément. Enfin, aucune douleur secondaire ne fera son apparition (figure 3c).

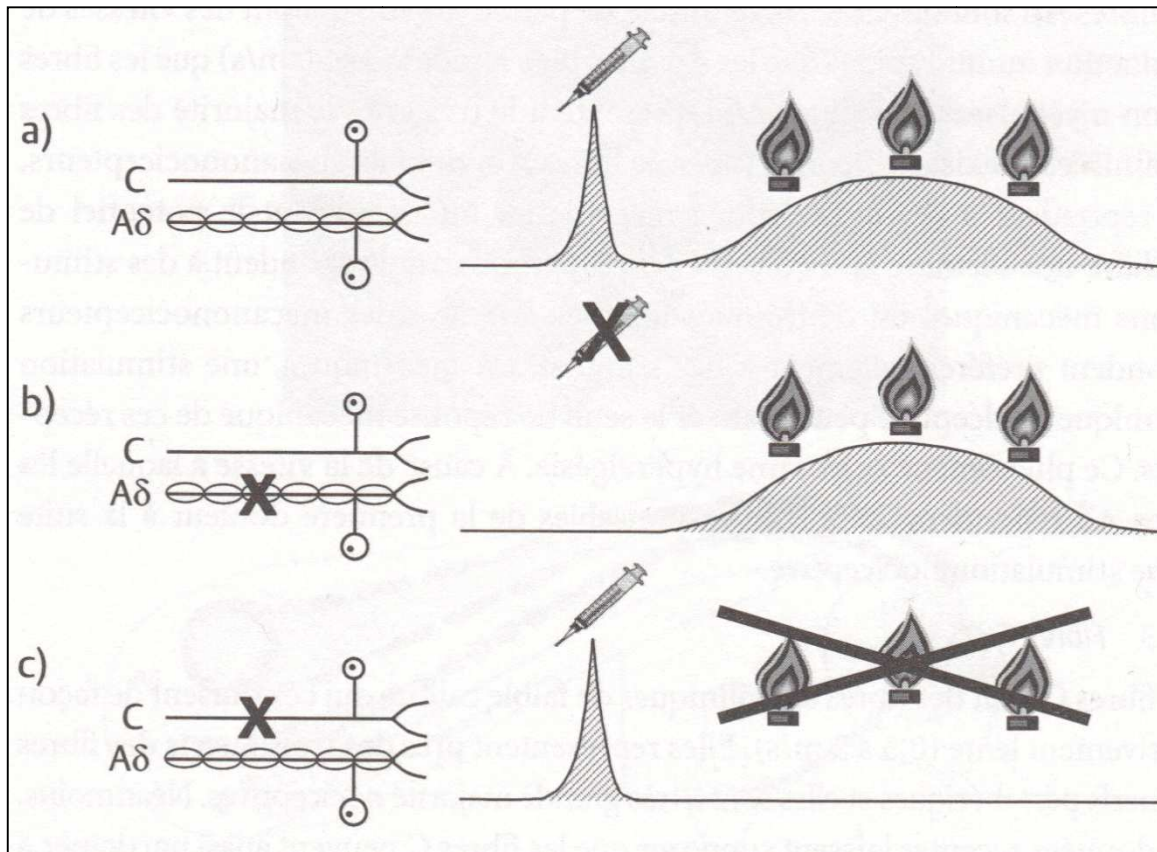


Figure 3 : Première et seconde douleur¹⁴

II.3. Moelle épinière

C'est une étape très importante lors du cheminement de la douleur. En effet, après une stimulation des différentes afférences nociceptrices vues précédemment, celles-ci vont venir faire un premier contact synaptique avec les neurones secondaires (neurones de projection ou protoneurones). Ces derniers se situent dans les lames superficielles (I et II) et plus profondes (IV et V) de Rexed dans les cornes postérieures de la moelle (figure 4).

Les neurones secondaires vont permettre de faire transiter le message nociceptif vers les centres supérieurs mais aussi de moduler l'information nociceptive transmise à ces centres par la présence d'un réseau complexe comprenant les terminaisons des neurones nociceptifs primaires, les neurones secondaires, des interneurons et les neurones des voies descendantes.

Ces neurones secondaires se divisent en deux groupes : les neurones de projections nociceptifs spécifiques et les neurones de projections non spécifiques ou à large gamme dynamique.

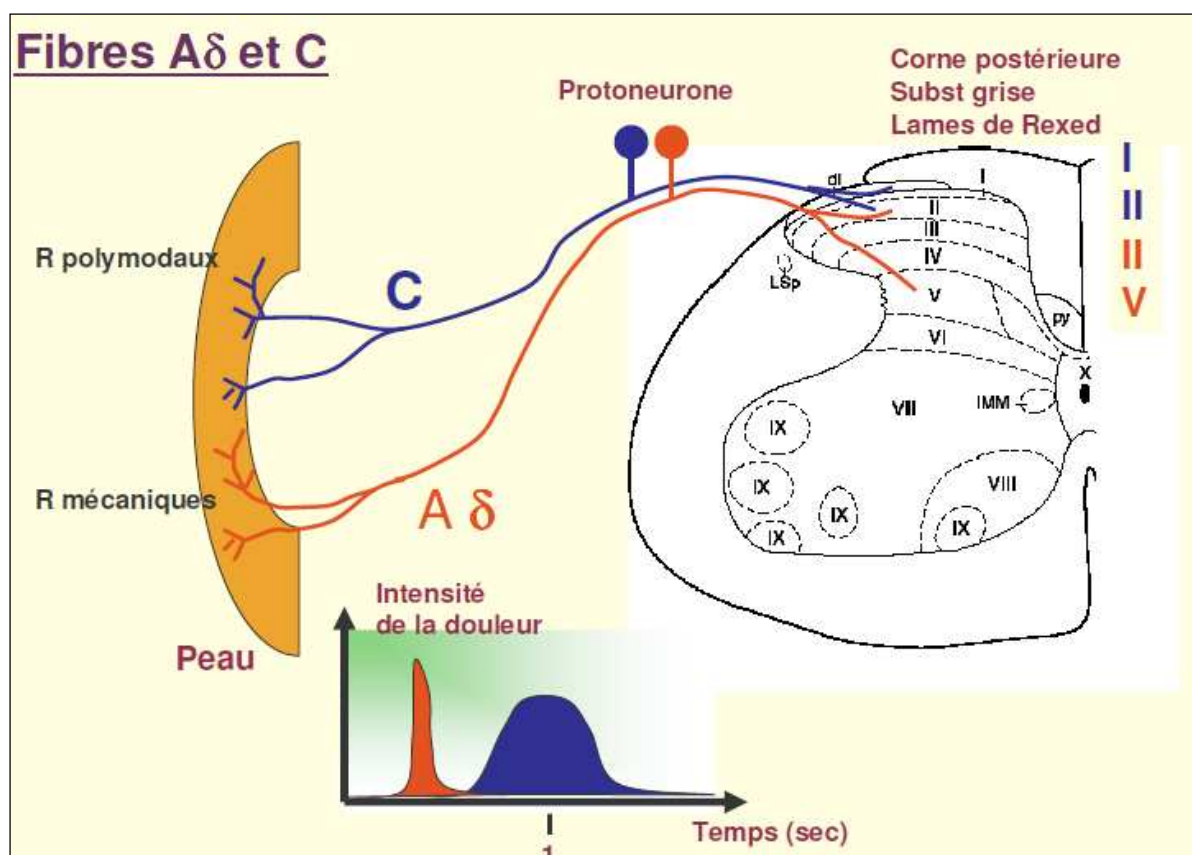


Figure 4 : Contact synaptique avec le neurone de projection¹⁶

II.3.a. Neurones nociceptifs spécifiques

Les neurones nociceptifs spécifiques sont des neurones qui ne répondent qu'à des stimulations thermiques ou mécaniques d'une intensité potentiellement

douloureuse. Ils sont divisés en deux sous-groupes selon qu'ils sont recrutés exclusivement par les fibres A δ ou par les fibres A δ et C.

II.3.b. Neurones nociceptifs non spécifiques ou à large gamme dynamique

Les neurones nociceptifs non spécifiques sont des neurones à petits champs récepteurs recevant des afférences non seulement des fibres A δ et C, mais aussi des fibres A β qui rappelons le, sont des fibres transmettant principalement des informations non nociceptives. Ainsi, ces neurones répondent graduellement à des intensités de stimulation qui varient de non nociceptive à nociceptive. Il est important de noter que les neurones nociceptifs non spécifiques sont dynamiques et donc les champs récepteurs sont à la fois composés de surfaces excitatrices, mais aussi inhibitrices et que des modifications de ces champs récepteurs jouent un rôle actif dans certaines douleurs chroniques. Pour exemple, il a été montré chez l'animal que la douleur inflammatoire pouvait modifier les champs récepteurs au niveau de la moelle épinière. Cela a pour conséquence d'augmenter la fréquence de décharge et la population des neurones nociceptifs qui répondent à une stimulation donnée¹¹.

II.4. Hyperalgésie primaire et secondaire

L'hyperalgésie correspond à une exagération de la réponse à une stimulation normalement douloureuse. On la qualifie de primaire lorsque l'hyperalgésie a pour origine le point de lésion et de secondaire lorsque l'origine est centrale.

L'hyperalgésie primaire s'explique par le fait qu'à la suite d'une lésion, plusieurs substances pronociceptives (prostaglandines, histamine, potassium, substance P, sérotonine, bradykinine) sont relâchées en périphérie conduisant au recrutement des nocicepteurs avoisinant le site de la blessure et produisant ainsi une sensibilisation par diminution du seuil d'excitabilité neuronale (figure 5).

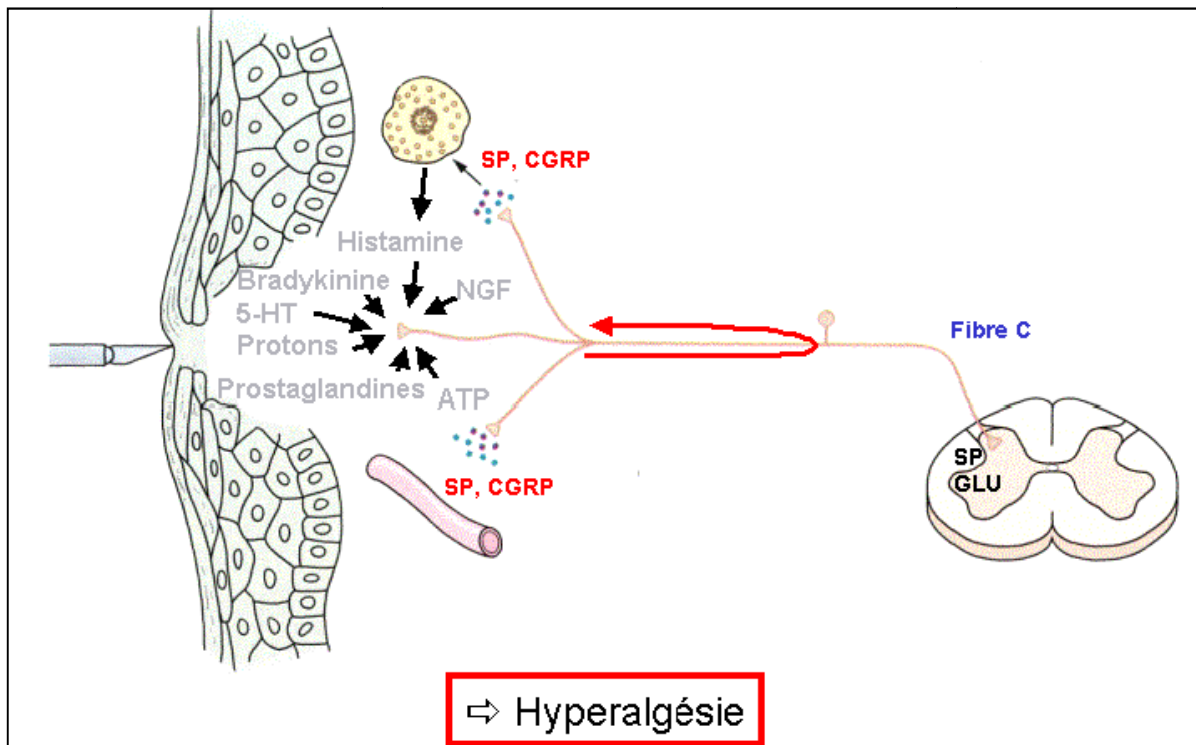


Figure 5 : Hyperalgésie primaire¹⁶

L'hyperalgésie secondaire a une origine centrale. En effet, le recrutement répété des fibres C au niveau d'un tissu lésé aura tendance à provoquer une sensibilisation des neurones de projections dans les cornes postérieures de la moelle (figure 6). Ce phénomène peut durer de quelques heures à plusieurs jours^{17,18}. Ainsi, une stimulation douloureuse intense et répétée recrutera des fibres nociceptives, dont les fibres C, libérant ainsi des peptides tels la substance P ou la CGRP (Calcitonin Gen Related Peptide) ainsi que des acides aminés excitateurs tels le glutamate ou encore l'aspartate. Une fois libérés, ces acides aminés excitateurs vont permettre de recruter à leur tour des récepteurs post-synaptiques de type AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-isoxazole) et NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Les peptides vont, quant à eux, recruter des récepteurs NK1 pour la substance P et des récepteurs NK2 pour CGRP. Il faut tout de même préciser que la stimulation prolongée des récepteurs NMDA provoque l'activation de gènes à expression rapide, donnant ainsi une sensibilisation cellulaire de longue durée. Cela favorise une hyperalgésie pouvant perdurer même une fois la blessure disparue. Sur le plan clinique, le phénomène de sensibilisation centrale permet de mieux comprendre l'importance de soulager la douleur le plus tôt possible afin d'éviter la chronicisation.

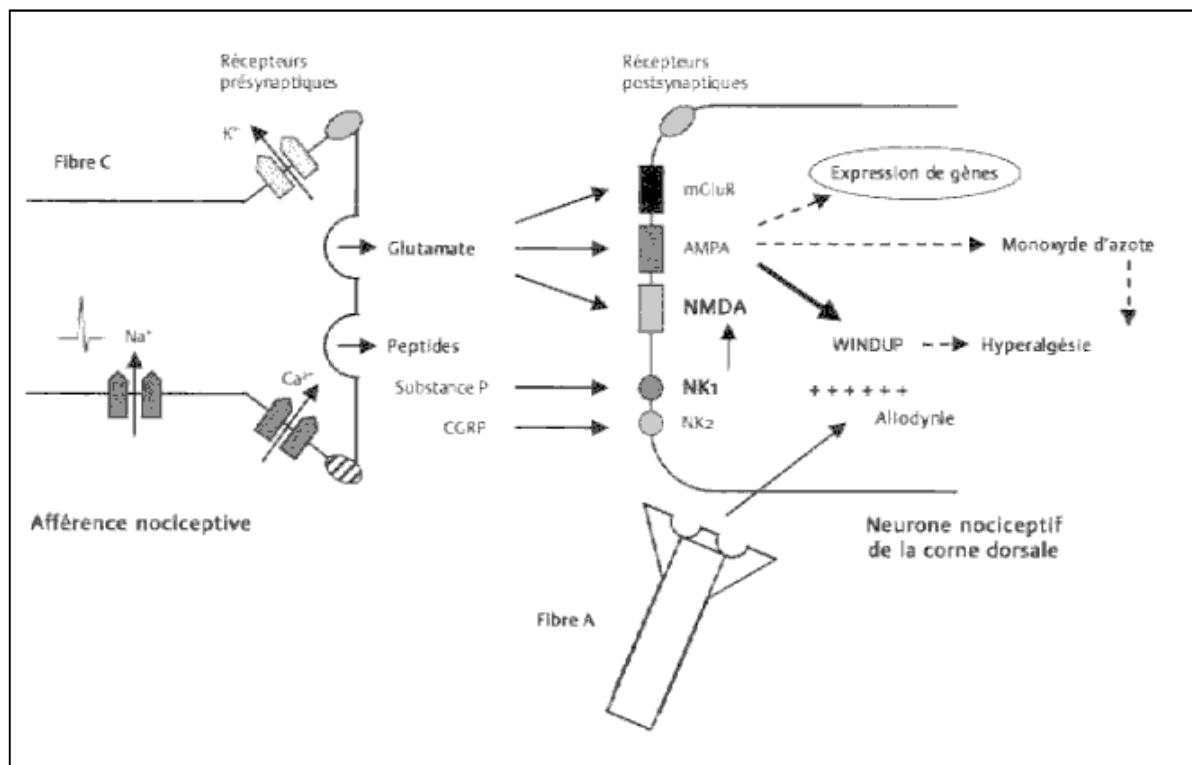


Figure 6 : Hyperalgésie secondaire¹⁹.

II.5. Voies de la douleur

La majorité des informations nociceptives cheminent par le quadrant antérolatéral de la moelle épinière. Nous pouvons diviser ces voies nociceptives en deux principaux faisceaux : le faisceau spinothalamique latéral et le faisceau spinothalamique réticulaire (ou spinothalamique médian). L'acheminement des informations non nociceptives en provenance des fibres A β va suivre quant à lui principalement la voie des cordons postérieurs (lemniscale).

Revenons maintenant au trajet des informations nociceptives: le faisceau spinothalamique latéral, situé en position latérale au niveau de la moelle épinière, se projette directement vers les noyaux thalamiques latéraux du complexe ventrobasal (VPL : Ventro-Postéro-latéral) et ventro-postéro-médian (VPM).

Les cellules de projection du faisceau spinothalamique, provenant principalement des lames I et IV-VI, projettent vers les noyaux du complexe ventrobasal controlatéral. Ces fibres, par leurs champs récepteurs relativement précis et leurs afférences rapides, se projettent vers les régions thalamiques puis corticales ayant des représentations

somatotopiques précises permettant ainsi une localisation exacte de la douleur et donne donc l'aspect sensori-discriminatif de la douleur (figure 7).

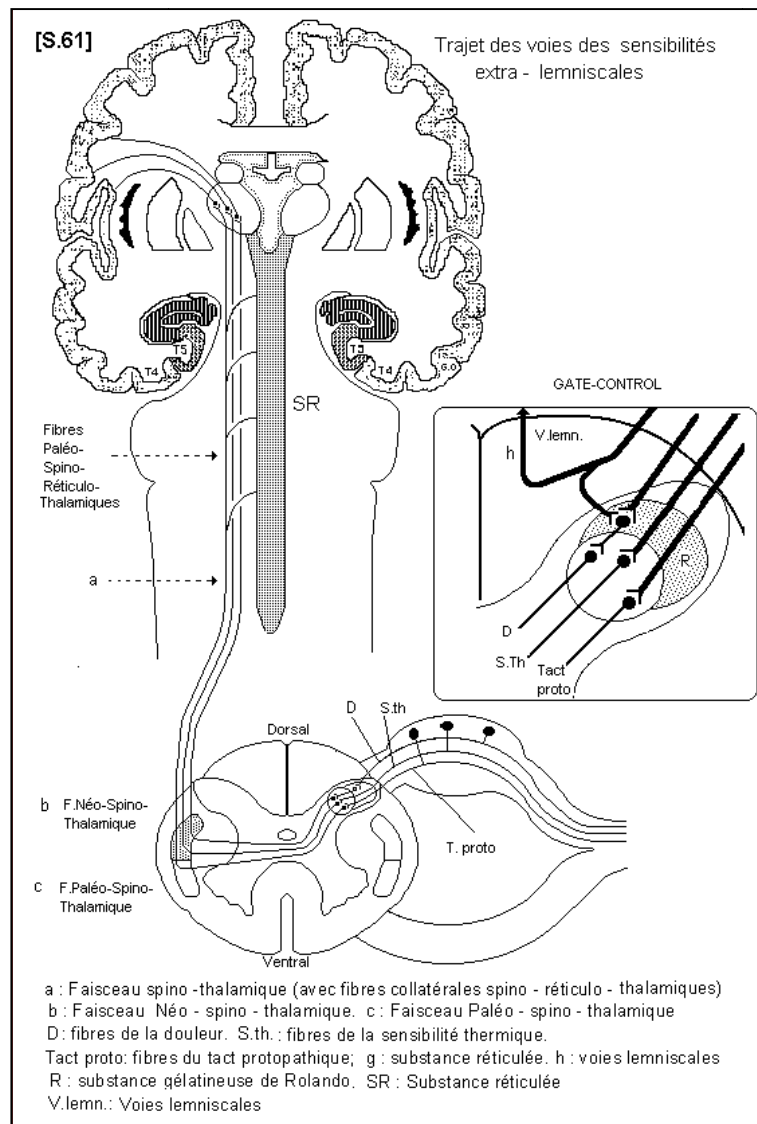


Figure 7 : Trajet des voies des sensibilités extra-lemnisciales²⁰

Le faisceau spinoréticulaire situé au niveau médian de la moelle épinière, dont la majorité des afférences provient des lames VII et VIII, se projette vers les noyaux médians du thalamus et certaines structures du tronc cérébral dont la substance grise périaqueducule et le noyau raphé²¹ (figure 8). Contrairement à la voie spinothalamique latérale, qui joue un rôle dans l'aspect sensori-discriminatif de la douleur, la voie spinoréticulaire intervient sur l'aspect désagréable de la douleur (aspect motivo-affectif)²¹. Cela est dû à la présence dans cette voie de fibres dont les champs récepteurs sont plus larges provenant essentiellement de fibres C, se projetant vers les régions du

tronc cérébral, du thalamus et du cortex jouant des rôles dominants dans la mémoire et les émotions.

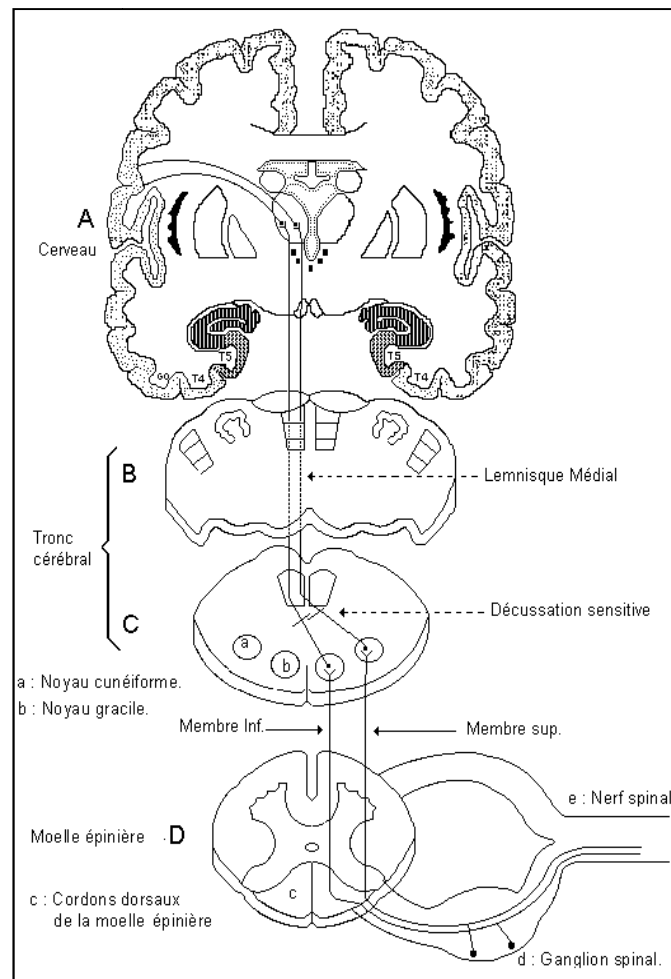


Figure 8 : Origine et trajet des sensibilités lemniscales²⁰

II.6. Organisation du thalamus

Les neurones secondaires des voies spinothalamique et spinoréticulaire projettent vers les noyaux du thalamus. Ces derniers peuvent être subdivisés en deux groupes : les noyaux du complexe ventrobasal et les noyaux du complexe centromédian (CM) intralaminaire.

- Les noyaux du complexe ventrobasal se projettent vers le cortex somatosensoriel primaire et secondaire (SI, SII), après avoir reçu leurs afférences principalement de la voie spinothalamique.

- Les noyaux du complexe centromédian reçoivent principalement leurs afférences de la voie spinoréticulaire et se projettent vers les différentes structures du système limbique.

Cette division simplifiée permet de mettre en évidence le chemin des informations nociceptives. Elles vont à la fois rejoindre les centres consacrés à la composante sensori-discriminative (voie spinothalamique) de la douleur, et aussi rejoindre des centres consacrés à la composante motivo-affective (voie spinoréticulaire).

La synthèse des informations fournies par ces deux centres permet à la fois de donner des informations sur la localisation, l'intensité et la durée de la douleur par l'intermédiaire de la voie spinothalamique. Elle permet également de donner l'aspect désagréable de la douleur ou le danger que représente cette douleur pour l'organisme par la voie spinoréticulaire.

Le thalamus étant un centre d'intégration de la douleur, il joue un rôle très important dans la modulation de l'information nociceptive. Pour preuve, la stimulation thalamique montre une réelle efficacité chez des patients pour lesquels aucune autre approche analgésique traditionnelle ne semblait fonctionner^{22,23}. D'autre part, certaines personnes peuvent revivre les composantes sensorielles et émotives de douleurs disparues depuis longtemps pendant la stimulation du thalamus lors d'une neurochirurgie²⁴. Ceci permet de croire que certains circuits thalamiques encodent les informations nociceptives de façon latente et qu'elles peuvent s'éveiller à la suite d'une lésion centrale.

II.7. Le cortex

Tout comme nous l'avons fait pour le noyau thalamique, le cortex peut être divisé de manière simplifiée en groupes recevant des afférences soit de la voie sensori-discriminative, soit de la voie motivo-affective. La tomographie par émission de positrons (TEP) a permis l'étude d'images cérébrales des régions impliquées dans la douleur. Quatre zones principales sont impliquées dans la nociception : le cortex

somatosensoriel primaire (S1) situé dans la circonvolution post-centrale du lobe pariétal, le cortex somatosensoriel secondaire (S2) dans l'operculum pariétal, le cortex cingulé antérieur (CCA) au niveau de la circonvolution du corps calleux et enfin l'insula dans le lobe du cortex insulaire (CI), qui se trouve sous le lobe temporal et frontal au niveau de la scissure de Sylvius.

Malgré la vision simpliste de cette division cérébrale, nous pouvons dire que les structures S1 et S2 jouent un rôle prépondérant dans la composante sensorio-discriminative de la douleur, tandis que CCA et CI sont impliqués dans la composante motivo-affective de la douleur.

II.8. Mécanismes endogènes de contrôle de la douleur

L'information nociceptive est modulée à tous les niveaux du système nerveux central. Cette modulation peut être, soit excitatrice (elle augmente la réponse nociceptive) ; soit inhibitrice (elle produit une analgésie endogène). Il est donc possible qu'un dérèglement d'un de ces mécanismes endogènes de contrôle de la douleur puisse être la cause de douleurs chroniques. Les douleurs persistantes n'ont donc pas uniquement comme origine une augmentation des afférences nociceptives, mais peuvent aussi résulter d'une baisse de l'inhibition ou d'une augmentation de l'excitation centrale.

Afin de mieux comprendre les mécanismes endogènes mis en œuvre dans la modulation du message douloureux, nous allons les présenter en trois niveaux d'inhibition des afférences nociceptives du système nerveux central :

- Les mécanismes spinaux qui produisent des effets localisés
- Les contrôles inhibiteurs descendants qui produisent des effets diffus
- Les mécanismes des centres supérieurs qui, selon les conditions, seront de nature diffuse ou locale.

II.8.a. Mécanismes spinaux

Selon la théorie du portillon de Melzack et Wall¹⁰ (figure 9), l'intégration du message douloureux au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière se ferait à la manière d'une porte, qui s'ouvrirait selon les fibres stimulées. Dans ce cas, elle laisserait passer le message nociceptif vers les centres supérieurs ou alors se fermerait et bloquerait dans ce deuxième cas de figure la transmission, en stoppant au niveau spinal le message douloureux.

Pour expliquer ce phénomène, il faut s'intéresser dans un premier temps aux fibres A δ et C. En effet, leurs afférences nociceptives ont un contact excitateur avec les fibres afférentes de la moelle (neurones nociceptifs secondaires), et vont également avoir une action inhibitrice sur les interneurones inhibiteurs de la substance gélatineuse de la moelle, ce qui provoque une facilitation du passage de l'influx nociceptif vers les centres supérieurs. Au contraire, la stimulation sélective des afférences à gros calibre (fibres A β) va permettre quant à elle de recruter les interneurones inhibiteurs cités précédemment et donc stopper cet influx nociceptif.

La stimulation sélective des fibres afférentes de gros calibre non nociceptives va permettre de soulager la douleur en réduisant l'influx nerveux douloureux vers le cortex par blocage des fibres de petit calibre A δ et C. Il faut tout de même préciser que cette inhibition est segmentaire et qu'elle n'agit que sur le territoire cutané stimulé.

La compréhension de ce phénomène permet d'expliquer des gestes courants comme le fait de se frotter la peau après s'être cogné, il s'agit alors de calmer la douleur par une autre sensation non douloureuse.

Des thérapeutiques utilisent également ce phénomène pour traiter des pathologies douloureuses. Pour exemple, nous pouvons citer la stimulation électrique transcutanée à basse intensité (TENS), qui va consister en une stimulation sélective des fibres A β de gros calibre afin de soulager quasi instantanément certaines douleurs d'origine périphérique.

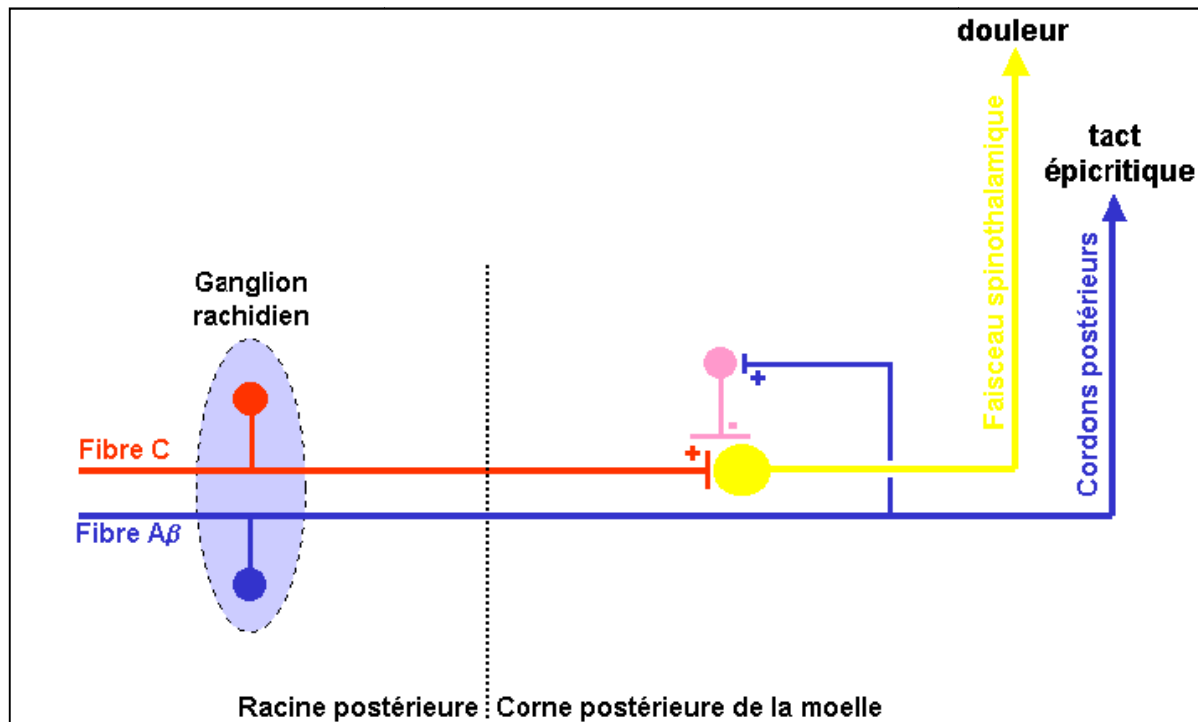


Figure 9 : Illustration de la théorie du portillon

II.8.b. Mécanismes descendants

Quelques années après la mise en évidence de la théorie du portillon, Reynolds montrera en 1969 qu'une stimulation de la substance grise périaqueducale (SGPA) située au niveau du tronc cérébral pouvait produire un effet suffisamment analgésique pour procéder à une chirurgie chez le rat²⁵. Il a été montré que des régions comme la SGPA ou encore les noyaux du raphé, étaient responsables du recrutement d'interneurones enképhalinergiques dans la moelle produisant ainsi une action analgésique, la SGPA étant à l'origine des voies descendantes sérotoninergiques et les noyaux du raphé de celles noradrénergiques.

A la fin des années 1970, l'étude de Bars et al.²⁶ complète cette théorie, en montrant que l'application stimulation nociceptive va transiter vers les centres supérieurs d'intégrations de la douleur. Elle va aussi envoyer des afférences vers différentes régions du tronc cérébral dont la SGPA et le noyau du raphé qui vont eux-mêmes envoyer des efférences inhibitrices vers les différents niveaux spinaux, produisant ainsi une inhibition diffuse. Le concept du contrôle inhibiteur diffus

nociceptif (CIDN) est donc posé²⁶. Son principe est qu'une stimulation nociceptive peut provoquer une inhibition généralisée des afférences nociceptives. Certains patients souffrant de douleurs chroniques et ayant une faible concentration de sérotonine et/ou de noradrénaline permettent de donner une illustration à ce phénomène. En effet, un déficit de ces mécanismes inhibiteurs a été mis en évidence chez ces derniers.

La compréhension de ce concept permet de mieux cerner l'action de médicaments sérotoninergiques et noradrénergiques comme certains antidépresseurs pour leur activité antalgique. Cela permet notamment de mieux cibler les populations susceptibles de répondre à ce type de traitement.

II.8.c. Contrôle des centres supérieurs

Les centres supérieurs du système nerveux central jouent un rôle prédominant dans la modulation de la douleur. Nous pouvons donner comme exemple l'hypnose. Dans une étude, deux groupes sont soumis à une stimulation thermique nociceptive de même intensité. L'un des groupes reçoit des suggestions proposant que la douleur produite par cette stimulation est faiblement désagréable. Pour l'autre groupe, les suggestions proposeront que celle-ci est fortement désagréable. On constate par cette expérience que l'activité du cortex somatosensoriel primaire associée à la composante sensori-discriminative de la douleur restent inchangées entre les deux conditions. A contrario, l'activité du cortex cingulé antérieur associée à la composante émotionnelle de la douleur était significativement réduite lors de la condition de suggestion de douleur moins désagréable. Les résultats de cette étude laissent supposer que la perception de la douleur peut être influencée par une simple opération de suggestion mentale.

III. Evaluation de la douleur

L'évaluation de la douleur permet de quantifier son intensité et ainsi d'aider le praticien à diagnostiquer la cause de la douleur. Le but étant de corriger le problème à la source. De plus, elle permet de mesurer la douleur afin de suivre son évolution et de mesurer l'efficacité d'un traitement. Une difficulté vient de la nature subjective de la douleur et du fait que plusieurs niveaux d'évaluation peuvent être envisagés. En effet,

nous pouvons soit chercher à mesurer globalement la douleur, soit apprécier sélectivement les différents facteurs physiques et psychologiques contribuant à la douleur. Il faut toutefois noter que la douleur étant une perception, la personne la plus à même de l'évaluer est le patient qui souffre.

III.1. L'examen

Il est important de procéder à un examen physique complet du patient afin de déterminer les effets de la palpation ainsi que de certains mouvements actifs et passifs sur la douleur. Les renseignements obtenus permettront d'aider à poser un diagnostic.

III.2. Interrogatoire du patient²⁸

L'interrogatoire a pour objectif de récolter un maximum d'informations afin de caractériser la maladie, de déterminer la biographie du patient ainsi que son adaptation à la maladie et à la douleur.

Cet interrogatoire doit comporter au minimum sept items, qui sont les suivants :

III.2.a. L'historique et le profil évolutif

Pour déterminer le profil évolutif du patient, il faudra s'intéresser à trois points :

- **l'ancienneté de la douleur** : cela permet de différencier une douleur chronique d'une douleur aiguë, sachant que le traitement apporté à un même type de douleur ne sera pas le même selon que celle-ci est aiguë ou chronique.
- **le mode de début et ses circonstances** : il convient de déterminer si la douleur est apparue de manière spontanée ou si elle est consécutive à un traumatisme, une maladie...
- **le mode évolutif, l'horaire** : on détermine si l'intensité de la douleur est stable dans le temps ou si elle est renforcée à des moments particuliers (repos, activités, repas...)

III.2.b. La topographie de la douleur

On cherche le siège maximal de la douleur, mais cela n'est pas suffisant. Il convient de déterminer son point de départ, son trajet et des éventuelles irradiations. Cette topographie de la douleur peut correspondre à une topographie neurologique (tronculaire : radial, cubital, sciatique... ou radiculaire : territoire sciatique, racine C6, C7...), être localisée, multifocale ou diffuse, profonde ou superficielle. Toutefois, il faut faire attention aux douleurs projetées à distance. Pour exemple, dans le cas d'une douleur irradiant dans le membre supérieur gauche, l'origine du trouble peut s'avérer être cardiaque. Autre exemple, une douleur radiculaire est souvent ressentie sur l'ensemble du trajet de la racine nerveuse comprimée et non uniquement au niveau du site de la compression.

III.2.c. Le type de douleur

Il s'agit là de donner des caractéristiques qualitatives à la douleur ressentie. Le patient devra décrire avec un maximum de précision le type de douleur qu'il ressent. Cela permettra par la suite de faciliter l'orientation du diagnostic. Par exemple, une céphalée décrite comme pulsatile aura tendance à évoquer une migraine, tandis qu'une céphalée sourde, comme une lourdeur, évoquera plutôt une céphalée de tension.

III.2.d. L'intensité

Sachant qu'il n'y a pas de corrélation directe entre l'intensité de la douleur ressentie et la gravité des lésions physiques, l'évaluation de cette intensité douloureuse permet de déterminer les patients nécessitant un traitement symptomatique antalgique. Elle permet aussi de suivre l'évolution spontanée et l'efficacité du traitement prescrit. Pour cela, différentes échelles d'évaluation sont utilisées, permettant ainsi de donner une estimation globale de l'intensité de la douleur. Nous verrons plus en détail ce sujet un peu plus loin.

III.2.e. Les facteurs de soulagement et d'aggravation

Les différentes circonstances pouvant soit moduler, soit déclencher la crise douloureuse sont recherchées. Il peut s'agir selon les cas, d'une posture particulière, d'un horaire, d'un point de contact, de l'ingestion d'un repas...

Il faudra par ailleurs établir comment le patient a réagi aux traitements antérieurs et préciser l'observance ainsi que les posologies du traitement administré.

III.2.f. Les manifestations associées

Certaines pathologies peuvent provoquer un ensemble de manifestations douloureuses qu'il faut savoir déceler. Par exemple, une algie vasculaire de la face s'accompagne de symptômes tels que les larmoiements, une rhinorrhée ainsi qu'une rougeur oculaire. Par ailleurs, pour une pathologie de l'appareil locomoteur, nous constatons chez le patient une raideur articulaire ainsi qu'un dérouillage matinal.

III.2.g. L'impact sur la qualité de vie

Afin d'apprécier la gravité d'une douleur, nous nous intéresserons ici aux différents changements ayant pu apparaître suite à la pathologie, dans la vie du patient : dans le cadre son activité professionnelle, une modification du sommeil, de son moral...

Le Tableau 2 présenté ci-dessous illustre le questionnaire remis au patient, dans le but de quantifier la gêne occasionnée par sa douleur dans son quotidien.

Tableau 2: Echelle d'évaluation de la qualité de vie chez un patient douloureux

Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre :

Humeur

Ne gêne pas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gêne complètement
-------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------

Capacité à marcher

Ne gêne pas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gêne complètement
-------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------

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

Ne gêne pas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gêne complètement
-------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------

Relation avec les autres

Ne gêne pas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gêne complètement
-------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------

Sommeil

Ne gêne pas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gêne complètement
-------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------

Goût de vivre

Ne gêne pas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gêne complètement
-------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------

III.3. Les échelles d'évaluation de la douleur³²

Les échelles d'évaluation de la douleur permettent d'évaluer globalement la douleur ressentie par le patient et ceci d'une manière standardisée. Ces évaluations permettent de suivre la réponse à un traitement chez un patient par leur simplicité et la rapidité à laquelle elles peuvent être effectuées. Elles permettent de connaître l'amélioration ou non de sa douleur.

Dans ces échelles d'évaluation de la douleur, nous pouvons distinguer deux méthodes que nous développerons dans ce qui suit: l'autoévaluation et l'hétéroévaluation. L'autoévaluation repose sur la description que fait le patient de sa douleur. L'hétéroévaluation consiste en l'observation comportementale du patient lorsque la communication avec celui-ci est difficile voir impossible. L'autoévaluation reste la méthode de choix car le patient est le mieux à même que tout autre d'exprimer la douleur qu'il ressent.

III.3.a. L'autoévaluation

Il existe deux types d'échelles dans le but qu'un patient fasse l'autoévaluation de sa douleur : les échelles unidimensionnelles et l'échelle numérique.

III.3.a.1. Les échelles unidimensionnelles

Ces échelles unidimensionnelles s'intéressent uniquement à l'aspect quantitatif de la douleur et peuvent par conséquent être considérées comme rudimentaires d'un point de vue scientifique. Elles ne prennent pas en compte ni les caractéristiques de cette douleur, ni les éventuels retentissements qu'elle pourrait avoir sur le comportement du patient. Par contre, ces échelles présentent l'intérêt d'être simples et donc facilement renouvelables par le personnel soignant. Le patient procède de lui-même à sa propre évaluation en estimant l'intensité de la douleur qu'il ressent à l'aide d'une échelle fournie par les soignants. Il en existe trois types :

III.3.a.1.1. L'échelle numérique (EN)

Le patient donne une cotation à sa douleur. En général, cette cotation se fait entre 0 et 10 mais peut se faire aussi entre 0 et 100. 0 correspondant à une absence totale de douleur et la note maximale (10 ou 100) correspondant à la douleur maximale imaginable. Cette méthode présente l'avantage de ne pas nécessiter de support papier et d'autre part, les échelles numériques sont réputées pour posséder une meilleure sensibilité que les échelles verbales. Cela en fait par conséquent un bon instrument en routine clinique.

Tableau 3: Echelle numérique

Pas de douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

III.3.a.2. L'échelle verbale simple (EVS)

Elle permet de quantifier la douleur à partir des réponses apportées par le patient à des adjectifs proposés. Ces échelles sont constituées usuellement de quatre à cinq catégories ordonnées de descripteurs. A chaque catégorie correspond un score (de 0 à 4).

Tableau 4: Echelle verbale simple

Douleur (1)	Scores	Soulagement	Scores
absente	0	nul	0
faible	1	faible	1
modérée	2	modéré	2
intense	3	important	3
extrêmement intense	4	complet	4

III.3.a.2.1. L'échelle visuelle analogique (EVA)

Il s'agit d'une ligne horizontale (ou verticale) d'une longueur habituelle de 10 cm avec à ses deux extrémités un repère qualitatif (par exemple : « aucune douleur » d'un côté et « la pire des douleurs imaginables » de l'autre) ou chiffré (figure 10). Au verso, la règle est graduée en millimètre, ce qui permet de mesurer exactement la position du curseur déplacé par le malade. La mesure s'effectue au millimètre près, ce qui peut éventuellement poser problème face à un patient qui tremble ou ayant des troubles visuels. Cependant, malgré cela, ces échelles restent parmi les plus utilisées en pratique clinique grâce à leur assez bonne sensibilité et leur facilité d'emploi.

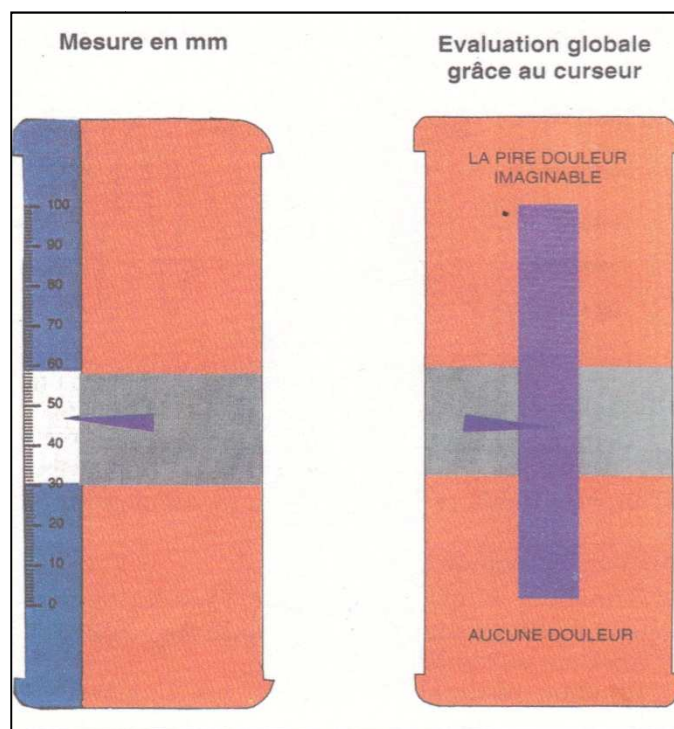


Figure 10 : Echelle visuelle analogique

III.3.a.3. Les échelles multidimensionnelles

Contrairement aux échelles vues précédemment, les échelles multidimensionnelles ne s'arrêtent pas à l'aspect quantitatif de la douleur. Elles permettent aussi d'évaluer son aspect qualitatif. Le patient décrit les répercussions qu'a sa douleur sur un plan sensoriel et affectif dans sa vie quotidienne (gênante, angoissante, déprimante...), son milieu socio-professionnel, sa vie de famille. L'avantage de ces échelles est qu'elles contiennent plusieurs descripteurs. Ceci permet donc de mieux évaluer la douleur. Cependant, ces questionnaires sont plus longs à traiter qu'une échelle visuelle analogique par exemple, et peuvent aussi poser des problèmes de compréhension pour le patient. Ils sont fréquemment utilisés pour évaluer la douleur chronique car ils apprécient l'intensité douloureuse mais aussi le vécu de cette douleur.

On peut distinguer deux types de questionnaires multidimensionnels, le Mac Gill Pain Questionnaire (MGPQ) et son adaptation française, le Questionnaire Douleur de Saint-Antoine (QDSA)

III.3.a.3.1. Le Mac Gill Pain Questionnaire

Cet outil a été mis au point par Melzack en 1975. Il est constitué d'une liste de 78 qualificatifs répartis en 20 sous-classes correspondant chacune à un aspect de la douleur et en 4 classes : sensorielle, affective, mixte (sensorielle et affective), évaluative.

L'analyse des mots utilisés par le patient pour décrire sa douleur va apporter des nuances quantitative et qualitative à l'évaluation. Par exemple, concernant les qualificatifs proposés dans la classe « affective », si le patient, choisit les termes : fatigante, à soulever le cœur, affreuse, épuisante, déprimante... cela reflète un état d'anxiété ou même de dépression dont il faudra tenir compte pour le personnel soignant. Autre exemple concernant la classe « sensorielle » les qualificatifs : frémissement, secousse, piquûre... permettent d'orienter le diagnostic en éliminant par exemple l'idée d'une douleur liée à une lésion du système nerveux périphérique (désafférentation) qui provoquerait plutôt une douleur de type brûlure.

III.3.a.3.2. Le Questionnaire Douleur de Saint Antoine

Comme nous l'avons dit plus haut, le QDSA est une adaptation française du MG PQ faite par François BOURREAU. Ce questionnaire comporte 61 qualificatifs répartis en 17 sous-classes : 9 sensoriels, 7 affectives et 1 évaluative. Après avoir sélectionné le terme le mieux approprié dans une sous-classe, le patient peut pondérer son jugement grâce à une échelle de 0 à 4, le score est ainsi calculé en procédant à la somme des notes choisies par le patient.

Il existe une version abrégée du QDSA, comportant pour sa part 16 sous-classes décrivant une douleur. Tout comme pour la version longue, le patient a le choix du score pour chacune de ces sous-classes. Le choix de cette version courte est beaucoup plus adapté pour des patients dont l'état de santé est dégradé.

Tableau 5: Questionnaire douleur 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.

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

VÉRIFIEZ QUE VOUS AVEZ RÉPONDU À TOUTES LES QUESTIONS !

III.3.b. L'hétéro évaluation

Dans le cas où la communication avec le patient est difficile voire impossible (très jeunes enfants ou personnes atteintes d'un handicap empêchant une verbalisation précise de la douleur), les échelles d'hétéro évaluation représentent alors une solution de choix pour quantifier la douleur ressentie par le patient (figure 11). Cette méthode se base sur l'observation comportementale de la personne souffrante. Cela présente l'avantage de pouvoir déceler et quantifier un phénomène douloureux chez une personne ne pouvant pas communiquer. Par contre, tout l'aspect qualitatif de cette douleur ne pourra faire l'objet d'une évaluation. Il est donc plus difficile de déterminer la source de la pathologie et par conséquent d'administrer l'antalgique adapté. Par ailleurs,

l'hétéro évaluation repose sur une interprétation du professionnel de santé et dépend de sa bonne connaissance du patient. Comme nous l'avons dit précédemment, l'autoévaluation reste la méthode de choix pour aborder l'aspect non seulement quantitatif mais aussi qualitatif de la douleur. Le patient étant le seul à pouvoir orienter efficacement le personnel soignant vers le bon traitement.

Nom :		Sexe :
Prénom :		Pathologie :
Age :	Poids :	Mode d'anesthésie :
ITEMS	JOUR/HEURE	
EXPRESSION DU VISAGE	0 = détendu 1 = grimace peu marquée, passagère 2 = grimace marquée, crispation 3 = visage ferme	
QUALITE DES PLEURS VERBALISATION (*)	0 = ne pleure pas, ne se plaint pas (*) 1 = pleure, se plaint d'un inconfort général (*) 2 = gémit, crie, se plaint et localise sa douleur (*) 3 = ne crie plus, ne parle plus (*)	
SOCIABILITE, CONSOLABILITE	0 = s'intéresse à son environnement 1 = contact facile, est consolé rapidement 2 = est stimulé difficilement, est consolé difficilement 3 = inconsolable, refuse le contact	
POSITION ANTALGIQUE	0 = absence de position antalgique 1 = éviter certaines positions mais n'en paraît pas gêné 2 = Pos. Ant. qui calme 3 = n'arrive pas à trouver de position antalgique	
MOTRICITE SPONTANEE MOBILISATION	0 = motricité habituelle pour lui, pas de réticence à la mobilisation 1 = lenteur, rareté des mouvements, réticence à la mobilisation 2 = pas de mouvements spontanés, se protège avant la mobilisation 3 = figé, mobilisation impossible	
AGITATION, QUALITE DU SOMMEIL	0 = calme, sommeil détendu 1 = agitation modérée, sommeil légèrement perturbé 2 = hyper-réactivité, sommeil agité entrecoupé de pleurs ou de plaintes 3 = enfant épuisé, n'arrive pas à trouver son sommeil	
SCORE :		
Nom de l'évaluateur :		
DIVERS : autres comportements observés, non cités ci-dessus		
TRAITEMENT MEDICAMENTEUX : Spécialité :		
Dose administrée :		
Mode d'administration :		
AUTRE : toute action visant à soulager la douleur autre que le traitement médicamenteux (massage, musique, maternage.....)		

Figure 11: Echelle Clamart

IV. Les médicaments de la douleur

IV.1. Principes généraux

Le traitement antalgique doit répondre à plusieurs objectifs et la prescription d'antalgiques doit s'adapter à l'intensité, au caractère et à la nature du syndrome douloureux. Le produit efficace et le mieux toléré sera sélectionné sans faire appel d'emblée aux antalgiques les plus puissants. La voie orale sera privilégiée dans les cas où celle-ci est possible.

IV.1.a. Buts des traitements antalgiques

Les buts d'un traitement antalgique sont nombreux. Afin d'établir le meilleur schéma thérapeutique, le personnel soignant devra pour cela prendre en compte plusieurs critères :

- Identifier l'étiologie de la douleur, par exemple une douleur par excès de nociception (douleur classique) répondra très bien aux antalgiques. A contrario, pour une douleur de désafférentation, ces même antalgiques constituent une contre-indication, les antidépresseurs tricycliques seront préconisés.
- Prévenir la douleur. Le but étant ici d'anticiper la douleur plutôt que de la traiter. On privilégiera alors une administration régulière d'une quantité appropriée d'antalgiques plutôt que d'établir un rythme « à la demande ».
- Supprimer la mémoire de la douleur. En effet, l'attente anxieuse et le souci de la douleur sont diminués par une prévention efficace de celle-ci.
- Maintenir une conscience non embrumée. Beaucoup de malades se trouvent pris entre une douleur perpétuelle et une somnolence. Un état indolore sans somnolence exige une adaptation soigneuse des doses en fonction des besoins de chaque malade.
- Entretenir une affectivité normale, cela permet au patient de rester en liaison avec son entourage sans que son humeur ne soit modifiée, ni en étant exacerbée ni au contraire déprimée.

- Faciliter l'administration des médicaments. Le but étant de choisir la forme d'administration la plus adéquate afin de permettre au malade de garder un maximum d'indépendance et de mobilité.

IV.1.b. Critères de choix d'un antalgique

L'autre difficulté rencontrée par le personnel soignant concerne le choix de l'antalgique à administrer. Ce choix se base sur trois principaux critères : la nature de la douleur, son caractère et enfin son intensité.

Concernant la nature de la douleur, nous pouvons dire que celle-ci est un facteur prédictif de la réponse au traitement. A titre d'exemple, nous pouvons citer les antalgiques morphiniques qui seront plus indiqués dans les douleurs chroniques d'origine néoplasique que dans les douleurs d'origine neurologique ou rhumatismale. Dans le cas de douleurs viscérales, les antalgiques périphériques seront moins efficaces que sur d'autres types de douleurs.

Pour ce qui est du caractère de la douleur, il sera nécessaire de déterminer par exemple s'il s'agit d'une douleur chronique. Dans ce cas, le traitement sera chronique, régulier et préventif. Par contre, si la douleur est aiguë, l'administration d'antalgique pourra se faire à la demande du patient.

Nous arrivons au troisième critère, l'intensité de la douleur. L'OMS propose un schéma préconisant une utilisation progressive des antalgiques³⁰. Ce schéma peut être figuré par différents paliers. Chacun de ces paliers ne sera atteint que lorsque les médicaments du palier précédent, utilisés à dose optimale, se révèlent insuffisants ou inefficaces.

- Palier 1 : correspondant à une douleur légère à modérée (de 0 à 3 sur une EVA)
- Palier 2 : correspondant à une douleur modérée à sévère (de 4 à 6)
- Palier 3 : correspondant à une douleur sévère à intense (>6)

Dans tous les cas, il ne sera pas nécessaire de s'attarder plus de 48 heures sur un palier qui s'avère inefficace.

Il faut tout de même ajouter qu'une association de deux antalgiques est possible du moment que celle-ci obéit aux lois pharmacologiques : il est inutile d'associer deux antalgiques d'une même classe pharmacologique et ayant la même cinétique (par exemple deux opioïdes à libération prolongée), ou encore un agoniste pur avec un antagoniste partiel puisque les effets de ces deux produits s'annulent réciproquement (exemple d'association entre la buprénorphine et le tramadol). Par contre, certaines associations permettent de potentialiser mutuellement leurs effets antalgiques. Nous pouvons citer comme exemples les associations : paracétamol/codéine, AINS/codéine et AINS/morphine.

Cette échelle de l'OMS possède cependant une limite car elle ne concerne que le traitement des douleurs par excès de nociception. Comme nous l'avons vu préalablement, les douleurs neuropathiques relèvent plutôt d'une thérapeutique faisant intervenir d'autres classes médicamenteuses comme les anticonvulsivants ou encore les antidépresseurs.

IV.2. Les antalgiques utilisés en thérapeutique

IV.2.a. Les antalgiques périphériques (premier palier : douleurs légères)

Les antalgiques périphériques également appelés antalgiques non opioïdes, inhibent la synthèse des prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases qui interviennent dans la transformation de l'acide arachidonique (figure12).

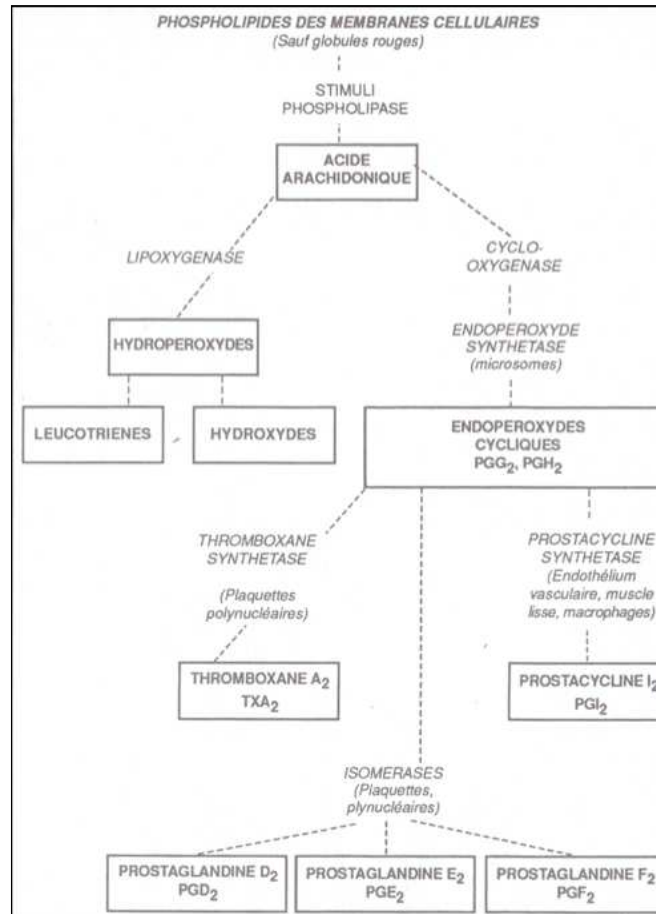


Figure 12: Schéma de biosynthèse des prostaglandines³²

Comme nous l'avons vu précédemment à la suite d'une lésion tissulaire, les prostaglandines sont libérées et vont intervenir sur la transmission du message douloureux à deux niveaux. D'une part, à la périphérie, où elles vont sensibiliser les récepteurs vis à vis des substances algogènes libérées (bradykinine, histamine). Et d'autre part, au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière où elles vont inhiber les voies descendantes du contrôle de la douleur en facilitant la transmission de l'influx nociceptif. Parmi les antalgiques périphériques, on compte principalement le paracétamol, les salicylés ou encore les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

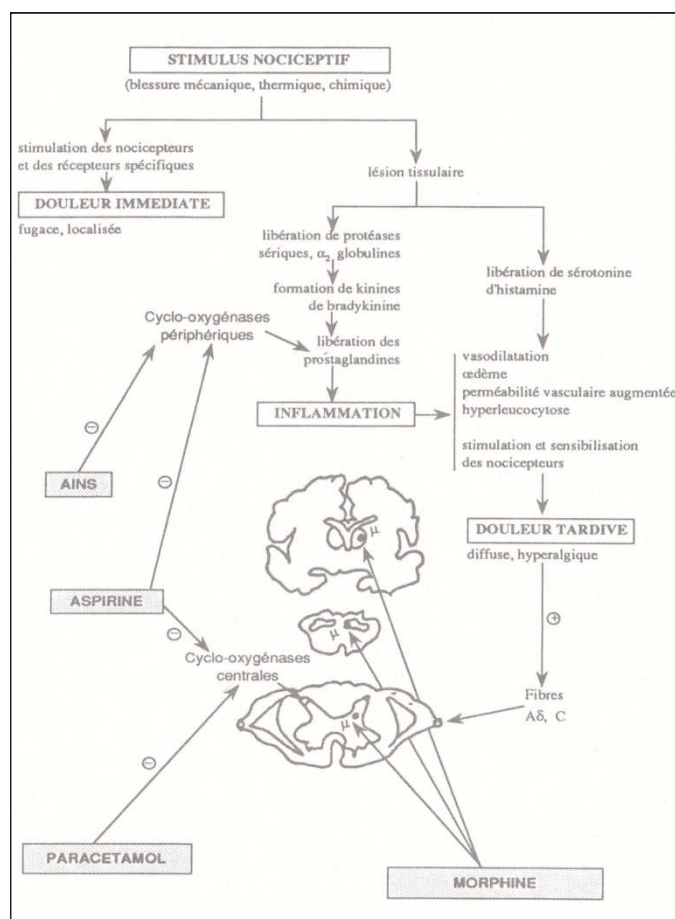


Figure 13: Sites d'action des antalgiques³²

Il est toutefois à noter que l'aspirine agit sur les cyclo-oxygénases périphériques et centrales, tandis que le paracétamol n'agit que sur les centrales. Ceci explique l'effet modeste du paracétamol sur les douleurs de type inflammatoire.

IV.2.a.1. Aspirine et dérivés salicylés

L'aspirine ou l'Acide Acétylsalicylique (AAS) peut être utilisé à la fois comme antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire à forte dose et même comme antiagrégant plaquettaire mais à faible dose.

L'absorption est variable selon la forme utilisée. Pour l'aspirine simple, l'absorption se fait au niveau de l'estomac et de la partie proximale du grêle. Après absorption, l'AAS, est rapidement hydrolysé en acide salicylique dans le plasma. Le salicylate ainsi obtenu se retrouve en grande partie lié aux protéines plasmatiques

(80%). La demi-vie de l'acide salicylique est de 3h en moyenne avec une concentration sérique maximale (C_{\max}) obtenue en 2 à 4h selon que le sujet est à jeun ou non. La posologie usuelle étant de 500mg à 1g par prise orale (max 2g) sans dépasser 6g par 24h.

Les effets secondaires provoqués par l'aspirine sont liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines qui sont ubiquitaires dans l'organisme. En effet, les salicylés peuvent entraîner des troubles digestifs (ulcères gastriques, hémorragies digestives), mais aussi des troubles de l'élimination de l'acide urique, ainsi que des réactions allergiques. A faible dose, l'aspirine inhibe la sécrétion d'acide urique par le tubule distal, inhibant l'urico-élimination. De plus, chez les patients recevant en parallèle un traitement d'anti-vitamine K ou d'héparine, il faudra prendre soin d'établir un nouveau schéma posologique suite à l'administration concomitante d'aspirine car elle potentialise l'effet anticoagulant. L'aspirine sera à utiliser en deuxième intention dans les affections douloureuses à cause de tous ces effets indésirables. On préférera alors l'administration de paracétamol en première intention.

Les salicylés sont commercialisés sous de nombreuses formes orales. On peut citer l'Aspirine UPSA® ou l'Aspirine PH8® ayant pour principe actif l'acide acétylsalicylique, ou encore l'Aspégic® ayant quant à lui comme principe actif l'Acétylsalicylate de lysine.

IV.2.a.2. Paracétamol

Le paracétamol est un analgésique antipyrétique d'efficacité comparable à celle de l'aspirine mais sans effet anti-inflammatoire. L'absorption du paracétamol est plus importante au niveau de l'intestin grêle que de l'estomac. Ceci explique que l'absorption dépend directement du temps de vidange gastrique, elle sera alors diminuée par la prise d'aliments mais aussi par la position allongée.

Le paracétamol présente l'avantage de posséder une excellente tolérance, notamment digestive, aux doses thérapeutiques. Son pouvoir inhibiteur sur les cyclo-oxygénases est plus faible que celui des AINS et des salicylés. De plus, contrairement à

ces derniers, le taux de liaison aux protéines est très faible aux doses thérapeutiques, ce qui pourrait expliquer l'absence d'interaction significative avec les anticoagulants.

Pour ces raisons, le paracétamol est utilisé en première intention dans le traitement de la douleur faible à modérée à une posologie usuelle de 500 mg à 1 g par prise toutes les 6 h sans dépasser 4 g par 24 h.

IV.2.a.3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS, inhibent la synthèse des prostaglandines. Utilisés usuellement pour leur effet antalgique et antipyrétique à faible dose, leurs effets anti-inflammatoires n'apparaissent qu'à des doses plus importantes (au delà de 1200 mg/24h pour l'ibuprofène chez l'adulte, et 150 mg/24h pour le kétoprofène).

Au delà des doses recommandées, l'utilisation des AINS expose à un risque accru d'effets indésirables, notamment digestifs (nausées, gastralgies...), et rénaux. De plus, ils peuvent exposer le patient à un risque hémorragique (hémorragie digestive) par leur action antiagrégante.

Les AINS peuvent être subdivisés en deux classes :

- Les inhibiteurs mixtes des cyclo-oxygénases (Cox 1 et Cox 2). On peut citer parmi cette classe : les salicylés, les oxicams, les fénamates, les arylcarboxyliques, les pyrazolés et les indoliques.
- Les inhibiteurs sélectifs de la Cox 2 (les coxibs). On peut citer parmi cette classe : la spécialité Celebrex® (Célécoxib) ayant pour indication le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde.

On peut citer parmi les AINS commercialisés en France : l'ibuprofène (Advil®, Nurofène®...), le kétoprofène (Profénid®, Ketum®...), le diclofénac (Voltarene®), le flurbiprofène (Antadys®), le naproxène (Apranax®), le nimésulide (Nexen®).

IV.2.a.4. Les antalgiques purs

Ce sont des antalgiques dépourvus, aux doses thérapeutiques, de propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires.

On peut citer dans ce groupe deux molécules :

- La Floctafénine, commercialisée sous le nom d'Idarac® sous forme de comprimés à 200mg. C'est un analgésique qui est relativement bien toléré, mais possède une activité variable et imprévisible selon les sujets (phénomène du tout ou rien), sans doute en raison d'une mauvaise absorption digestive chez les sujets n'ayant pas été soulagés. Il a aussi pour principal inconvénient le risque allergique.
- Le Néfopam (Acupan®) : C'est un analgésique non morphinique d'action centrale agissant par inhibition du recaptage de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine, mais son mécanisme d'action exact est mal connu. Son effet antalgique est de 4 à 5h.

IV.2.b. Les antalgiques opioïdes faibles (deuxième palier : douleurs moyennes)

Ce sont des agonistes purs, sans effet plafond, activant principalement les récepteurs opioïdes médullaires et supramédullaires μ de façon totale. Ils peuvent être administrés seuls ou en association avec une molécule antalgique appartenant au premier palier cité précédemment (ce qui est souvent le cas) afin de potentialiser l'effet antalgique. Ce deuxième palier est représenté par trois molécules : la codéine, la dihydrocodéine, et le tramadol. Le dextropropoxyphène qui appartenait anciennement à cette classe n'est plus commercialisé en France depuis mars 2011.

IV.2.b.1. Codéine et dihydrocodéine

La codéine est un dérivé semi-synthétique de la morphine. Il s'agit plus précisément de l'éther méthylique de la morphine d'où sa dénomination de méthylmorphine. Sa demi-vie est d'environ 3 heures avec une durée d'action oscillant entre 4 et 6 heures, l'effet antalgique attendu étant 5 à 10 fois plus faible que celui de la morphine. La codéine étant métabolisée dans le foie, sa biotransformation en morphine

(10%) est directement liée à une enzyme hépatique à l'origine de son oxydation. Or, chez certains sujets (10% des individus), cette enzyme est absente, ceci peut parfois expliquer l'inefficacité du produit après son administration chez certaines personnes.

En France, la codéine est peu prescrite seule. Elle sera souvent associée à du paracétamol. En effet, l'association des sels de codéine au paracétamol se justifie puisque les deux principes actifs ont une cinétique et une absorption superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés. De plus, on observe que l'efficacité de l'association est nettement supérieure à celle de chacun des composants pris isolément. Ceci confirme la synergie que peuvent avoir les deux principes actifs l'un sur l'autre.

On retrouve la codéine soit seule dans des spécialités comme le Codenfan® (sous forme buvable pour enfants), ou également sous forme de dihydrocodéine à libération prolongée dans Dicodin LP 60® (un comprimé de 60mg de dihydrocodéine serait équivalent à 120mg de codéine). Elle peut se présenter en association avec du paracétamol dans Efferalgan Codéiné® (500 mg de paracétamol pour 30 mg de codéine), Klipal-Codéine® (600mg/50mg ou 300mg/25mg), ou encore Codoliprane® (400mg/20mg)

IV.2.b.2. Tramadol

Le tramadol agit d'une part, grâce à un effet monoaminergique central par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, et d'autre part, grâce à une activité opioïde agoniste μ préférentielle. Son action analgésique correspond à environ 1/10^{ème} de celle de la morphine.

Le mécanisme d'action du tramadol, en l'occurrence son action monoaminergique, lui permet d'avoir un intérêt potentiel dans le traitement des douleurs neuropathiques. Ceci en plus du traitement classique des douleurs par excès de nociception. Par contre, il ne doit pas être associé aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Il existe un risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique majoré lorsqu'il est associé avec certains anti-dépresseurs.

Tout comme la codéine, le tramadol est commercialisé soit seul, sous forme de chlorhydrate de tramadol (per os : en formes à libération immédiate à 50mg ou formes

LP dosées à 100, 150 ou 200mg ; sous forme injectable : par voie IV lente dans les spécialités Contramal® ou Topalgic®) soit en association avec du paracétamol dans les spécialités comme Ixprim® ou Zaldiar®.

IV.2.c. Les antalgiques opioïdes puissants (troisième palier : douleurs sévères)

Comme nous l'avons vu précédemment, l'organisme dispose de plusieurs mécanismes de contrôle du message douloureux. Un de ces mécanismes fait intervenir les opioïdes endogènes. Ces derniers étant des ligands naturels pour les récepteurs opioïdes. Les opioïdes exogènes vont se fixer sur ces mêmes récepteurs médullaires et supramédullaires permettant ainsi de mimer l'action des médiateurs endogènes. La morphine, qui constitue la molécule de référence des antalgiques du palier 3, aura la particularité d'avoir une action périphérique en cas d'inflammation tissulaire.

Ces opioïdes exogènes sont préconisés dans le traitement des douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. Ils peuvent de surcroît être associés à des co-antalgiques ainsi qu'à des molécules du palier 1 ou 2, afin de renforcer le traitement initial.

Nous pouvons classer ces opioïdes exogènes selon leurs actions sur les récepteurs en trois catégories :

- Les agonistes purs : dans cette classe nous pouvons citer : la morphine, le fentanyl, l'hydromorphone, l'oxycodone, la péthidine et la méthadone. Toutes ces molécules ont comme caractéristique d'activer les récepteurs médullaires et supramédullaires μ de façon totale. Ils n'ont pas d'effet plafond, c'est-à-dire que leur effet thérapeutique est proportionnel à la dose administrée, seule l'apparition d'effets indésirables limite à partir d'un certain moment l'augmentation de la posologie.
- Les agonistes partiels antagonistes : ils activent les récepteurs μ de façon partielle tout en antagonisant les récepteurs kappa (κ). Nous retrouvons dans cette classe la buprénorphine. Son caractère agoniste partiel limite son efficacité antalgique par un effet plafond et contre indique sa co-prescription avec des agonistes purs (palier 2 et 3). En effet, la buprénorphine diminue les effets des

agonistes purs et peut induire un syndrome de sevrage chez les sujets présentant un état de dépendance aux opiacés.

- Les agonistes/antagonistes : ils activent les récepteurs κ et antagonisent les récepteurs μ . Tout comme pour la buprénorphine, ils diminuent l'effet des agonistes purs donnés simultanément. Leur efficacité antalgique est également plafonnée de par l'activation partielle des récepteurs κ . La nalbuphine fait partie de cette classe.

Les récepteurs morphiniques sont très largement repartis chez les vertébrés (absents chez les invertébrés). Ils sont malgré tout plus concentrés dans certaines régions de l'organisme.

En effet, au niveau de la moelle, on retrouve les récepteurs μ dans la substance gélatineuse de Rolando, dans la corne dorsale ainsi qu'au niveau du noyau spinal du trijumeau.

Dans le tronc cérébral, les récepteurs μ sont présents dans la substance grise périaqueducule et certains noyaux du raphé.

Ils sont présents dans le thalamus au niveau de certains noyaux de la région médiane.

Et dans le système limbique. Cette région joue un rôle important dans la composante émotionnelle de la douleur.

Ces récepteurs μ se trouvent aussi en grande quantité dans de nombreuses autres régions à l'origine de certains effets secondaires imputables aux morphiniques. On peut citer le noyau des faisceaux solitaires, où arrivent les afférences du nerf vague et du glossopharyngien, ou encore la région du striatum.

Une connaissance plus approfondie des récepteurs, de leurs relations avec les opioïdes endogènes devrait permettre d'obtenir des agonistes et des antagonistes très spécifiques qui seraient capables d'élargir les possibilités thérapeutiques.

Les antalgiques de palier 3 sont inscrits sur la liste des stupéfiants, sauf la buprénorphine et la nalbuphine inscrites en liste I.

IV.2.c.1. Morphine

La morphine est un alcaloïde extrait du pavot *Papaver Somniferum*. Sa synthèse chimique ainsi que celle de ses dérivés ont vu le jour en 1952. La sélectivité de la morphine est largement en faveur des récepteurs μ situés au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière. L'activation de ces récepteurs permet d'empêcher la remontée de l'influx généré aux extrémités périphériques des fibres C et A δ par une diminution de la libération de neurotransmetteurs impliqués dans la douleur tels que la substance P.

Ce mode de fonctionnement des morphiniques permet de comprendre l'intérêt d'associations thérapeutiques telles que l'association morphinique, antalgiques périphériques. Cette association permet d'un part, de réduire la sensibilité des fibres périphériques par l'action anti-inflammatoire (l'aspirine par exemple) et d'autre part, de diminuer l'activation des voies centrales par les morphiniques.

La morphine reste l'opiacé de référence en raison de l'insuffisance d'études comparatives et sera par conséquent la plupart du temps l'opioïde de première intention dans le traitement des douleurs sévères.

La morphine est disponible sous forme injectable pour les voies sous-cutanée, intraveineuse, péridurale, intrathécale et intraventriculaire (la voie intramusculaire n'est pas recommandée car douloureuse), ou par voie orale sous forme de gélules ou de comprimés.

Les présentations orales sont divisées en deux catégories. Les formes à libération immédiate et celles à libération prolongée.

- Les formes à libération immédiate ont un délai d'action de 20 à 30 minutes avec une durée d'action d'environ 4 heures. On peut citer parmi ce groupe les spécialités suivantes : Sevredol® (comprimé), Actiskenan® (gélules), Oramorph® (solution buvable), Morphine Aguettant® (sirop)...
- Les formes à libération immédiate dosées à 5, 10, 20 ou 30 mg, sont particulièrement préconisées pour le traitement des accès douloureux spontanés ou provoqués chez les sujets ayant un traitement de fond par opioïdes.

- Les formes à libération prolongée ont un délai d'action de 2 à 3 heures et une durée d'activité variable selon les spécialités, 12 heures pour Moscontin® (comprimés) et Skenan® (gélules), 24 heures pour Kapanol® (gélules).

La dose initiale recommandée (libération immédiate) est de 10 mg par prise toutes les 4 h soit 60 mg par 24h. Ces posologies seront réduites de 50 % soit 20 à 30mg par 24h chez le sujet âgé ou l'insuffisant rénal. En cas d'inefficacité (évaluation après 2 demi-vies, soit 8 heures), la posologie initiale peut être augmentée de 25 à 50% jusqu'à la posologie efficace (très variable selon les sujets : 20 à 600mg/ 24h chez l'adulte avec une moyenne se situant à 120mg/24h).

Chez les sujets équilibrés sous morphine à libération immédiate depuis 2 à 3 jours, il est recommandé de prescrire une morphine à libération prolongée. La dose quotidienne doit être répartie en une prise toutes les 12 heures pour Moscontin® et Skenan®, ou une prise par 24 heures pour Kapanol®. Une morphine à libération immédiate peut être associée à ce traitement afin de prévenir les accès douloureux prévisibles ou non (interdoses). Si le sujet doit faire appel plus de 3 à 4 fois par jour à ces interdoses pour réguler sa douleur, ces dernières seront alors intégrées à la dose totale quotidienne de morphine LP après 2 à 3 jours de traitement.

Mis à part la fonction analgésique, les morphiniques sont à l'origine de nombreux effets non souhaités. En effet, les morphiniques exposent à une toxicité majoritairement respiratoire ainsi qu'à un effet sédatif. Ils provoquent un ralentissement de la fonction respiratoire qui peut diminuer jusqu'à 2 à 4 cycles par minute voire cesser totalement et provoquer le décès du patient. Cette toxicité respiratoire est modérée aux doses thérapeutiques mais devient sévère en cas de surdosage. La triade constitutive de l'intoxication aiguë par les morphiniques associe : coma, dépression respiratoire et myosis.

De plus, la morphine agit aussi sur le centre du vomissement, d'où l'apparition fréquente de nausées et vomissements aux cours des traitements par les morphiniques. Par conséquent, le patient doit être informé des éventuels effets indésirables résultant de son traitement aux morphiniques notamment les plus fréquents : constipation, nausées, somnolence. Mis à part la constipation, qui est un effet secondaire quasiment inévitable (elle devra être systématiquement prévenue par des mesures hygiéno-

diététiques ou par la prescription de laxatifs), les autres effets indésirables, moins constants, auront tendance à disparaître dans les premiers jours ou semaines après instauration du traitement.

Enfin, l'administration chronique d'opiacés expose à un risque de tolérance nécessitant une augmentation progressive de la posologie, ou encore à un état de dépendance provoquant chez le sujet traité l'apparition d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal du morphinique. Ce syndrome se traduit par une anxiété, une sudation, des frissons, une mydriase, des nausées et vomissements, des bouffées de chaleurs, des crampes abdominales...

Dans le cas où le traitement par opioïdes doit être arrêté, la diminution devra se faire progressivement. Elle se fera alors sur environ une semaine, par paliers de 30 à 50% selon la clinique du patient.

IV.2.c.2. Fentanyl

La molécule de fentanyl est un morphinomimétique de synthèse doté d'un pouvoir analgésique 100 fois supérieur à la morphine.

A ce jour, le fentanyl est principalement administré par voie transdermique, sous forme de dispositifs transcutanés (Durogésic®) dosés à 25µg/h (10cm²), 50µg/h (20cm²), 75µg/h (30cm²) et 100µg/h (40cm²). Le délai d'action est relativement long (12 heures environ) mais la délivrance systémique s'étale en continu sur 72 heures.

Les dispositifs transdermiques de fentanyl sont indiqués selon l'AMM pour le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables. Cette AMM a été étendue en mars 2008 au traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées par des analgésiques opioïdes. Il s'agit là d'une alternative à la morphine pour les sujets intolérants à celle-ci, ou en cas d'impossibilité d'administration par voie orale ou injectable.

Il est possible d'initier un traitement antalgique par du fentanyl à 12µg/h si la douleur est stable, c'est-à-dire sans paroxysme fréquent, sans douleur intense justifiant une voie injectable en raison de sa rapidité d'action, dans les situations suivantes³³:

- Voie orale impossible (nausées et vomissements rebelles aux traitements)
- Risque occlusif
- Malabsorption digestive
- Insuffisance rénale chronique modérée
- Polymédication orale gênante pour le patient

Mis à part ces situations, l'initiation du traitement ne se fera pas par du fentanyl. La dose de fentanyl à administrer au patient se fera par extrapolation, en fonction des doses de morphine orale nécessaires à la stabilisation de la douleur du sujet, lors des 24 heures précédentes. Il faudra en référer au tableau suivant :

Tableau 6: Equivalences en morphine du fentanyl transdermique³⁴

Fentanyl transdermique (µg/h)	Morphine orale (mg/24h)
12	<60
25	60-90
50	91-150
75	151-210
100	211-270
125	271-330
150	331-390
175	391-450
200	451-510
225	511-570
250	571-630
275	631-690
300	>690

En cas d'efficacité insuffisante, l'augmentation posologique se fera par paliers de 25µg tous les 3 jours jusqu'à détermination de la dose optimale. L'adjonction d'un analgésique d'action rapide et à courte durée d'action est possible, en complément du traitement, en cas de douleurs paroxystiques.

Le fentanyl est commercialisé aussi sous d'autres formes:

- Comprimé avec dispositif pour application buccale (Actiq®)
- Comprimé sublingual (Abstral®)

- Comprimé gingival (Effentora®)
- Solution pour pulvérisation nasale (Instanyl®)

Ces quatre formes seront indiquées dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde, pour le traitement de douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Enfin, fentanyl peut être administré sous trois autres formes :

- Injection (voie intraveineuse) : Fentanyl Dakota Pharm®, Fentanyl Merk®... Utilisé en anesthésie dans des situations opératoires ou postopératoires.
- Injection (voie péridurale) : Fentanyl Panpharma®, Fentanyl Renaudin®, utilisé principalement en analgésie péridurale obstétricale.
- Dispositif transdermique iontophorétique : Ionsys®, avec pour indication le traitement des douleurs postopératoires aiguës modérées à sévères (uniquement en milieu hospitalier).

IV.2.c.3. Buprénorphine

La buprénorphine est prescrite comme antalgique sous le nom de Temgésic® (comprimé sublingual de 0,2mg ou ampoule à 0,3mg). La voie sublinguale évite l'important effet de premier passage hépatique et permet une pharmacocinétique proche de la voie parentérale. Comme nous l'avons vu précédemment, la buprénorphine agit comme agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ . Ces propriétés expliquent l'existence d'un effet plafond (au delà de 1mg par voie sublinguale et 0,6 mg par voie IM) et la compétitivité avec la morphine au niveau de la fixation sur les récepteurs morphiniques. De ce fait, la buprénorphine ne doit jamais être associée avec les opiacés agonistes purs.

Compte tenu des alternatives en opioïdes forts actuellement disponibles et de ses propriétés agonistes partielles et antagonistes, la buprénorphine occupe une place que très réduite dans la thérapeutique antalgique.

IV.2.c.4. Nalbuphine

Chez des patients non traités par morphine, la nalbuphine agit comme un agoniste antalgique de puissance équivalente à celle de la morphine. En association avec de la morphine celle-ci agit comme un antagoniste. Son association avec un morphinomimétique est donc contre-indiquée. Tout comme la buprénorphine, la nalbuphine possède un effet plafond (au delà de 30mg). Elle est commercialisée sous le nom de Nalbuphine® et n'existe que sous forme injectable (sous-cutanée, IM ou IV). Sa bonne tolérance hémodynamique et cardiaque permet son emploi pour traiter la douleur de l'infarctus du myocarde chez le sujet couché, mais sa durée d'action (3 à 6 heures) est trop courte pour les douleurs chroniques.

IV.2.c.5. Hydromorphone

Commercialisée sous le nom de Sophidone ® LP (gélules à libération prolongée), l'hydromorphone est un dérivé semi-synthétique de la morphine dont la puissance antalgique est de l'ordre de 7,5 fois celle de la morphine. Le délai d'action est de 2 heures, avec une efficacité sur 12 heures permettant ainsi une fréquence de prise de deux par 24 heures.

L'hydromorphone est indiquée dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine (trouble cognitifs, somnolence, hallucination...). C'est une alternative orale à la morphine, notamment dans le cadre de la « rotation des opioïdes ».

IV.2.c.6. Oxycodone

L'oxycodone est un dérivé semi-synthétique de la codéine dont la puissance antalgique est de l'ordre de deux fois celle de la morphine. Il est métabolisé au niveau hépatique en plusieurs métabolites dont un (l'oxymorphone) est un puissant antalgique. Tout comme l'hydromorphone, l'oxycodone est indiqué dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine. Il représente une autre alternative orale aux morphiniques.

L'oxycodone est commercialisée principalement sous deux formes en officine :

- forme à libération prolongée : Oxycontin LP® 10, 20, 40, et 80mg. Le délai d'action dans ce cas là est de 2 heures avec une activité antalgique qui s'exerce durant 12 heures.
- forme à libération immédiate : Oxynorm® et Oxynormoro® 5, 10, 20mg. L'intervalle de prise est de 4 à 6 heures en cas de besoin avec un délai d'action après administration orale d'environ 30 minutes.

Lorsque les doses administrées antérieurement se révèlent inefficaces (évaluation après 24 à 48 heures pour la forme LP) la posologie peut être augmentée de 25 à 50% par prise.

IV.2.c.7. Péthidine

La péthidine est un morphinomimétique agoniste pur d'activité analgésique dix fois inférieure à la morphine. Il possède des propriétés spasmolytiques intéressantes, notamment dans le cas de certaines douleurs viscérales. Cependant la péthidine a perdu de son intérêt dans la thérapeutique antalgique depuis l'apparition d'autres opioïdes de synthèse. Elle est utilisée uniquement en intra-musculaire sous la forme de chlorhydrate de péthidine.

IV.2.c.8. Rotation des opioïdes

La rotation des opioïdes est nécessaire si l'on constate une diminution du ratio bénéfice/risque au cours du temps lors du traitement antalgique. Elle peut être envisagée de deux manières :

- Soit par un changement de produit : nous disposons alors de plusieurs alternatives thérapeutiques (morphine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl). Il faudra tout de même respecter scrupuleusement les tableaux d'équivalence iso-algique pour définir la posologie du nouvel antalgique à administrer. Cela permet d'éviter tout risque de sous dosage mais surtout de surdosage.

- Soit par changement de voie d'administration : le choix se fera parmi la voie orale, transdermique, sous-cutanée ou intraveineuse.

La principale indication de la rotation des opioïdes, est la survenue d'effets indésirables rebelles (en particulier, des troubles des fonctions cognitives, des hallucinations, des myoclonies...), malgré un traitement symptomatique adéquat.

L'autre indication de la rotation des opioïdes, est la survenue d'un phénomène de résistance aux opioïdes. Ce phénomène, qui reste cependant très rare, est reflété par une absence d'efficacité de l'opioïde, mais également par une absence d'effet indésirable malgré une augmentation massive et rapide des doses.

Tableau 7: Equivalences de doses équi-analgésiques

Opioïdes faibles:	Tramadol	50mg
	Codéine	60mg
	Dihydrocodéine	30mg
	Oxycodone LP	5mg
Opioïdes forts:	Oxycodone LP	20mg
	Morphine orale	40mg
	Fentanyl transdermique	12µg/h
	Hydromorphone orale	5mg

IV.2.d. Les co-antalgiques

Les co-antalgiques sont des médicaments dont l'indication première est autre qu'antalgique. Ils auront pour objectif d'accroître l'efficacité des traitements analgésiques conventionnels. Les deux principales classes de médicaments co-antalgiques, utilisés notamment pour le traitement des douleurs neuropathiques, correspondent aux antidépresseurs et aux antiépileptiques.

IV.2.d.1. Antidépresseurs

Les antidépresseurs auront pour principale indication les douleurs neurogènes où prédominent des brûlures ou des fourmillements permanents comme les névralgies faciales, les douleurs post-zostériennes, les algies rebelles d'origine neurologique ou cancéreuse. Les plus couramment utilisés sont les antidépresseurs tricycliques tels l'imipramine (Tofranil®), l'amitriptiline (Laroxyl®), ou la clomipramine (Anafranil®).

Malgré leur intérêt réel dans le traitement des douleurs chroniques rebelles aux antalgiques conventionnels, les antidépresseurs possèdent une efficacité qui reste limitée (30 à 50%). Ils peuvent aussi entraîner des effets secondaires gênants tels que : somnolence, hypotension orthostatique, ainsi que des effets de type anticholinergique (sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire...)

L'action antalgique de ces médicaments survient dans les 15 premiers jours suivant le début du traitement avec un pic d'efficacité entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine. La posologie (en moyenne 40 à 75mg/jour) sera inférieure à la dose nécessaire à l'action antidépressive. Le mécanisme pharmacologique de cet effet antalgique n'est pas pleinement élucidé. Cependant, les arguments tant expérimentaux que cliniques convergent vers la notion d'un effet analgésique propre, indépendant de toute modification de l'humeur.

IV.2.d.2. Antiépileptiques

L'efficacité des antiépileptiques pour le traitement des douleurs a été validée pour deux principales indications : la névralgie du trijumeau et les douleurs neuropathiques périphériques. Cependant en France, la plupart de ces médicaments sont prescrits dans ces cas là hors indications de l'AMM. Les antiépileptiques agissent sur la douleur en diminuant les courants électriques dans les neurones par blocage des canaux sodiques principalement, mais aussi par un renforcement de la transmission GABAergique, une diminution de la libération d'acides aminés excitateurs (le glutamate notamment) et un blocage des canaux calciques. L'effet antalgique de cette classe de médicaments s'exprime pour des douleurs fulgurantes et paroxystiques.

Parmi les antiépileptiques les plus fréquemment utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques nous pouvons citer : la gabapentine (Neurontin®), la prégabaline (Lyrica®), la carbamazépine (Tégréto®), et le clonazépine (Rivotril®).

IV.2.d.3. Autres traitements

- Les corticoïdes : indiqués pour le traitement de certaines douleurs d'origine inflammatoire.
- Les anesthésiques locaux : utilisés pour soulager le patient lors de certains gestes médicaux invasifs (pose de cathéter...).
- Les biphosphonates : préconisés en cas de douleurs osseuses, pour leur action antiostéoclastique.
- Les antispasmodiques : en cas de douleurs abdominales.

V. Les différentes formes galéniques des médicaments antalgiques de palier III (à l'exception des formes orales)

V.1. Les formes galéniques destinées à la voie cutanée³⁵

La peau est une voie d'administration systémique connue depuis très longtemps, les écussons ou épithèmes d'opium à activité antispasmodique figuraient déjà au Codex de 1884. Ce site d'administration systémique a été associé au concept de libération contrôlée pour définir, en 1985, les systèmes transdermiques. Ils permettent une administration systémique, contrôlée et prolongée, de principes actifs mal absorbés par d'autres voies ou subissant un effet de premier passage hépatique trop important. La Pharmacopée Européenne les définit sous le terme de « dispositifs transdermiques » : « ce sont des systèmes thérapeutiques qui, maintenus sur la peau par un adhésif, permettent d'administrer un principe actif sur une surface délimitée, en continu pendant plusieurs jours, à une vitesse constante et assurant un taux plasmatique efficace stable sur la durée d'utilisation ». Il est à noter que malgré cette définition, très complète

et précise, il ne reste bien souvent auprès des utilisateurs, que la notion d'étiquette médicamenteuse, appliquée sur la peau, résumée sous le nom de « patch », ce qui est incorrecte. En effet, depuis quelques années, sont apparus de nombreux systèmes adhésifs cutanés, dont l'action est cette fois-ci locale (certains à usage thérapeutique, d'autres à usage cosmétique), souvent aussi désignés sous le nom de patch, ce qui contribue à créer encore plus la confusion entre ces deux formes totalement distinctes.

V.1.a. Rappels physiologiques sur la peau

La peau constitue une barrière entre le milieu intérieur et l'environnement. Elle est non seulement un organe de protection mécanique, physique et biologique vis-à-vis des agressions extérieures, mais également un organe récepteur et la source de divers métabolites. La peau est composée de trois compartiments : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (figure 14). L'épiderme, composé de deux régions principales (le stratum corneum, ou épiderme non viable, et l'épiderme vivant), constitue la partie la plus externe. Par sa composition lipidique et son organisation cellulaire, il joue un rôle majeur dans la fonction barrière de la peau. Le derme est un tissu conjonctif dans lequel la composante macromoléculaire est majoritaire par rapport à la composante cellulaire (composée principalement de collagène, glycosaminoglycannes et de différentes glycoprotéines), il est responsable de la tonicité de la peau. Le derme et l'épiderme sont séparés par une jonction dermo-épidermique, qui joue le rôle de filtre de diffusion vis-à-vis des éléments nutritifs et métabolites qui circulent entre le derme et l'épiderme. Grâce aux papilles dermiques qui s'imbriquent dans l'épiderme, en lui donnant un aspect ondulé, cette jonction confère une importante surface d'échanges entre les deux tissus.

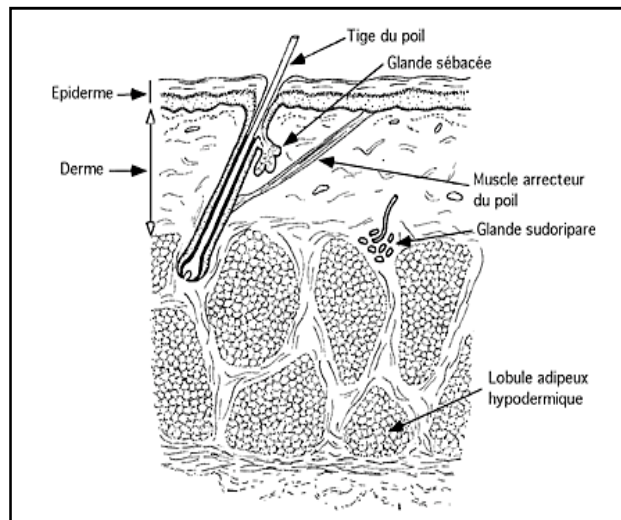


Figure 14: Schéma d'une coupe de peau fine³⁶

V.1.b. Biopharmacie et modulation de l'absorption cutanée³⁷

Lors de l'application d'une préparation médicamenteuse sur la peau, la première étape biopharmaceutique aboutit à la libération, totale ou partielle, du principe actif dans le milieu de dissolution qui comprend, les constituants du véhicule et les constituants du site d'application (eau, sébum, électrolytes, flore bactérienne...). Cette étape est suivie, après dissolution, d'un transfert de matière vers le stratum corneum.

Cette cinétique de transfert est influencée par différents facteurs, présentés dans le tableau 8 qui suit.

Tableau 8: Facteurs influençant l'absorption cutanée

FACTEURS	ABSORPTION ELEVEE	ABSORPTION FAIBLE
Produits	Petites molécules Amphiphilie Point de fusion faible Dose importante/surface Temps de contact important Promoteur d'absorption	Poids moléculaire élevé Hydrophilie, lipophilie Point de fusion élevé Fixation aux protéines de la peau
Physiologiques	Jeune enfant, sujet âgé Faible épaisseur de peau Lésions cutanées Hydratation Flux sanguin élevé Température	Peau épaisse (paume, plante des pieds) Sécheresse Vasoconstriction

L'administration systémique d'un principe actif par voie transdermique requière un passage vers les structures lipophiles de la couche cornée (stratum corneum) de l'épiderme puis vers les tissus sous-jacents hydrophiles, épiderme viable et derme. Ce phénomène explique la difficulté pour les molécules strictement lipophiles d'atteindre les couches profondes de la peau, tandis que pour les molécules amphiphiles le passage se fait plus aisément. En ce qui concerne les substances hydrophiles, le principal obstacle reste le stratum corneum.

Il est cependant possible d'influencer cette absorption percutanée par certaines méthodes. Nous les verrons par la suite en détail, à travers la présentation des différentes formes, commercialisées ces dernières années, destinées à l'administration transdermique de molécules antalgiques.

V.1.c. Les dispositifs transdermiques passifs

Depuis la commercialisation du premier dispositif transdermique Scopoderm® (Anticholinergique) en 1981, le marché de cette forme galénique connaît une croissance constante. Elle présente de nombreux avantages pour le patient : facilité d'utilisation, meilleure biodisponibilité par l'absence d'un effet de premier passage hépatique, réduction de la fréquence des prises et diminution des effets secondaires par rapport à une forme conventionnelle. Cependant, le patient doit recevoir une information détaillée, afin d'éviter toutes manipulations erronées (superposition de plusieurs dispositifs, non retrait du protecteur amovible...).

Tous les dispositifs transdermiques actuels sont constitués de la même manière, on retrouve dans leur composition :

- Un support externe imperméable
- Un compartiment comprenant le principe actif associé à un élément de contrôle de libération
- Un élément adhésif permettant le maintien au site d'application
- Un support protecteur amovible à retirer lors de l'application.

L'adhésif est réparti soit à la périphérie du dispositif, soit sur la totalité de la surface de celui-ci. Dans le premier cas, il n'intervient alors pas dans le transfert du

principe actif vers la peau. Dans le second, il joue un rôle dans la biodisponibilité du principe actif.

Concernant l'élément de contrôle, il sera généralement de nature polymérique. Il constitue une limite à la diffusion passive du principe actif vers la peau.

Selon le positionnement de l'élément de contrôle, on distingue deux types de systèmes transdermiques passifs (figure 15):

- Le système transdermique à réservoir associé à une membrane polymère : le réservoir est une solution ou une suspension de principe actif dans un véhicule liquide. Le principe actif est libéré à vitesse constante par la membrane semi-perméable.
- Le système transdermique matriciel : le principe actif, associé à un excipient liquide, est dissous ou dispersé dans une matrice polymérique. Le pouvoir de diffusion du principe actif entre les chaînes de polymères contrôle sa libération. Cependant la libération du principe actif n'est pas soumise au contrôle d'une membrane. C'est la peau qui régule la pénétration et la résorption du principe actif.

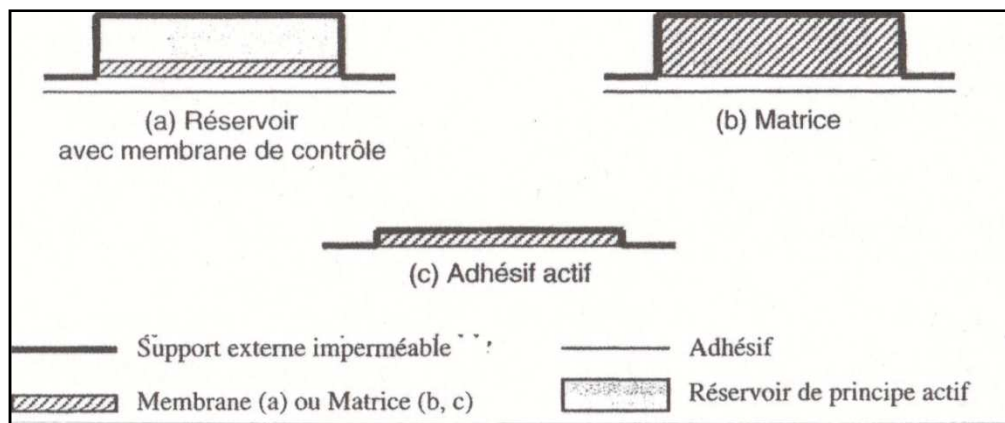


Figure 15: Structure des systèmes transdermiques ³⁷

Concernant les systèmes matriciels, l'adhésif peut être situé sur le pourtour du dispositif, soit sur la totalité de la surface de libération, faisant ainsi partie intégrante de la matrice. Dans ce dernier cas le système est dit de type « adhésif actif ». Ce système présente l'avantage d'avoir une faible épaisseur, une technologie simplifiée et une

grande souplesse, le rendant ainsi plus confortable pour le patient (Durogésic D-Trans®).

Pour tous ces dispositifs transdermiques, certaines règles d'administration doivent être appliquées. Tout d'abord le dispositif ne doit être ni coupé, ni divisé, ni plié. L'application doit se faire sur une région glabre du haut du corps (thorax, dos, partie supérieure du bras). Chez l'enfant il sera préférentiellement appliqué au niveau de la partie supérieure du dos, pour que celui-ci ne puisse pas le retirer de lui-même. Afin de réduire une éventuelle pilosité, il faudra préférer l'utilisation de ciseaux au rasoir car ce dernier provoque des micro-coupures qui impacte la biodisponibilité du fentanyl. Avant application, nettoyer soigneusement la peau à l'eau propre (proscrire savon, huile, lotion, alcool) et la sécher parfaitement. Après application du dispositif transdermique sur une zone ne présentant ni microlésions, ni irritation, appuyer légèrement la paume de la main pendant environ 30 secondes. Le site d'application doit être changé à chaque nouvelle pose. Enfin, il est à noter qu'il ne faudra pas jeter le sachet contenant le système transdermique, car il comporte dans son étiquette verso, un système de récupération du dispositif usagé.

V.1.c.1. Durogésic®

Le laboratoire Janssen-Cilag, qui commercialise Durogésic®, a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour cette spécialité en 1997 avec pour indication, le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables. En mars 2008, cette indication a été étendue au traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. Durogésic® est disponible sous différents dosages : 12µg/h, 25µg/h, 50g/h, 75µg/h et 100µg/h. Cette spécialité est sous forme d'un dispositif transdermique de type réservoir dont la composition est la suivante (tableau 9) :



Tableau 9 : Composition du dispositif transdermique Durogésic®

	Durogésic®
Support externe	Polyester
Excipient du réservoir	Ethanol, eau, hydroxypropylcellulose
Membrane de contrôle	Ethylène vinyle acétate
Adhésif	Pressure Sensitive Adhésive silicone
Protecteur amovible	Non mentionné

V.1.c.2. Durogésic D-Trans®

En janvier 2005, le laboratoire Janssen-Cilag lance la commercialisation de nouveaux types de dispositifs transdermiques, sous forme matricielle, le Durogésic D-Trans® (Durogésic® Dispositif Transdermique). Le Durogésic D-Trans® vient en remplacement du Durogésic®. Le fentanyl n'est donc plus stocké dans un réservoir mais contenu dans une matrice polymérique adhésive. Cela permet une diffusion cutanée et un passage continu du principe actif dans la circulation sanguine. Ce dispositif est plus petit, plus souple, et plus discret car plus fin. En effet, pour une quantité égale de fentanyl délivré par voie transdermique, les dispositifs matriciels présentent des dimensions réduites par rapport aux dispositifs à réservoir. Par ailleurs, l'absence de réservoir diminue les risques de résorption massive et donc de surdosage.

Tableau 10: Composition et dimensions du Durogésic® et Durogésic D-Trans®

	Durogésic® (système réservoir)	Durogésic® D-TRANS® (système matriciel)
Structure du patch	Système réservoir avec gel 	Matrice flexible 
Taille du patch	25 µg/h – 18,7 cm ² 50 µg/h – 34 cm ² 75 µg/h – 44,2 cm ² 100 µg/h – 57,0 cm ²	25 µg/h – 10,5 cm ² 50 µg/h – 21 cm ² 75 µg/h – 31,5 cm ² 100 µg/h – 42,0 cm ²
Composition du patch	3 couches : – un feuillet externe – un réservoir avec une membrane de libération contrôlée, le fentanyl étant en suspension dans un gel d'eau purifiée, d'hydroxy-éthyl-cellulose, et d'éthanol pour augmenter la perméabilité – un feuillet adhésif siliconé	2 couches : – un feuillet externe – une matrice solide contenant le médicament à l'état dissous dans l'adhésif ; cette couche adhésive assure à la fois la libération continue de fentanyl et l'adhésion à la peau ; elle ne contient aucun renforteur de perméabilité
Couche protectrice du patch		Découpe en forme de « S »

V.1.c.3. Matrifen® et autres génériques du Durogésic®

Le premier générique de la spécialité Durogésic® voit le jour le 10 décembre 2008, avec la commercialisation par la société Ratiopharm du Fentanyl Ratiopharm®. La même année, le laboratoire Nycomed lance un dispositif transdermique matriciel, le Matrifen®. Rattaché au groupe des génériques du Durogésic®, Matrifen® permet de mieux prévenir les risques de surdosages. En effet, malgré une diffusion équivalente de principe actif à travers la peau, Matrifen® présente l'avantage d'avoir une surface plus faible et de contenir moins de fentanyl que Durogésic®.

Tableau 11: Taille et contenance en fentanyl de Durogésic® et Matrifen®

Dosage	Durogésic®	Matrifen®
12 µg/heure	2,1 mg/5,25 cm ²	1,38 mg/4,2 cm ²
25 µg/heure	4,2 mg/10,5 cm ²	2,75 mg/8,4 cm ²
50 µg/heure	8,4 mg/21 cm ²	5,50 mg/16,8 cm ²
75 µg/heure	12,6 mg/31,5 cm ²	8,25 mg/25,2 cm ²
100 µg/heure	16,8 mg/42 cm ²	11 mg/33,6 cm ²

Le développement clinique de Matrifen® repose sur la démonstration de bioéquivalence avec Durogésic®. Deux études ont été réalisées (FT-002-IN et FT-008-IN) afin de comparer respectivement Matrifen® 50µg/h et Matrifen® 100µg/h à

Durogésic® 50µg/h et Durogésic® 100µg/h. Ces études se sont montrées concluantes en termes de bioéquivalence.

Cependant, concernant la substitution du Durogésic®, l'AFSSAPS a assorti l'inscription au répertoire des génériques d'une mise en garde ainsi libellée :

« Le fentanyl est un antalgique opioïde puissant à marge thérapeutique étroite. Comme indiqué à la rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » dans le résumé des caractéristiques des produits (RCP), il est rappelé que : des augmentations importantes de la température corporelle sont susceptibles d'accélérer l'absorption du fentanyl. C'est pourquoi les patients fébriles doivent être surveillés, à la recherche d'éventuels effets indésirables des opioïdes ; les patients âgés et les enfants (de 2 à 16 ans) risquent d'être plus sensibles à la substance active... ».

Ainsi, pour palier à tout risque de surdosage ou de sous dosage, et prévenir d'éventuelles variations interindividuelles chez certaines personnes âgées ou certains enfants, l'AFSSAPS recommande une surveillance particulièrement étroite de ces patients au cours de leur traitement, surtout si il y a eu un changement de spécialité à base de fentanyl (spécialité de référence par générique et inversement, ou générique par un autre générique).

V.1.d. Les dispositifs transdermiques actifs

L'administration transdermique de fentanyl au moyen de dispositifs transdermiques passifs offre l'avantage d'être facile à mettre en œuvre par le patient, de contrôler la vitesse de libération du principe actif et d'éviter l'effet de premier passage hépatique. Cependant, ces dispositifs passifs ne permettent pas au patient de moduler instantanément et ponctuellement cette administration, notamment en cas de survenue d'accès douloureux.

Différentes approches ont été développées parmi lesquelles on peut citer la iontophorèse. Cette méthode de diffusion transdermique active, consiste à appliquer une différence de potentiel à la surface de la peau à l'aide de deux électrodes, l'une d'elles étant située au niveau du réservoir de principe actif. Ce courant de faible intensité permet le transport ionique de molécules chargées, d'une électrode vers l'autre à travers

la couche cornée. Les molécules chargées électriquement étant dissoutes dans une solution électrolytique, leur déplacement permet par un effet d'électro-osmose d'entraîner avec elles les molécules non chargées (fentanyl) à travers la peau. Une fois dans l'épiderme, le fentanyl est ensuite capté par les tissus cutanés et le compartiment sanguin.

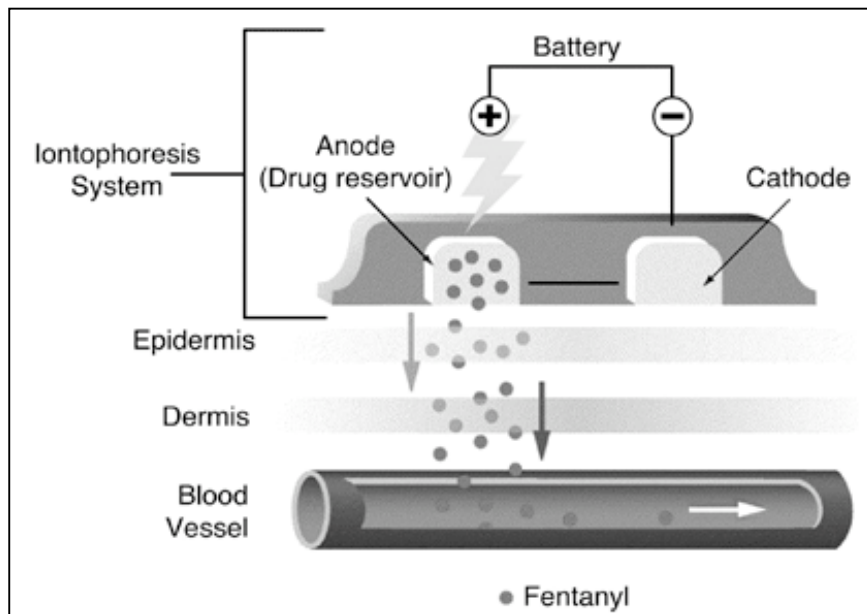


Figure 16: Administration transdermique de fentanyl par iontophorèse ³⁸

V.1.d.1. Ionsys®

Parmi les applications commerciales de la iontophorèse, nous pouvons citer Ionsys®. Ce fut le seul dispositif iontophorétique permettant l'administration transcutanée de fentanyl. Mis au point par le laboratoire Janssen-Cilag, Ionsys® obtient une autorisation de mise sur le marché en janvier 2006. Sa commercialisation en France ne débute qu'en février 2008. Réservé au milieu hospitalier, il a pour indication le traitement des douleurs post-opératoires aiguës modérées à sévères.



Basé sur le principe de l'iontophorèse, Ionsys® est composé d'une anode contenant du chlorhydrate de fentanyl, et d'une cathode contenant des excipients inertes.

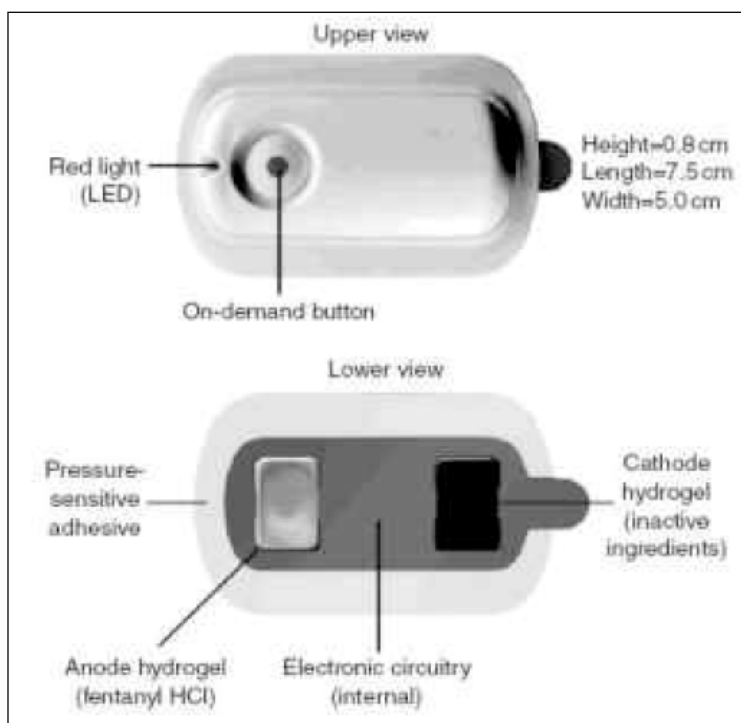


Figure 17: Système iontophorétique d'administration transcutanée de fentanyl³⁹

Il est programmé pour délivrer une dose de fentanyl de 40µg, sur une période de 10 minutes, avec un système de verrouillage empêchant d'initier une nouvelle dose pendant cette période. Sur une période d'une heure, les patients peuvent s'administrer par conséquent, 6 doses au maximum. Au bout de 24 heures ou 80 doses délivrées, le dispositif s'inactive automatiquement.

L'apparition de cette forme galénique permet d'apporter de nombreux avantages par rapport aux dispositifs transdermiques passifs. En effet, contrairement aux systèmes passifs, les dispositifs iontophorétiques peuvent être contrôlés par le patient. De plus, le délai avant d'atteindre la concentration maximale en principe actif au niveau du compartiment sanguin (T_{max}) est considérablement réduit (15 minutes au lieu de 24 à 72 heures pour les systèmes passifs). Enfin, Ionsys® n'engendre pas d'accumulation de principe actif au niveau cutané, à l'inverse des systèmes passifs où la peau constitue un véritable réservoir de stockage.

Cependant, malgré les améliorations apportées par ce dispositif, Janssen-Cilag décide en septembre 2008 par mesure de précaution, de le retirer du marché européen suite à la découverte de traces de corrosion sur un composant du système, dans un des lots du produit. Cette corrosion est susceptible d'entraîner l'auto-activation du système d'administration du fentanyl et la libération de doses non prescrites au patient. En conséquence, Ionsys® n'est actuellement plus disponible dans aucun des pays membres de l'Union Européenne. Dans ses conclusions le Comité des Médicaments à Usage Humain, rattaché à l'Agence Européenne des Médicaments, a précisé que tant que le défaut de fabrication actuel n'avait pas été compris et corrigé, et que la société n'avait pas apporté la preuve de la qualité de son produit, les bienfaits d'Ionsys® ne l'emporteraient plus sur les risques associés au produit⁴⁰.

V.2. Les formes galéniques destinées à la voie buccale

La cavité buccale présente un potentiel attractif pour les thérapeutiques antalgiques. En effet, malgré une surface de contact relativement faible (50 cm²), elle présente de nombreux avantages pour l'obtention d'une action systémique : pas de premier passage hépatique, tissu non kératinisé donc possédant une relativement bonne perméabilité, et une accessibilité excellente. La muqueuse buccale représente une alternative de choix en comparaison avec l'épiderme, peu perméable, et la muqueuse intestinale très perméable mais qui s'associe à un effet de premier passage hépatique pour le principe actif.

V.2.a. Rappels physiologiques sur la muqueuse buccale

La cavité buccale est revêtue dans sa totalité par un épithélium. Il est squameux, stratifié et varie selon le degré de kératinisation et d'épaisseur d'une région à l'autre de la cavité. Il s'invagine plus ou moins profondément dans un chorion conjonctif et est séparé du tissu conjonctif par le complexe basal⁴¹.

Le tissu conjonctif est solidaire des structures sous-jacentes par l'intermédiaire d'une sous-muqueuse, sauf en certains endroits de l'épithélium gingival et de l'épithélium palatin, où elle s'insère directement sur le tissu osseux. Le chorion ainsi que la sous-muqueuse hébergent les faisceaux neurovasculaires.

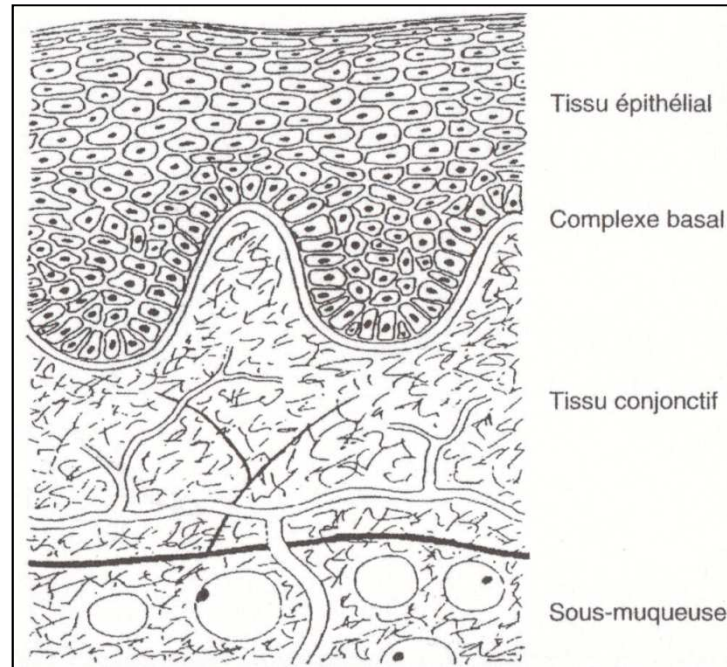


Figure 18: Structure générale de la muqueuse buccale⁴²

En fonction de la topographie, la muqueuse buccale peut être subdivisée en trois types⁴³:

- La muqueuse masticatrice : tapissant les gencives et le palais, elle aide à la compression mécanique des aliments. Inextensible, elle est kératinisée en surface et est solidement amarrée aux structures osseuses sous-jacentes (palais et os alvéolaire). Elle constitue 24% de la surface de la muqueuse buccale.
- La muqueuse bordante : flexible et non kératinisée en surface, elle se laisse distendre par les aliments. Elle revêt le versant muqueux des lèvres, joues, plancher et la face ventrale de la langue ainsi que du palais mou, ce qui correspond à 60% de la surface buccale.

- La muqueuse spécialisée : kératinisée comme la muqueuse masticatrice, elle est cantonnée au dos de la langue (ce qui représente 16% de la muqueuse buccale). Elle est pourvue de papilles gustatives.

Grâce aux sécrétions des glandes salivaires, la cavité buccale est constamment humidifiée par un film salivaire légèrement visqueux, d'une épaisseur inférieure à 100µm. Très nombreuses, ces glandes se répartissent dans toute la muqueuse, y compris dans le versant interne des lèvres. En fonction de leur type de sécrétion, elles sont classées en trois groupes, les glandes séreuses de von Ebner (au niveau postérieur de la langue), les glandes séromuqueuses (au niveau antérieur de la langue), et enfin les glandes muqueuses, présentes sur les bords de la langue, le voile et la voûte du palais.

L'irrigation de la muqueuse buccale est assurée par les branches terminales de trois artères issues de l'artère carotide externe : l'artère maxillaire, l'artère faciale et l'artère linguale. Les débits sanguins les plus élevés sont observés à la hauteur de la muqueuse de la joue et de la gencive. Le plancher de la bouche et le palais, sont quant à eux perfusés à des vitesses sensiblement inférieures⁴⁴. Un principe actif absorbé à partir de la muqueuse buccale ne sera donc soumis à aucun métabolisme présystémique.

V.2.b. Biopharmacie et modulation de l'absorption au niveau buccal

La pénétration d'un principe actif dans la muqueuse buccale se fait par diffusion passive selon un gradient de concentration. Il existe deux types de mécanismes de passage au niveau de la sphère buccale⁴⁵ :

- La voie transcellulaire : le principe actif doit traverser la membrane cytoplasmique de la cellule pour passer d'un compartiment à l'autre.
- La voie paracellulaire : le principe actif passe entre les cellules à travers les jonctions intercellulaires.

Selon leurs propriétés physico-chimiques, les principes actifs auront tendance à utiliser préférentiellement l'une ou l'autre de ces deux voies ; la voie transcellulaire

permettra essentiellement le passage des composés lipophiles tel que le fentanyl, tandis que les composés hydrophiles emprunteront préférentiellement la voie paracellulaire.

Concernant la perméabilité de la muqueuse buccale, celle-ci dépend principalement du degré de kératinisation. Ainsi, les régions non kératinisées présentent une perméabilité nettement supérieure aux régions kératinisées. Dans le cas des régions non kératinisées, la perméabilité épithéliale est d'autant plus élevée que l'épaisseur est faible.

Les meilleurs résultats en terme de biodisponibilité buccale seront obtenus en administrant un principe actif lipophile, de faible poids moléculaire à travers un épithélium non kératinisé et de faible épaisseur. En présence d'un principe actif peu favorable ou au contact d'une région épithéliale moins perméable, l'absorption chute considérablement.

V.2.c. Avantages et limites de l'administration buccale

Compte tenu de ses caractéristiques structurales et de sa dynamique de perméabilité, la muqueuse buccale présente un certain nombre d'avantages en tant que site d'administration de principes actifs à effet systémique. Ils sont présentés dans le tableau 12, ainsi que les limites de ce mode d'administration.

Tableau 12: Avantages et limites de l'administration de principes actifs par voie buccale

Avantages	Pas d'inactivation dans le tractus gastro-intestinal
	Pas d'effet de premier passage hépatique
	Excellente accessibilité
	Sécurité d'emploi (retrait possible du dispositif en cas d'urgence)
	Possibilité de localiser avec précision un dispositif de libération
	Vascularisation très développée
	Robustesse de la muqueuse facilitant l'emploi de promoteurs d'absorption
	Faibles variations de pH
Limites	Importantes variations régionales de perméabilité
	Surface d'absorption limitée
	Gêne occasionnée par un système de libération localisé dans la bouche
	Sécrétion continue de salive qui entraîne le principe actif vers un métabolisme hépatique qui provoque son inactivation

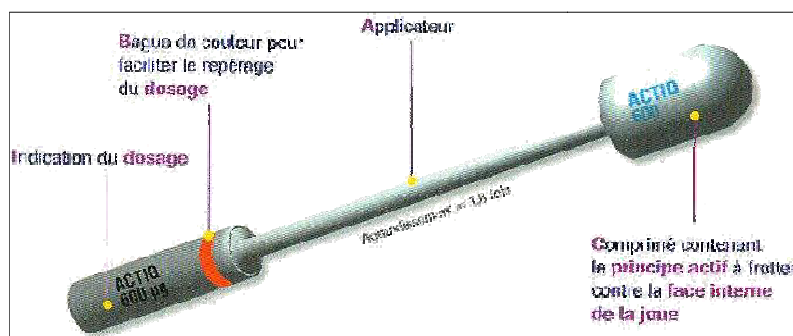
Les spécialités que nous allons voir par la suite ont pour indication le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond. En moyenne, ces accès surviennent de une à cinq fois par jour, sont d'installation rapide (entre 3 et 5 minutes) et durent en moyenne entre 15 minutes et 1 heure.

Les patients sous traitement de fond opioïdes sont définis comme prenant au moins 60 mg par jour de morphine (ou équivalent) par voie orale, depuis au moins une semaine.

V.2.d.

Actiq®

Actiq® a été
développé par le
laboratoire Cephalon
et commercialisé aux



Etats Unis en mars 1999. Il obtient une AMM en France le 14 mars 2002. Il est disponible dans les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé depuis septembre 2002, et en officine depuis mai 2004 après une révision de son AMM qui a permis son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Actiq®, dont le principe actif est le citrate de fentanyl, se présente sous la forme de comprimé avec applicateur buccal, appelé aussi sucette, et ayant un arôme de baie. Il est commercialisé en boîte de 3 comprimés, conditionnés sous plaquettes thermoformées, auxquels est joint un container d'élimination destiné à recevoir les unités usagées. Il est composé d'une matrice de poudre comprimée, blanche à blanc cassé, fixée à l'aide de colle alimentaire à un applicateur en plastique radio-opaque incassable sur lequel est inscrit le dosage.

Comparé au fentanyl, le citrate de fentanyl est moins lipophile, plus soluble et il résiste à la chaleur. Ces propriétés ont permis de réaliser la formulation du citrate de fentanyl par le système d'administration à travers la muqueuse buccale⁴⁶.

Le comprimé doit être placé contre la face interne de la joue. À l'aide de l'applicateur, il faut ensuite déplacer le comprimé contre la muqueuse des joues afin d'optimiser le degré d'exposition de la muqueuse au produit actif. Il faut ensuite laisser fondre le comprimé au contact de la muqueuse, sans le sucer, le mâcher ni le croquer. Dans le cas où le comprimé est mâché ou avalé, les concentrations plasmatiques seront plus faibles et la biodisponibilité moindre que lorsqu'il est utilisé dans les conditions normales. Pour les personnes souffrant de sécheresse buccale, une humidification sera nécessaire par administration d'eau au préalable. Le comprimé d'Actiq® doit être consommé en 15 minutes.

Actiq® est disponible en 6 dosages, avec une couleur d'emballage différente⁴⁷:

Fentanyl (µg/cp)	200	400	600	800	1200	1600
Citrate de fentanyl (µg/cp)	314,2	628,4	942,6	1256,8	1885,2	2513,6
Couleur	gris	bleu	orange	violet	vert	bordeaux

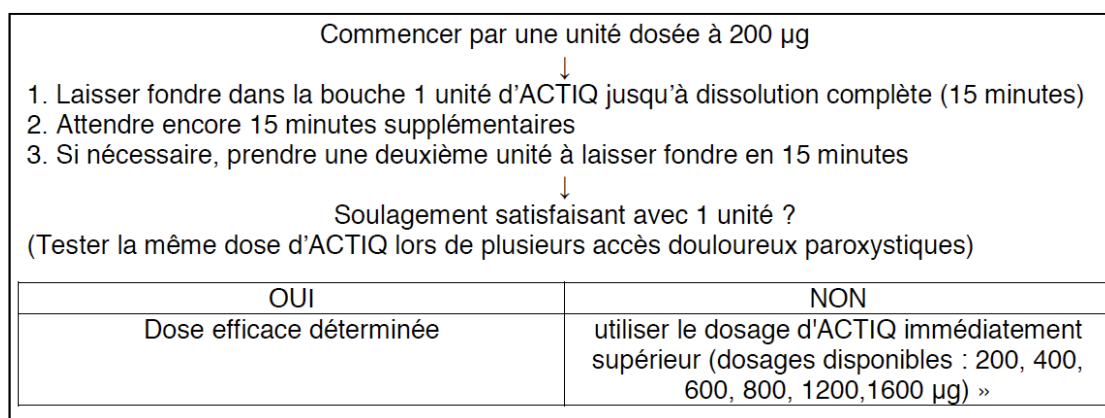
V.2.d.1. Schéma de titrage

Au vu des variabilités inter-individuelles, l'adaptation posologique doit se faire pour chaque patient par le prescripteur. Une surveillance étroite du sujet est, par ailleurs nécessaire, jusqu'à l'obtention de la posologie optimale d'Actiq®, c'est-à-dire la dose produisant l'effet antalgique recherché avec un minimum d'effets indésirables et avec une seule unité d'Actiq® administrée par accès douloureux paroxystique (ADP). Cette dose est définie comme étant la dose efficace.

La dose initiale d'Actiq® doit être de 200µg (quelque soit le dosage du traitement opioïde de fond) avec une augmentation posologique si nécessaire.

Après administration de la première dose, une évaluation de la douleur sera faite 15 minutes après dissolution complète de l'unité, soit 30 minutes après le début d'utilisation. Soit l'accès douloureux paroxystique a été soulagé, dans ce cas là la dose efficace a été déterminée, soit le soulagement n'est pas suffisant, il faudra alors administrer une seconde unité. Cependant, en aucun cas il ne faudra utiliser plus de deux unités d'Actiq® pour traiter un même accès douloureux paroxystique.

Figure 19: Schéma pratique de titration⁴⁷



Si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'une unité d'Actiq® par accès, il convient d'utiliser le dosage immédiatement supérieur. Une fois la dose efficace établie, les patients doivent utiliser cette dose et limiter leur consommation à un maximum de quatre unités par jour.

V.2.d.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption du fentanyl après utilisation d'Actiq® se fait en deux phases. Une absorption initiale se fait rapidement au niveau de la muqueuse buccale (environ 25%), tandis que le reste de la dose administrée (75%) est dégluti avec la salive, une absorption plus lente s'opère alors au niveau du tractus gastro-intestinal. Environ 33% de la dose déglutie (soit 25% de la dose totale) échappe à l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique.

Autrement dit, la biodisponibilité d'Actiq® généralement observée (50%) se répartit en parts égales entre l'absorption transmuqueuse rapide et l'absorption gastro-intestinale plus lente.

La valeur moyenne de la concentration plasmatique maximale de fentanyl (C_{max}) est comprise entre 0,39 et 2,51 ng/ml selon le dosage utilisé. Elle est atteinte en moyenne en 20 à 40 minutes (T_{max}) après le début de la prise d'Actiq®. Cependant en pratique, les essais cliniques ont montré que le délai de soulagement des accès douloureux paroxystiques était plus court (entre 5 et 10 minutes)⁴⁸.

V.2.d.3. Modalités d'élimination

Il est impératif d'informer le patient et son entourage sur le danger potentiel qu'Actiq® peut représenter. En effet, sa forme de sucette et ses arômes de baies rouges rendent le dispositif très attractif pour les enfants. Les patients doivent donc conserver toutes les unités, utilisées ou non, hors de portée des enfants et procéder soigneusement à leur élimination. Il ne faudra donc pas jeter les unités ni dans les toilettes, ni dans une poubelle mais dans le container prévu à cet effet. Si le médicament a été complètement consommé, l'applicateur doit être immédiatement stocké dans le container. S'il n'a été que partiellement consommé, le reste du comprimé doit être dissous sous un robinet d'eau chaude, puis le dispositif doit être stocké dans le container.

V.2.e. Effentora®

Effentora® constitue une nouvelle forme galénique permettant l'administration de fentanyl par voie gingivale. Il s'agit d'un comprimé effervescent ayant une dissolution rapide et permettant l'absorption du principe actif par voie buccale.



Disponible aux Etats-Unis depuis 2006, sous le nom de Fentora®, Effentora® obtient en France son autorisation de mise sur le marché en avril 2008. Sa commercialisation par le laboratoire Cephalon débute en France en février 2010.

Effentora® est disponible en cinq dosages différents selon la concentration en citrate de fentanyl : 100µg, 200µg, 400µg, 600µg et 800µg.

En présence d'humidité, le comprimé d'Effentora® utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active. Il est donc recommandé aux patients de ne pas ouvrir la plaquette thermoformée avant d'être prêts à placer le comprimé dans la cavité buccale.

Au moment de l'ouverture de la plaquette thermoformée, les patients doivent être informés de ne pas essayer de pousser le comprimé à travers la feuille de couverture car cela pourrait endommager le comprimé gingival. Il faut donc détacher une des alvéoles de la plaquette thermoformée en découpant selon les perforations, plier l'alvéole le long

de la ligne imprimée sur la feuille de couverture et retirer cette dernière pour laisser apparaître le comprimé.

Le comprimé ne doit être ni écrasé, ni coupé et ne doit pas être conservé une fois la feuille de couverture retirée, car l'intégrité du comprimé ne peut être garantie dans ce cas et il existe un risque d'exposition accidentelle au produit.

Concernant l'administration du produit, le patient doit immédiatement le placer dans la cavité buccale, près d'une molaire (entre la joue et la gencive) après avoir retiré convenablement un comprimé de la paquette thermoformée. Ce comprimé ne doit être ni sucé, ni mâché, ni avalé, car les concentrations plasmatiques seraient alors inférieures à celles obtenues lors de l'utilisation selon les instructions. Effentora® doit rester dans la cavité buccale pendant une période de temps suffisante pour permettre la désintégration du comprimé, ce qui prend en moyenne 14 à 25 minutes⁴⁹. Après 30 minutes, s'il reste des morceaux de comprimé, il est possible de les avaler avec un peu d'eau.

Chez les personnes atteintes de sécheresse buccale, il est conseillé de boire de l'eau avant l'administration d'Effentora® afin d'humidifier la cavité buccale. Dans le cas où cette recommandation ne suffirait pas à obtenir une effervescence suffisante, il est alors conseillé de changer de traitement.

V.2.e.1. Schéma de titrage

Tout comme les autres spécialités destinées à l'administration de fentanyl par voie buccale, l'adaptation posologique doit se faire individuellement pour chaque patient par le prescripteur. Ils devront alors être étroitement surveillés par les professionnels de santé pendant la phase de titrage.

La dose initiale d'Effentora® chez des patients recevant du fentanyl pour la première fois doit être de 100µg, avec une augmentation de la posologie si nécessaire. Pour les patients passant d'un autre médicament contenant du fentanyl à Effentora®, la substitution ne peut se faire selon un rapport de 1 :1, compte tenu du fait que ces produits possèdent des profils d'absorption différents. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 µg peut être envisagée.

Si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue dans les 30 minutes suivant l'administration d'un seul comprimé, un 2^e comprimé du même dosage peut être utilisé.

Si le traitement de l'accès douloureux paroxystique requiert plus d'un comprimé, il convient d'envisager de passer au dosage immédiatement supérieur pour le traitement de l'accès suivant.

Plusieurs comprimés peuvent être utilisés lors de la phase de titrage, jusqu'à 4 comprimés de 100 µg ou 200 µg pour traiter un même accès douloureux paroxystique selon le schéma suivant :

- Si la prise initiale d'un comprimé à 100 µg n'est pas efficace, le prochain accès sera alors traité à l'aide de 2 comprimés de 100µg. Il est alors recommandé de placer 1 comprimé de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès ultérieurs doit être poursuivi avec un seul comprimé de 200µg.
- Si l'utilisation d'un seul comprimé de 200µg (ou 2 comprimés de 100µg) n'est pas considérée comme efficace, le patient devra prendre 2 comprimés de 200µg (ou 4 comprimés de 100µg) lors du prochain accès. Si cette dose est suffisante, les prochains accès douloureux paroxystiques seront traités avec un seul comprimé de 400µg d'Effentora®.

Il ne faudra pas utiliser plus de 2 comprimés (espacés de 30 minutes) pour traiter un même accès douloureux paroxystique, sauf lors de l'adaptation posologique décrite ci dessus, utilisant jusqu'à 4 comprimés. Lors du titrage (et du traitement d'entretien), les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un nouvel accès par Effentora®.

V.2.e.2. Propriétés pharmacocinétiques

Effentora® utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active, ce qui permet d'augmenter le taux et la proportion de fentanyl absorbé par la muqueuse buccale. La réaction effervescente est accompagnée de modifications transitoires du pH qui peuvent améliorer la dissolution (à un pH plus bas) ou la perméabilité membranaire (à un pH plus élevé).

Après administration d'un comprimé d'Effentora®, le fentanyl est rapidement absorbé avec une biodisponibilité absolue de 65%. Le profil d'absorption résulte largement d'une absorption initiale rapide à partir de la muqueuse buccale. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues dans l'heure qui suit l'administration par voie buccale transmuqueuse.

Environ 50% de la dose totale administrée est rapidement absorbée par la voie transmuqueuse et devient disponible sur le plan systémique. Les 50% restants sont ingérés et lentement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal. Environ 30% de la fraction ingérée échappent à l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinal et rejoint la circulation systémique.

V.2.e.3. Modalités d'élimination

La dose de fentanyl contenue dans Effentora® pouvant être mortelle, en particulier en cas d'ingestion accidentelle par un enfant, les patients ainsi que le personnel soignant doivent être incités à retourner tous les produits non utilisés ou périmés à la pharmacie.

V.2.f. Abstral®

Commercialisé en France par le laboratoire ProStrakan, Abstral® a reçu une autorisation européenne de mise sur le marché en juin 2008. Il est introduit sur le marché en Suède en août 2008, au Royaume-Uni et en Allemagne en janvier 2009. Après avoir obtenu son AMM française le 23 février 2009, Abstral® est disponible dans les officines en France à partir de juillet 2009.

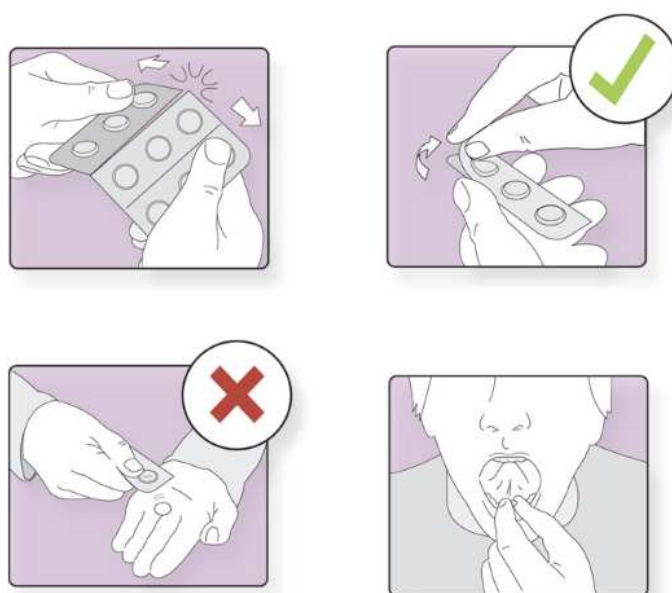


Abstral® est issu d'une technologie innovante brevetée : la technologie FAST (Fast Acting Sublingual Technology). En effet, ce médicament est composé de citrate de fentanyl micronisé adhérent à des particules porteuses hydrosolubles (mannitol). La

formulation se présente sous forme d'un comprimé blanc de petite taille qui placé sous la langue, se désintègre rapidement (en 10 à 15 secondes). Les particules transporteuses adhèrent à la muqueuse sublinguale par un composant bioadhésif (croscarmellose). Le fentanyl se dissout complètement et l'agent bioadhésif maximise la surface d'absorption, facilite le passage rapide du fentanyl à travers la muqueuse sublinguale et évite la déglutition du produit.

Abstral® est disponible en six dosages, dont l'emballage diffère par la couleur : 100µg (bleu), 200µg (rouge), 300µg (marron), 400µg (violet), 600µg (vert), 800 µg (bleu marine)⁵⁰.

L'extraction du comprimé d'Abstral® doit se faire en suivant certaines consignes. En effet, lors de l'utilisation, le patient doit séparer l'une des alvéoles de la plaquette en la pliant et la détachant en suivant les perforations. Il doit ensuite plier l'angle de l'alvéole afin de faciliter la séparation de la feuille d'aluminium puis retirer délicatement le comprimé. Tout comme pour les comprimés d'Effentora®, il est à noter qu'il ne faut surtout pas essayer de pousser le comprimé à travers l'opercule comme s'il s'agissait de comprimés habituels, car le comprimé risquerait d'être endommagé. Les dessins ci-dessous illustrent le bon mode d'administration de ces comprimés, ainsi que les erreurs à éviter.



Pris dès le début de l'accès douloureux paroxystique, le comprimé doit être placé directement sous la langue, aussi loin que possible pour le laisser se dissoudre

complètement. Pour éviter que l'effet du médicament ne soit diminué, le comprimé ne doit pas être avalé, mais fondre complètement sous la langue, sans être ni mâché, ni sucé, ni croqué. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent ni manger, ni boire avant la fin de la dissolution du comprimé. Cependant en cas de sécheresse buccale, le patient peut boire un verre d'eau afin d'humidifier la muqueuse buccale avant la prise du comprimé d'Abstral®.

V.2.f.1. Schéma de titrage

La dose optimale d'Abstral® nécessaire à l'obtention d'une analgésie suffisante, sans effets secondaires marqués, doit être déterminée pour chaque patient par titration progressive. La dose initiale utilisée doit être de 100µg, avec une augmentation progressive des posologies si nécessaire, dans la gamme des dosages disponibles. Lors de la première administration, si une analgésie suffisante est constatée dans les 15 à 30 minutes suivant l'administration, la dose efficace est alors déterminée. Dans le cas contraire un deuxième comprimé de 100µg peut être administré.

Si les deux comprimés ne permettent pas d'obtenir un soulagement suffisant de la douleur, le passage au dosage immédiatement supérieur doit être envisagé pour le traitement de l'accès douloureux paroxystique.

L'ajustement des doses par augmentation progressive doit se poursuivre jusqu'à ce que l'un des critères suivant soit rempli :

- le patient atteint sa dose optimale
- le patient obtient un soulagement de l'accès douloureux, mais subit des effets secondaires invalidants. Une diminution progressive des doses doit alors être mise en place pour garantir le soulagement efficace de la douleur avec le moins possible d'effets indésirables.

Lors d'un même accès douloureux paroxystique, deux comprimés d'Abstral® peuvent être pris au maximum, avec un intervalle entre les prises de 15 à 30 minutes, avec une dose journalière ne pouvant dépasser 4 doses (1 dose correspond à 1 ou 2 comprimés).

V.2.f.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le fentanyl étant une molécule très lipophile, elle est très rapidement absorbée par la muqueuse buccale et plus lentement par le tractus gastro-intestinal. Suite à son administration sublinguale, le fentanyl est rapidement absorbé. Après 30 minutes la biodisponibilité d'Abstral® est estimée à environ 70%. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de fentanyl sont comprises entre 0,2 et 1,3 ng/ml selon le dosage utilisé. Ces concentrations sont obtenues respectivement en 22,5 et 240 minutes⁵⁰.

V.2.f.3. Modalités d'élimination

Les patients et le personnel soignant doivent être incités à retourner tous les produits non utilisés ou périmés à la pharmacie. En effet, la dose de fentanyl contenue dans Abstral® peut être mortelle, en particulier en cas d'ingestion accidentelle par un enfant.

V.3. Les formes galéniques destinées à la voie nasale

La voie nasale offre une alternative très intéressante par rapport aux autres voies actuelles que sont la voie orale, buccale et transdermique. En effet, en comparaison avec la voie buccale, la voie intranasale permet, tout en évitant l'effet de premier passage hépatique, un passage encore plus rapide et plus important de principes actifs dans la circulation systémique. Ces caractéristiques lui confèrent donc une place de choix parmi les thérapeutiques antalgiques lorsqu'un soulagement rapide est attendu.

V.3.a. Rappels physiologiques sur la muqueuse nasale

La cavité nasale est séparée par le septum en deux parties, pour former les fosses nasales. La cavité nasale représente une surface d'environ 150cm² pour un volume de 15 ml à 20 ml⁵¹. La fosse nasale est subdivisée en trois régions : le vestibule, l'entrée de la fosse, l'atrium et la région turbinale, qui est composée de trois étages (la zone olfactive au niveau supérieur, l'étage moyen, et la zone respiratoire au niveau inférieur).

La zone respiratoire constitue le principal site d'absorption dans la circulation systémique en raison de sa surface importante (environ 130 cm²).

La vascularisation au niveau des fosses nasales est assez riche. Elle est assurée par plusieurs sources: d'une part les branches de la carotide externe (comme l'artère sphéno-palatine); d'autre part les branches de la carotide interne (comme les artères éthmoïdales antérieures et postérieures) qui présentent des anastomoses avec le réseau carotidien externe.

V.3.b. Biopharmacie et modulation de l'absorption au niveau nasal

Comme pour tout épithélium, l'absorption nasale peut s'effectuer par voie transcellulaire, pour les molécules lipophiles comme le fentanyl, ou par voie paracellulaire, pour les molécules hydrophiles.

La solubilité et la vitesse de dissolution intrinsèque de la molécule administrée, sont des éléments déterminant la capacité à mettre au point une forme galénique. En effet, la dose de principe actif doit être soluble dans un faible volume (50 à 150 µl) au-delà duquel la formulation est drainée en dehors de la cavité nasale⁵². Dans ce cas, une fraction de la dose de principe actif administré sera déglutie et donc soumise à une éventuelle inactivation au niveau du tractus gastro-intestinal ainsi qu'à un effet de premier passage hépatique.

L'administration nasale présente tout de même quelques inconvénients. En effet, l'utilisation de solutions nasales destinées à la voie systémique est déconseillée en cas de congestion nasale traitée par un vasoconstricteur local (risque de diminution de l'absorption) et est contre-indiquée en cas d'obstruction sévère des voies aériennes, d'épistaxis chronique ou de radiothérapie de la face. D'autre part, contrairement à Actiq® et Effentora®, elle ne permet pas une modulation de la dose absorbée, en arrêtant l'application ou en retirant le comprimé avant la fin de la dissolution, en cas de survenue d'effets indésirables notoires.

Les spécialités que nous allons voir par la suite ont pour indication le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Elles ont pour principe actif le citrate de fentanyl. Ces spécialités constituent une alternative à la voie buccale notamment en cas de contre indications (mucites, lésions bucco-gingivales), d'anomalies de la déglutition, de vomissements ou présentant des difficultés à respecter le mode d'administration.

V.3.c. Instanyl®

Instanyl® constitue une véritable avancée dans le traitement des accès douloureux paroxystiques. Ce premier spray nasal de fentanyl a été mis au point par le laboratoire Nycomed, titulaire entre autres de la spécialité Matrifen®. Instanyl® a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché en juillet 2009. Sa commercialisation débute en France le 1^{er} Avril 2010. Après administration, Instanyl® est très rapidement absorbé par la muqueuse nasale et passe directement dans la microcirculation. Cela permet un soulagement rapide de la douleur (en quelques secondes), sur une durée d'action d'environ 60 minutes. Cette durée qui correspond à la durée moyenne d'un accès douloureux paroxystique. Comparativement, un comprimé d'Actiq® met environ entre 10 et 20 minutes à agir. Instanyl® représente un mode d'administration non invasif, pouvant être effectué chez tous les patients cancéreux, mêmes ceux souffrant de mucites, de nausées ou présentant des anomalies de déglutition. Il reste discret et simple à utiliser, ce qui contribue à dédramatiser le traitement.



Cependant, malgré ces avantages, aucune étude ne permet à ce jour de recommander une forme galénique par rapport à une autre, dans un contexte clinique classique (absence de mucites, de vomissements ou d'épistaxis...).

Instanyl® se présente sous une forme de solution conditionnée dans un flacon pulvérisateur de 1,8ml (10 doses) avec pompe doseuse, conditionné dans un emballage unitaire. Différents dosages sont disponibles avec un code couleur pour chacun d'eux : 50µg (rouge), 100µg (violet), 200µg (vert).

Lors de la première utilisation du flacon, celui-ci devra être amorcé jusqu'à la formation d'une fine brume. Généralement 3 à 4 actionnements du flacon pulvérisateur sont nécessaires.

Dans le cas où le produit n'aurait pas été utilisé pendant plus de 7 jours, le flacon pulvérisateur devra être actionné une fois dans l'air avant d'administrer la dose suivante.

Lors de l'administration, il est recommandé pour le patient de se mettre en position assise ou debout car il y a un risque de désamorçage du dispositif d'administration en décubitus. Par ailleurs, les patients doivent être avertis qu'ils peuvent ne pas ressentir l'administration de la pulvérisation. Donc, en cas de doute ils ne doivent pas se réadministrer une nouvelle dose. Enfin, l'embout du flacon pulvérisateur doit être nettoyé après chaque utilisation.

V.3.c.1. Schéma de titrage

La dose optimale d'Instanyl® nécessaire à l'obtention d'une analgésie suffisante, sans effets secondaires marqués, doit être déterminée pour chaque patient par titration progressive. Les patients doivent être surveillés étroitement durant la phase de titration. La dose initiale utilisée doit être de 50 µg dans une narine, avec une augmentation progressive des posologies si nécessaire, dans la gamme des dosages disponibles. Dans le cas où une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue, la même dose peut être

réadministrée en respectant un intervalle de temps de 10 minutes (figure 20). La deuxième administration se fera au niveau de l'autre narine.

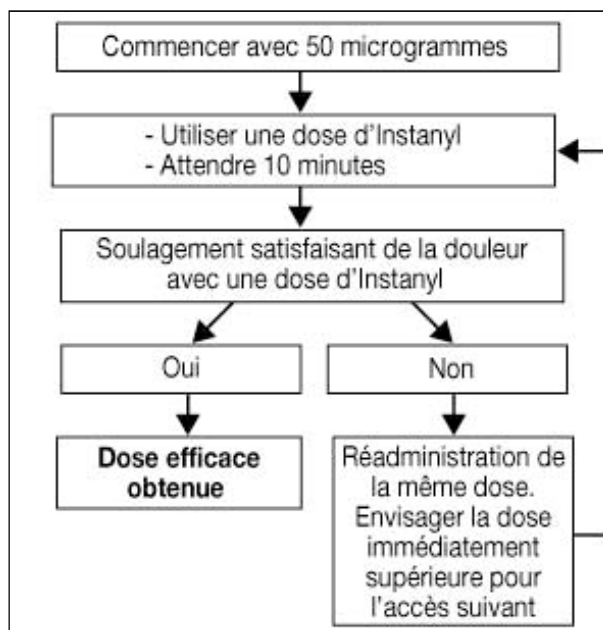


Figure 20: schéma de titrage pour Instanyl®⁵³

Une fois la dose efficace déterminée en suivant les étapes du titrage, les patients doivent continuer à utiliser cette dose d'Instanyl®. Si le soulagement de la douleur n'est pas suffisant, il est possible de réadministrer la même dose en respectant un intervalle de 10 minutes entre les deux prises. Dans le cas où le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'une dose par accès, le traitement d'entretien devra être augmenté.

Les doses quotidiennes maximales à administrer sont de deux doses par accès douloureux paroxystique (à 10 minutes d'intervalle), avec un maximum de quatre accès traités.

Lors de la titration, une durée de quatre heures doit être respectée pour le traitement de deux accès consécutifs.

V.3.c.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le fentanyl étant une molécule très lipophile, elle est très rapidement absorbée par la muqueuse nasale. La biodisponibilité d'Instanyl® est estimée à environ 89%.

L'administration de doses uniques allant de 50 µg à 200 µg de fentanyl par dose chez des patients cancéreux, tolérants aux opioïdes, produit des concentrations plasmatiques comprises entre 0,35 ng/ml et 1,2ng/ml. Ces concentrations sont obtenues en respectivement 12 et 15 minutes.

V.3.c.3. Modalités d'élimination

En raison des risques possibles de mésusage du fentanyl et de la quantité résiduelle de solution dans le flacon, les solutions utilisées (ou non) doivent être systématiquement remises dans l'emballage extérieur comportant une sécurité enfant, et être rapportées à la pharmacie.

V.3.d. Pecfent®



La spécialité Pecfent® constitue la seconde forme de spray destinée à l'administration de citrate de fentanyl à travers la muqueuse nasale. Développé par les laboratoires Archimedes Pharma, Pecfent® obtient une Autorisation de Mise sur le Marché le 31 août 2010. Sa commercialisation débute très récemment en France, le 28 septembre 2011.

Pecfent® se présente sous la forme d'un flacon en verre transparent muni d'une pompe doseuse intégrant un compteur de doses sonore et d'un capuchon de protection. L'ensemble est contenu dans un emballage extérieur avec sécurité enfant formant une coque. Chaque flacon contient 1,55 ml permettant l'administration de 8 pulvérisations à pleine dose. Il est disponible en officine sous deux dosages (100 µg/pulvérisation et 400 µg/pulvérisation), dans un conditionnement en boîte unitaire ou en boîte de quatre flacons.

Pecfent® utilise la technologie brevetée PecSYS® de pulvérisation nasale pour moduler la délivrance et l'absorption du fentanyl. Cette technologie permet au produit d'être vaporisé dans la zone antérieure de la cavité nasale en une fine brume de gouttelettes

qui forment un gel au contact des ions calcium présents dans la muqueuse nasale. Le fentanyl diffuse à partir du gel et est absorbé à travers la muqueuse nasale. Cette modulation de l'absorption par le gel permet de limiter la concentration plasmatique maximale (C_{\max}) tout en permettant d'atteindre le pic de concentration rapidement (T_{\max}).

L'administration de Pecfent® se fait en introduisant l'embout nasal dans la narine, à environ 1 cm de distance de l'entrée de la narine et en l'orientant vers la racine du nez. Une pulvérisation est ensuite administrée en pressant puis relâchant les ailettes repose-doigt de part et d'autre de l'embout nasal. Contrairement à Instanyl®, lors de l'instillation, un « clic » se fait entendre et le nombre affiché par le compteur de doses augmentera d'une unité.

Le flacon ne doit être sorti de son emballage extérieur qu'au moment de l'utilisation. Avant la première utilisation le flacon doit être amorcé. Pour ce faire, le patient doit tenir le flacon en position verticale en pressant et relâchant plusieurs fois sur les ailettes repose-doigts, jusqu'à l'apparition d'une barre verte dans la fenêtre du compteur de doses. Généralement cet amorçage nécessite quatre pulvérisations.

Si le produit n'a pas été utilisé pendant plus de 5 jours ou s'il s'est écoulé plus de 14 jours depuis sa toute première utilisation, le flacon de Pecfent® devra être jeté.

Pecfent® constitue une alternative aux spécialités administrées par voie transmuqueuse buccale, notamment chez les sujets présentant des mucites buccales ou des lésions bucco-gingivales, risquant d'accroître l'absorption du produit ; ou encore chez les patients ayant des difficultés à observer le mode d'administration du comprimé (asthénie, vomissements, invalidité, troubles cognitifs...) et risqueraient de ne pas recevoir la totalité du produit.

Cependant, son utilisation est déconseillée en cas de congestion nasale traitée par un vasoconstricteur local, et contre-indiquée en cas d'obstruction sévère des voies aériennes, d'épistaxis chronique ou de radiothérapie de la face.

V.3.d.1. Schéma de titrage

Tout comme Instanyl®, la dose optimale de Pecfent® nécessaire à l'obtention d'une analgésie suffisante, sans effets secondaires marqués, doit être déterminée individuellement pour chaque patient, par titration progressive. Les patients doivent être surveillés étroitement durant la phase de titration, jusqu'à obtention de la dose efficace. Cette dernière doit être confirmée par deux épisodes consécutifs d'accès douloureux paroxystique traités.

L'efficacité d'une dose donnée doit être évaluée 30 minutes après son administration. Une dose de Pecfent peut comprendre l'administration de 1 pulvérisation (doses de 100 µg ou 400 µg) ou 2 pulvérisations (doses de 200 µg ou de 800 µg) du même dosage (soit le dosage à 100 µg, soit celui à 400 µg).

Les patients ne doivent pas prendre plus de 4 doses par jour, et doivent attendre au moins 4 heures après une dose avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Pecfent®.

La dose initiale pour traiter un accès douloureux paroxystique est toujours de 100µg, y compris chez les patients ayant déjà reçu un traitement à base de fentanyl pour cette même indication.

Dans le cas où la dose initiale de 100 µg ne procure pas une analgésie suffisante, le patient devra procéder à deux pulvérisations (une dans chaque narine) lors du prochaine accès douloureux paroxystique. Si cette dose reste sans effet, la prescription de Pecfent® 400µg sera nécessaire. Si l'analgésie demeure insuffisante, la dose pourra être augmentée à deux pulvérisations de 400 µg (une dans chaque narine).

V.3.d.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de Pecfent® sont comparables à celles d'Instanyl®. Puisque la biodisponibilité est de 89%, l'administration intranasale d'une dose unique de Pecfent® est rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques comprises entre 0,35 ng/ml (100 µg administré) et 2,84ng/ml (800 µg

administré) (figure 21). Ces concentrations sont obtenues en un temps (T_{max}) compris entre 15 et 21 minutes.

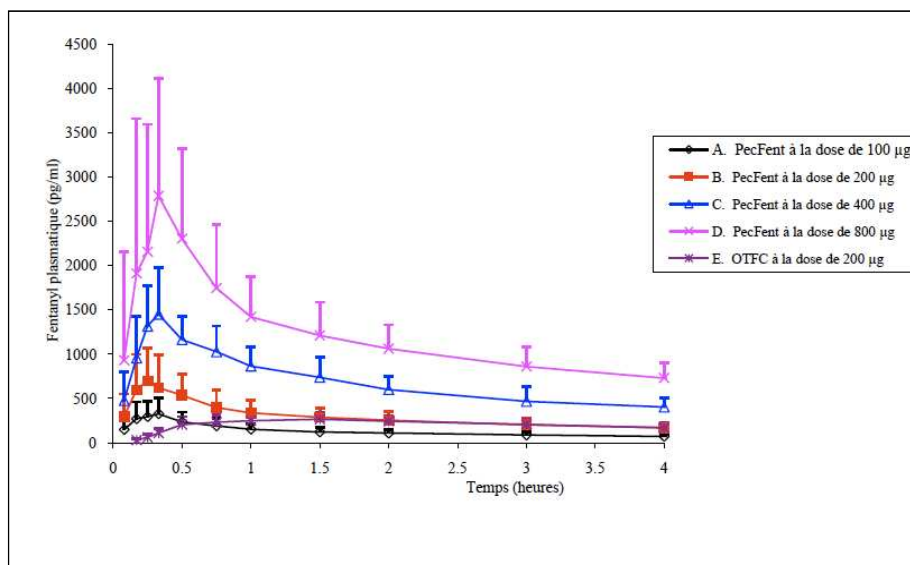


Figure 21: Concentrations plasmatiques moyennes de fentanyl après administration de doses uniques de Pecfent et d'OTFC (Oral Transmucosal Fentanyl Citrate) chez des sujets sains⁵⁴

V.3.d.3. Modalités d'élimination

Les flacons de Pecfent® partiellement utilisés peuvent contenir une quantité de médicament suffisante pour mettre la vie d'un enfant en danger. Même s'il reste peu ou pas de médicament dans le flacon, celui-ci doit être éliminé en suivant certaines règles de sécurité :

- Si le flacon contient des thérapeutiques non destinées à être utilisées, le patient doit les expulser en dirigeant le pulvérisateur loin de lui, jusqu'à ce que le compteur de doses affiche le chiffre « 8 », il ne reste donc théoriquement plus de pulvérisations thérapeutiques à pleine dose délivrables par le flacon.
- Afin d'expulser tout le médicament résiduel du flacon, le patient doit continuer à presser quatre fois de plus sur les ailettes repose-doigts. Une légère résistance sera alors ressentie.
- Une fois les 8 pulvérisations thérapeutiques émises, le patient n'entendra plus de « clic » et le compteur n'avancera plus au-delà de « 8 ». Les autres pulvérisations

ne peuvent en aucun cas être utilisées dans un but thérapeutique puisqu'elles ne constituent pas des pulvérisations à pleine dose.

Une fois que l'utilisation de Pecfent® n'est plus nécessaire, tous les flacons utilisés ou non, devront immédiatement être remis dans leur emballage extérieur avec sécurité enfant et jetés conformément à la réglementation en vigueur ou rapportés dans l'idéal à la pharmacie.

CONCLUSION

Classiquement, la prise en charge de la douleur sévère nécessite un recours aux antalgiques de paliers III. Elle se fait par administration d'un dérivé opioïde à longue durée d'action, administré par voie orale ou transdermique. En cas d'exacerbation brève et sévère de la douleur, une association avec un morphinique d'action rapide peut se révéler nécessaire. Cependant, la rapidité d'action de la morphine orale à libération immédiate est relative. En effet, celle-ci met tout de même un certain temps avant d'agir.

Certains patients atteints de cancer à un stade avancé peuvent présenter des exacerbations brèves de douleurs sévères, s'installant en quelques minutes (entre 3 et 5 minutes) et durant en moyenne 30 minutes. Le temps de latence entre l'administration du médicament et son action est donc un élément primordial, à prendre en compte, pour ces sujets.

Les nouvelles présentations buccales et nasales de fentanyl permettent une action beaucoup plus rapide que les formes orales. Leur durée d'action reste courte, mais néanmoins amplement nécessaire à couvrir l'accès douloureux paroxystique du patient.

Ainsi, ce travail montre que les avancées scientifiques sont importantes dans les traitements mis en œuvre pour éradiquer la douleur des patients, quelque soit son intensité ou sa durée.

Les laboratoires pharmaceutiques ne cessent de rechercher de nouvelles formes galéniques permettant d'apaiser la douleur des patients, tout en garantissant une qualité de vie meilleure, avec un minimum d'effets indésirables physiques et psychologiques.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN, Classification of chronic pain syndromes and definition of pain terms, Pain, 3, 1986
- 2 LAZORTHES Y., La douleur chronique ou « douleur maladie », Les douleurs rebelles, évaluation et stratégie thérapeutique, Paris : Maloine, 1993, 11-26
- 3 SERRIE A., BRUXELLE J., ANGLADE A., Psycho pathologie et physiologie de la douleur. Nociception et désafférentation. La douleur en pratique quotidienne : diagnostic et traitement. Paris : Arnette, 1994, 19-35
- 4 BOUREAU F., LUU M., DOUBRERE J-F., Le malade douloureux chronique, Paris : Maloine, 1997, 375-84
- 5 SCHOLZ J, WOOLF CJ . Can we conquer pain ? Nat. Neurosci., 2002 ; 5 : 1062-7
- 6 WOOLF CJ ; American College of Physicians ; American Physiological Society. Pain : moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. Ann. Intern. Med 2004 ; 140 :441-51
- 7 WALKER JS. Anti-inflammatory effects of opioids. Adv. Exp. Med. Biol. 2003 ; 521 : 148-60
- 8 BEAR MF., CONNORS BW, PARADISO MA. Chapitre 12 : Système sensoriel et somatique. Les neurosciences : à la découverte du cerveau. Paris : Pradel, 1997 : 228
- 9 FIELDS HL., DOULEUR. New York, Medsi/McGraw-Hill, 1989.
- 10 MELZACK R., WALL PD. Pain mechanisms : a new theory. Science 1965 ; 150 :971-9
- 11 PRICE DD (éd), Psychological mechanisms of pain and analgesia, Progress in pain research and management, vol. 15, Seattle , IASP Press, 1999 :71-96

- 12 BEAR M.F., CONNORS BW, PARADISO MA. Neurosciences. Paris : Pradel, 2002
- 13 SAWYNOK J, COWAN A (éd), Novel aspects of pain management. Opioids and beyond. New York, Wiley-Liss, 1999 : 117-134
- 14 BEAULIEU P., Pharmacologie de la douleur, PU Montréal, 2006, 5-30
- 15 MARCHAND S., Endogenous pain control systems and fibromyalgia. American Pain Society Symposium : Fibromyalgia syndrome and related disorders- Current perspectives on pathology, Phoenix, AZ, 2001
- 16 SAULEAU P., (page consultée le 4 septembre 2011), Physiologie de la douleur (CHU Rennes) www.biotechnozen.com
- 17 Woolf CJ. Windup and central sensitization are not equivalent. Pain 1996 ; 66 :105-8
- 18 NAGY I, RICE ASC. Applied physiology of inflammatory pain. Dans Rowbotham DJ, Macintyre PE (éd), Clinical pain management – Acute pain London, Arnold Publishers, 2003 : 17-41
- 19 BRASSEUR L, CHAUVIN M, GUILBAUD G, Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques. Paris : Maloine, 1997 : 39-45
- 20 OUTREQUIN G., BOUTILLIER B., (page consultée le 10 septembre 2011), La moelle épinière anatomie fonctionnelle, <http://www.anatomie-humaine.com>.
- 21 WILLIS WD., Nociceptive pathways : anatomy and physiology of nociceptive ascending pathways. Philos Trns R Soc Lond B Biol Sci 1985 ; 308 : 253-70
- 22 MARCHAND S., Analgesic and placebo effects of thalamic stimulation. Pain 2003 ; 105 :481-8
- 23 DUNCAN GH., Stimulation of human thalamus for pain relief: possible modulatory circuits revealed by positron emission tomography. J. Neurophysiol. 1998 ; 80 : 3326-30

- 24 LENZ FA., Stimulation in the human somatosensory thalamus can reproduce both the affective and sensory dimensions of previously experienced pain. Nat. Med. 1995 ; 1 : 910-3
- 25 BONICA BJ., Advances in pain and research and therapy. New York, Raven Press, 1979 : 427-40
- 26 LE BARS D., DICKENSON AH., BESSON JM., Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effetcts on dorsal horn convergent neurones in the rat. Pain 1979 ; 6 : 283-304
- 27 RAINVILLE P, DUCAN GH, PRICE DD, CARRIER B, BUSHNELL MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. Science 1997 ; 277 : 968-71
- 28 BOUREAU F., Sémiologie de la douleur ; Douleurs aiguës, Douleurs chroniques, Soin palliatifs. Module 6, 2^e édition, Paris : Med-line Editions, 2004, p24-31
- 29 BOUVENOT G. ,Evaluation de la douleur : les méthodes. Le médecin, le patient et sa douleur, Paris : Masson, 1994, 53-59
- 30 ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, Traitement de la douleur cancéreuse, 2^e éd, Genève, 1997
- 31 SERRIE A., THUREL C., La douleur en pratique quotidienne, 2^{éd}, Arnette, 2002, 62-82
- 32 COUTURIER M., La Douleur Place des antalgiques, Interlign, 1990
- 33 Standards, Options et Recommandations (2002) ; Traitement antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte ; Editions John Libbey Eurotext
- 34 VIDAL 2010
- 35 FALSON-RIEG F., PIROT F., Nouvelles formes médicamenteuses, 2004, p259 -262
- 36 Faculté de médecine Pierre et Marie CURI (page consultée le 5 novembre 2011). La peau et les phanères, <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo>.

- 37 FALSON-RIEG F., PIROT F., Nouvelles formes médicamenteuses, 2004, p267-279
- 38 Ann. Pharmacother. ©,Harvey Whitney Books Company, 2006
- 39 Provided by Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium
- 40 Janssen-Cilag international NV (page consultée 15 decembre 2011)
<http://www.informationhospitaliere.com>
- 41 CHIEN Y.W., Mucosal drug delivery : potential routes for noninvasive systemic administration. Novel drug delivery systems ; Drugs and pharmaceutical sciences, 2^e éd. Vol. 50, 1992,197
- 42 HARRIS D, ROBINSON J.R.,Drug delivery via the mucous membranes of the orale cavity. J. Pharm. Sci., 1992, 81 :1-10
- 43 CHIEN Y. W., Biopharmaceutical basis for transmucosal delivery, STP Pharma Sciences, 1995, 5, 257-275
- 44 JACQUES Y., BURI P., Muqueuse buccale et systèmes thérapeutiques bioadhésifs. Edition Médecine et hygiène, 1998 : 8-37
- 45 ZHANG H. ROINSON J.R., Routes of drug transport across oral mucosa. Rathbone M.J. Oral mucosal drug delivery. Vol. 74 : 51-55
- 46 STANLEY TH., HAGUE B., MOCK DL, Oral transmucosal fentanyl citrate premedication in human volunteers. Anest. Analg., 1989 ; 69 :21-27
- 47 Résumé des caractéristiques du produit Actiq®, Laboratoire Lafon
- 48 FINE PG., Fentanyl in treatment of cancer pain. Semin. Oncol. 1997 ; 82 : 759-64
- 49 Résumé des caractéristiques du produit Effentora®
- 50 Résumé des caractéristiques du produit Abstral®
- 51 FAIVRE V., Aspect théoriques de la bioadhésion, Nouvelles formes médicamenteuses, Lavoisier, 2004, p4
- 52 LE CORRE, P., La lettre du pharmacologue, Vol 15, 2001, p167

53 Résumé des caractéristiques du produit Instanyl®

54 Résumé des caractéristiques du produit Pecfent®

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 02 AVRIL 2012

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par Karim TITA

Sujet :

Les nouvelles formes galéniques des médicaments antalgiques

Jury :

Président : Pr MAINCENT Philippe

Directeur : Pr MAINCENT Philippe

Juges : Dr ZINUTTI Colette

Dr GARREC Anna

Dr DIDIER Christophe

Vu,

Nancy, le 2 Mars 2012

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse



M.



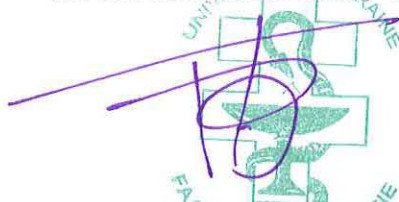
M.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Pharmacie
EA 3452 CITHÉFOR
BP 80403 - 5 rue Albert Lebrun
F-54001 NANCY CEDEX
Le Directeur, Pr Ph. MAINCENT

Vu et approuvé,

Nancy, le 02 MARS 2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 15.03.2012

L'Administrateur Provisoire de l'UDL,



Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3820

N° d'identification :

TITRE

**LES NOUVELLES FORMES GALENIQUES
DES MEDICAMENTS ANTALGIQUES**

Thèse soutenue le 2 Avril 2012

Par Karim TITA

RESUME :

La douleur correspond à un signal d'alarme de l'organisme pour signifier une remise en cause de son intégrité physique. Longtemps ignorée, du fait de son caractère subjectif, la douleur du patient est aujourd'hui mieux entendue et mieux prise en compte. Certains patients atteints de cancer à un stade avancé peuvent présenter des exacerbations brèves de douleurs sévères, désignées sous le nom d'accès douloureux paroxystiques. Ces accès s'installent en quelques minutes et durent en moyenne 30 minutes. Le temps de latence entre l'administration du médicament et son action est donc un élément primordial, à prendre en compte, pour ces sujets.

Depuis le milieu des années 80, les thérapeutiques antalgiques ne cessent de progresser. En témoigne l'apparition régulière de nouvelles formes galéniques, destinées à enrichir l'arsenal de lutte contre les douleurs modérées à intenses.

Les nouvelles présentations buccales et nasales de fentanyl permettent une action beaucoup plus rapide que les formes orales. Leur durée d'action reste courte, mais néanmoins amplement nécessaire à couvrir l'accès douloureux paroxystique du patient cancéreux.

Dans la première partie de ce travail, nous traiterons la physiopathologie, l'étiologie et l'évaluation de la douleur. Nous aborderons, dans un second temps, les principaux traitements disponibles pour la prise en charge du patient souffrant de douleur.

Enfin, nous nous attarderons dans la troisième partie de ce travail sur la présentation des nouvelles voies d'administration de la molécule de fentanyl, à savoir les voies transdermique, buccale et nasale.

MOTS CLES : FORMES GALENIQUES, ANTALGIQUES, ACCES DOULOUREUX PAROXYSTIQUE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Pr MAINCENT Philippe</u>	<u>Pharmacie galénique</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	--	---