52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Evaluation et traitement de la douleur
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Les nouveaux traitements médicamenteux

A. Belbachir

Service d'anesthésie-réanimation, hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

E-mail : Anissa.belbachir@cch.aphp.fr

POINTS ESSENTIELS

- La consultation d'anesthésie est un moment clé pour détecter, traiter et mettre en œuvre une stratégie pour améliorer la prise en charge de la douleur et le confort du patient.
- Nous savons actuellement que certains facteurs sont prédictifs d'une douleur postopératoire sévère à savoir, le jeune âge, le sexe féminin, une douleur préopératoire intense, une grande incision chirurgicale, une chirurgie invasive, une anxiété préopératoire importante et le faible besoin d'information.
- La connaissance des notions de synergie et d'additivité paraît indispensable pour utiliser les analgésiques de façon optimale. La synergie d'action des associations permettra de diminuer les doses de morphine et ainsi ses effets hyperalgésiants.
- La diminution du traumatisme tissulaire est le deuxième facteur de développement de l'hyperalgésie et la prise de conscience de ce phénomène par les chirurgiens semble nécessaire.
- De nouvelles stratégies thérapeutiques associant antinociceptifs et antihyperalgésiants est devenue la règle pour éviter la persistance d'une douleur postopératoire sévère et ainsi sa chronicisation.
- La kétamine, la gabapentine, la prégabaline, les anesthésiques locaux, le néfopam, le N_2O, le magnésium et les régimes appauvris en polyamines … attirent notre attention et méritent qu'on s'y intéresse dans notre quotidien anesthésique.
- Comme le recommande la Sfar, la voie orale est à privilégier dès qu'elle est possible. Il faut respecter un délai post chirurgie pour une absorption optimale.
- De nouveaux médicaments voient le jour pour les traitements des douleurs aiguës, chroniques et cancéreuses. D'autres sont en cours d'évaluation tel que l'analgésique local QX-314 de longue durée d'action et n'intéressant que les fibres nociceptives.
- Enfin un intérêt pour les accès douloureux paroxystiques (ADP) et l'apparition du fentanyl dans tous ses états : sublingual, buccal muco-adhésif, intranasal…dont la pharmacocinétique répond parfaitement à la physiopathologie de l'ADP.

- L'apparition d'une molécule associant un agoniste et un antagoniste μ avec une action simultanée, antinociceptive sur les récepteurs μ centraux et antagoniste sur les récepteurs μ périphériques intestinaux. Cette dernière action plus méconnue permettra d'éviter l'effet secondaire le plus craint par les patients sous morphiniques au long cours ; la constipation.
- À la suite d'une inflammation périphérique, les cellules gliales pourraient initier un processus à l'origine de l'installation des douleurs chroniques inflammatoires. Cette nouvelle voie de recherche devrait permettre d'identifier des cibles potentielles non neuronales pour la prise en charge et le traitement des douleurs chroniques.
- La principale avancée sera certainement l'analgésie « à la carte » en se référant au polymorphisme génétique qui concerne de nombreux médicaments dont certains antalgiques parmi les plus puissants. Le génotypage de patients cibles permettra certainement d'affiner leur prise en charge en introduisant « le bon médicament, à la bonne dose » et peut être un jour « au bon moment » en travaillant sur la chronopharmacologie….

INTRODUCTION

Dans cette dernière décennie, nous avons pris conscience que la prise en charge de la douleur est une priorité aussi bien pour les patients que pour les cliniciens. Malgré les avancées dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques, de l'analgésie multimodale, de la pharmacologie des agents analgésiques, de l'introduction des techniques d'administration raffinées et de nouvelles molécules, on retrouve encore 50 à 75% des patients avec un soulagement inadéquat.

Dans l'enquête nationale sur l'analgésie postopératoire pratiquée en France en 2006, les douleurs maximales durant les premières 24 h postopératoires dépassaient 6/10 pour plus de la moitié des patients [1]. De plus, seulement 15,3 et 22,7% des patients bénéficiaient d'une analgésie multimodale (antalgiques non morphiniques associés à la morphine respectivement en PCA et en sous-cutanée).

CHANGEONS NOS HABITUDES!

Est-ce que de nouveaux médicaments pourraient améliorer la prise en charge de la douleur ? Une prise de conscience semble nécessaire quant à notre façon de faire et une modification de nos habitudes parait nécessaire. De cette dernière décennie est né le concept de la tolérance aux morphiniques, de l'importance de détecter une douleur préopératoire prédictive d'une douleur postopératoire (DPO) sévère et enfin de lutter contre la chronicisation de la douleur. Avec les moyens que nous avons, nous pourrions faire face à ces douleurs. Deux points restent à souligner : La recherche des éléments prédictifs d'une douleur sévère et la connaissance des synergies des associations médicamenteuses.

Recherche des éléments prédictifs d'une DPO

L'importance de la consultation d'anesthésie pour détecter les patients susceptibles de développer une douleur sévère voire une douleur chronique post opératoire et la connaissance de la synergie des associations médicamenteuses nécessaires pour une thérapie multimodale.
Janssen et al. [2] ont développé un questionnaire permettant d'estimer le risque de douleur sévère dans la première heure postopératoire. Ce questionnaire (nomogramme prédictif de DPO sévère ci-dessous) a permis de dégager sept facteurs prédictifs indépendants (**Fig. 1**). Le sexe féminin, le jeune âge, une douleur préopératoire intense, une grande incision chirurgicale, une chirurgie invasive, une anxiété préopératoire importante, un faible besoin d'information sont des facteurs prédictifs de douleur post opératoire (DPO) intense.

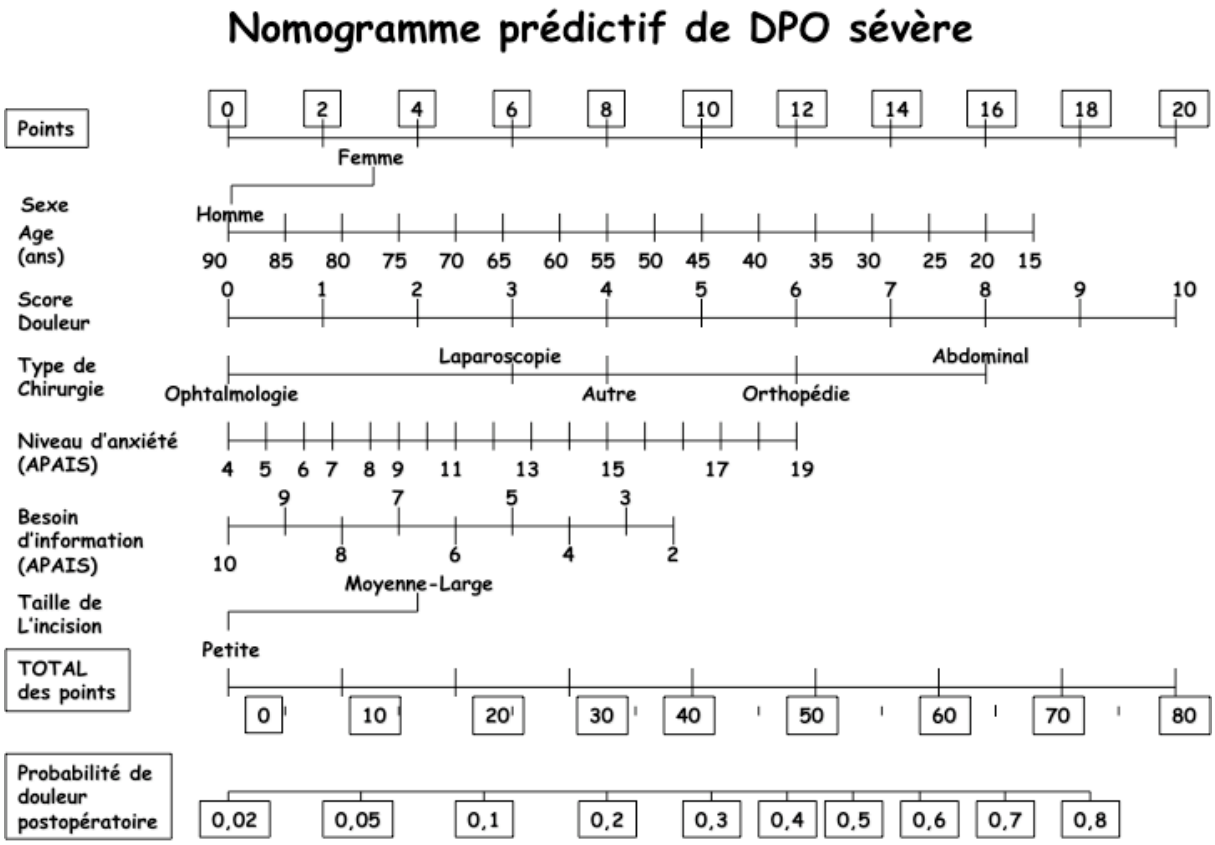


Fig. 1. Nomogramme prédictif de douleur postopératoire sévère.

La douleur préopératoire est l'élément ayant été retrouvé avec le plus de consistance que ne le sont l'âge, le sexe, les facteurs génétiques et psychosociaux. C'est également l'élément sur lequel, une action est possible. Le traitement des douleurs préopératoires sera basé sur une utilisation mesurée et individualisée des antalgiques habituels s'intégrant à des stratégies de prise en charge multimodale associant les antihyperalgésiques.

Pour utiliser les antalgiques de façon optimale, il est primordial de connaître les notions de synergie d'action et d'additivité

L'association de plusieurs antalgiques utilisés par voie systémique ou locorégionale peut être essentiellement additive ou synergique**.** Dans ce dernier cas, l'association de deux agents est

supérieure à la somme de l'effet des produits utilisés isolément. L'effet additif simple caractérise l'association morphine-clonidine par voie systémique. L'effet synergique concerne l'association α_2 agonistes avec les morphiniques par voie péri médullaire, l'association anesthésiques locaux et morphiniques, et la combinaison entre les antagonistes NMDA (kétamine) et la morphine par voie systémique. Fletcher et al. [3] ont démontré aux doses testées, un effet additif entre la morphine et le paracétamol injectable et entre le diclofénac et le propacétamol. En revanche, les auteurs ont mis en évidence une synergie d'action entre l'AINS et la morphine. Enfin, une relation synergique a été mise en évidence entre la néfopam et le kétoprofène [4]. Une autre étude [5], a recherché la nature de l'interaction entre le paracétamol et le néfopam dans deux modèles de douleur chez le rongeur. L'interaction néfopam-paracétamol est de type synergique à la fois dans le test des crampes abdominales induites par l'acide acétique et dans l'hyperalgie thermique induite par une incision cutanée et musculaire. Ces résultats suggèrent que leur association devrait permettre d'améliorer l'efficacité et la qualité de l'analgésie**.**

La combinaison entre le tramadol et le paracétamol est synergique et semble, pour certains auteurs, plus efficace que l'association entre la codéine et le paracétamol [6]. Ces antalgiques répondent donc aux objectifs d'une meilleure analgésie postopératoire : une association de plusieurs agents antalgiques efficace, moins dosée donc mieux tolérée.

Au total, actuellement, il faut éviter d'administrer des antalgiques à fortes doses pouvant entraîner des effets indésirables fréquents, mais d'administrer de façon raisonnée les antalgiques aux doses adéquates. Leur synergie d'action permettra de réduire la consommation de morphine et si possible les effets secondaires tout en améliorant le confort du patient. Dans ce cas, de nouvelles associations prévalent sur les nouvelles molécules.
La tendance actuelle est de lutter contre la tolérance à la morphine et de lutter ainsi contre l'hyperalgésie.

DEVELOPPEMENT DES TRAITEMENTS ANTIHYPERALGESIQUES

Hyperalgésie

Elle se définit comme une sensibilité accrue à un stimulus nociceptif. Elle peut s'associer à une allodynie (douleur produite par un stimulus non nociceptif). L'hyperalgésie résulte de phénomènes de sensibilisation périphérique liée à une action locale des médiateurs inflammatoires, incluant la libération de substance algogènes par les cellules lésées (hyperalgésie primaire). La sensibilisation centrale constitue une réponse anormale et résulte de l'étendue de la sensibilité au-delà du site de la lésion (hyperalgésie secondaire). Ces deux origines de sensibilisation à la douleur sont présentes dans la douleur postopératoire. Les outils d'évaluation de cette composante hyperalgique sont des stimulais thermiques, électriques ou mécaniques (algomètre ou filament de Von Frey) appliquées autour de la cicatrice ou à distance.

Il semble logique que la diminution du traumatisme tissulaire (limitation des lésions chirurgicales en diminuant la taille de l'incision, en évitant les décollements tissulaires trop importants…), limite les conséquences inflammatoires de la chirurgie et ainsi un des facteurs de développement de l'hyperalgésie.

En s'opposant à ces processus de sensibilisation, les thérapeutiques « antisensibilisation » ou antihyperalgésique (fig. 2), bien que non antinociceptive per se, se révèlent antalgiques en ramenant à la normalité, la sensibilité à la douleur (courbe 2),

restaurant par ailleurs l'efficacité des antinociceptifs, devenus moins efficaces en raison de l'hypersensibilité à la douleur.

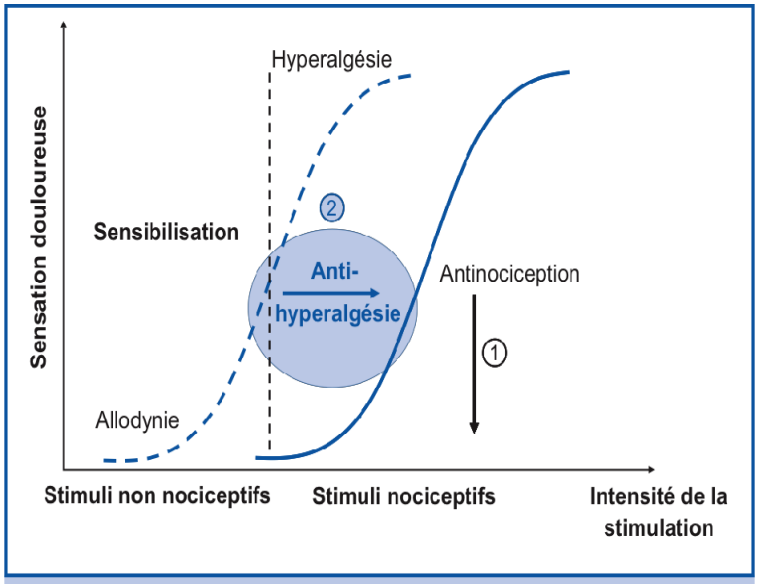


Figure 2 : Relation entre intensité des stimuli nociceptifs et niveau de sensation douloureuse selon la courbe de sensibilité « normale » à la douleur (courbe 1). Cette courbe de sensibilité normale peut-être décalée vers la gauche par des processus de sensibilisation centrale ou périphérique [7]

De nouvelles stratégies thérapeutiques associant « anti-nociceptifs » et « antihyperalgésiques » (fig 3), capables non seulement d'améliorer la prise en charge immédiate des douleurs mais aussi d'en prévenir les conséquences à long terme comme l'apparition de douleurs chroniques. [7]

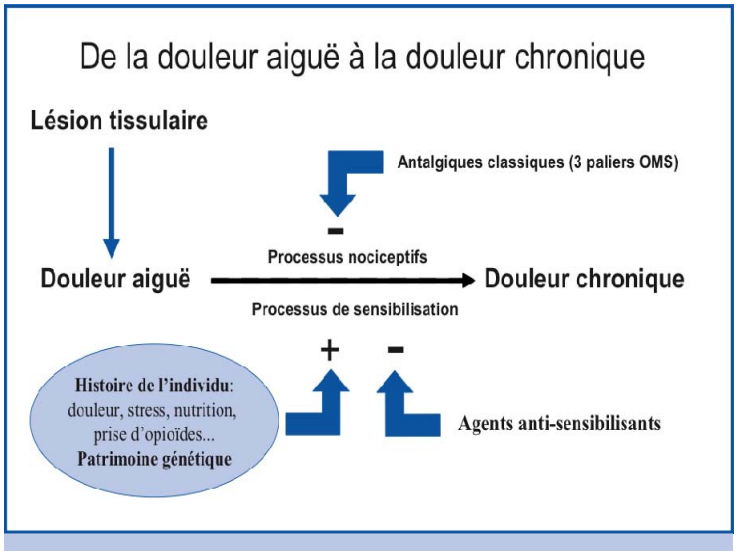


Figure 3 : Processus de chronicisation de la douleur et propositions de traitement associant antalgiques classiques (antinociceptifs) et agents antisensibilisants (antihyperalgésiques)

Les processus de sensibilisation à la douleur, qu'ils soient induits par les influx nociceptifs, les opioïdes, le stress, la nutrition ou le patrimoine génétique sont NMDA dépendants via la mise en jeu d'acides aminés excitateurs comme le glutamate définissant ainsi une nouvelle cible thérapeutique.

Dans cette perspective, quatre formes de thérapies antalgiques pourraient être proposées en complément de la classification de l'OMS : [7]

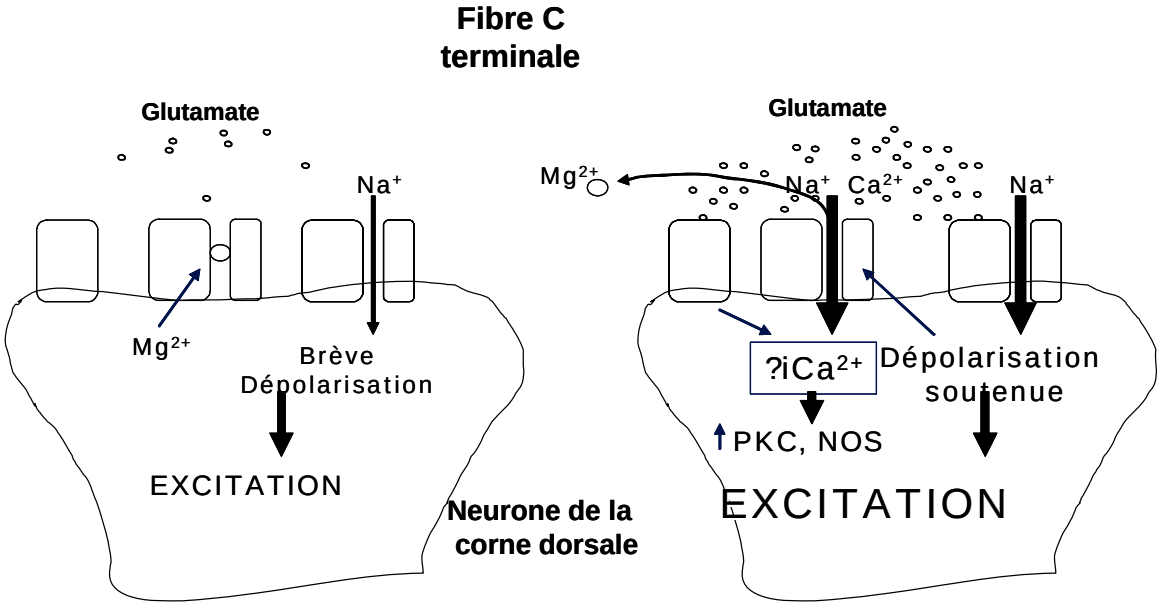
1. Les antalgiques antinociceptifs purs, comme le paracétamol,
2. Les antalgiques hyperalgésiques, comme les opioïdes,
3. Les antihyperalgésiques proprement dit, comme les antagonistes NMDA et les gabapentinoïdes,
4. Les antalgiques antihyperalgésiques, comme le protoxyde d'azote et le néfopam

À côté de ces thérapeutiques médicamenteuses, des thérapies nutritionnelles comme les régimes appauvris en polyamines sont capables de s'opposer, chez l'animal, aux processus de sensibilisation induits par les opioïdes.

Utilisation des antihyperalgésiques

Pour bien situer l'action de ces médicaments, il faut comprendre la physiologie de la transmission du message douloureux. Ainsi, la transmission passe par l'ouverture des canaux ioniques voltage-dépendants (calcique et sodique) pré et post-synaptique, puis la libération dans la fente synaptique de glutamate qui va ensuite activer des récepteurs post-synaptiques spécifiques α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionic acide (AMPA) et N-méthyl-D-aspartate (NMDA). L'activation de ces récepteurs post-synaptiques induit une transmission du signal douloureux au second neurone des voies nociceptives ascendantes. Il a été largement rapporté qu'une stimulation de ces récepteurs, et notamment des récepteurs NMDA, lors d'une chirurgie sous fortes doses de morphiniques, pouvait induire une modification de l'activité de ces récepteurs. L'augmentation du flux calcique accompagnant l'activation des récepteurs NMDA induit alors une cascade de phosphorylations intracellulaires dans le second neurone des voies nociceptives, le rendant ainsi hyperexcitable [8]. L'entrée du calcium dans la cellule via les récepteurs NMDA, entraine une activation d'une protéine kinase Cγ qui, en phosphorylant les récepteurs NMDA eux-mêmes, déclenche l'activation de nouvelles unités de récepteurs canaux NMDA. Ces récepteurs sont normalement inactifs à l'état basal en raison de la présence d'ions magnésium obturant normalement la sous-unité canal de ces récepteurs. Leur phosphorylation par la protéine kinase Cγ entraine le départ de l'ion magnésium (fig. 4)

Récepteurs NMDA et sensibilisation centrale



Kétamine

La kétamine à faible dose (≤ 0,3 mg/kg) est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA impliqués dans les mécanismes de la sensibilisation centrale. Son utilisation en peropératoire se justifie par son efficacité dans différents modèles chirurgicaux et sans effets secondaires gênants.

A ce propos, voici les recommandations récentes de la Sfar,

- *Dans le cadre d'une anesthésie générale, il est recommandé d'administrer le premier bolus de kétamine après l'induction pour éviter les effets indésirables psychodysleptiques.*

En effet, la comparaison d'une administration préopératoire à une administration en fin d'intervention ne montre pas de bénéfice à l'administration préopératoire.

- *Les règles d'administration de la kétamine durant l'anesthésie sont : kétamine à débuter en peropératoire avec des bolus entre 0,15 et 0,50 mg/kg puis relais à la dose de 0,125 à 0,25 mg/kg/h si chirurgie supérieure à 2h, à arrêter 30 min avant la fin de l'anesthésie.*
- *Il n'est pas recommandé d'utiliser l'association morphine et kétamine en PCA.*

Il semblerait qu'une administration postopératoire par PCA occasionne des hallucinations 6,2% au global et 2,1% responsable d'un arrêt de traitement [9].

Il est décrit qu'une dose cumulée de kétamine a un effet plafond au-delà de 30 mg/24h**.** L'utilisation de kétamine en traitement de secours en postopératoire est possible en bolus de 10 mg, ou en association avec la morphine titrée. Chez les patients présentant des lésions nerveuses, des perfusions de kétamine (0,24 mg/kg pendant 30 min) répétées à quatre reprises ont abouti à une diminution des symptômes d'allodynie mécanique et d'hyperalgésie [10]. Au delà du traitement de l'hyperalgésie en postopératoire immédiat, la kétamine peropératoire permet de réduire l'incidence de la douleur chronique post chirurgicale.

À ce propos, une récente étude confirme l'efficacité du traitement par kétamine aux faibles doses sur les douleurs neuropathiques réfractaires [11], mais des études sur le soulagement à long terme restent encore à faire. Des études concernant la dose optimale, la voie d'abord, la durée du traitement sont nécessaires.

Gabapentine (Neurontin®) et prégabaline (Lyrica®)

Antiépileptiques, également indiqués dans le traitement de la douleur chronique neuropathique diabétique et post-zostérienne. Malgré une structure analogue de l'acide gamma aminobutyrique (GABA), elles n'agissent pas par l'intermédiaire du récepteur GABA mais plutôt en modulant l'activité de certains canaux calciques (α2-δ) du système nerveux central.

Un rappel de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique me paraît indispensable. Après une administration orale, les concentrations plasmatiques maximales de gabapentine sont atteintes en 2 à 3h. La pharmacocinétique de la gabapentine est caractérisée par une réabsorption intestinale active dose dépendante et saturable. Ainsi la biodisponibilité passe de 60% pour une dose de 300 mg à 40% pour une dose de 600 mg. La pharmacocinétique de la prégabaline est proche de celle de la gabapentine. Chez l'homme, son absorption est rapide et le pic plasmatique est atteint en 1 heure. Sa biodisponibilité est linéaire, d'environ 90% et est indépendante de la dose. Sa demi-vie d'élimination est atteinte en moyenne en 5 à 7h.

Des études biochimiques ont mis en évidence que la gabapentine et la prégabaline agissent en régulant l'activité des sous unités α2-δ de type 1 des canaux calciques voltage-dépendants de type N. La diminution des courants calciques entraîne une diminution de la libération des neuromédiateurs : glutamate, substance P, Calcitonin Gene-Related Peptide… Après sensibilisation du SNC, la sous-unité α2-δ est surexprimée au niveau des cordons postérieurs de la moelle et des ganglions rachidiens. Dans une récente étude [12], il a été démontré que la gabapentine agissait au niveau supra spinal en renforçant les contrôles inhibiteurs descendants noradrénergiques.

Plus de 20 travaux ont été publiés concernant l'utilisation de la gabapentine dans la période postopératoire. Les propriétés antihyperalgésiques et antiallodyniques de la gabapentine favorisent son utilisation en péri opératoire, et son action synergique avec la morphine permet une épargne morphinique et une réduction des effets secondaires morphiniques. Parfois administré en prémédication, elle réduit la douleur et la consommation de morphine postopératoire. Récemment les experts en charge des recommandations formalisées d'expert sur la prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant ont conclu au bénéfice de la gabapentine en préopératoire. Ainsi, selon la terminologie de la méthode GRADE, *« il est probablement recommandé d'utiliser la gabapentine en prémédication pour obtenir un effet d'épargne morphinique et une réduction des scores de douleur en postopératoire »*. Il s'agit d'une des sept stratégies exposées dans les RFE de la Sfar pour limiter le phénomène d'hyperalgésie postopératoire (www.sfar.org). Il semble que la gabapentine puisse avoir des effets neurologiques supplémentaires comme un effet anxiolytique et marque ainsi son intérêt en prémédication.

Au total, la gabapentine est actuellement un des seuls agents « non antalgiques » recommandé par la Sfar pour la réduction des phénomènes d'hyperalgésie dont on connait l'implication dans les phénomènes de chronicisation de la douleur postopératoire.

Anesthésiques locaux

Il est clairement démontré que les anesthésiques locaux (AL) ont des effets inhibiteurs sur l'inflammation locale [13]**.** Ce qui leur confère ainsi des effets antihyperalgésiques. L'anesthésie locorégionale (ALR), par le blocage des influx nociceptifs périphériques et son

action anti-inflammatoire, notamment sur les cytokines périphériques et centrales, permet d'atténuer la sensibilisation centrale péri opératoire. Il a été démontré [14] qu'une anesthésie péridurale périopératoire avec des AL permet de prévenir le développement d'une hyperalgésie péricicatricielle dans une chirurgie avec laparotomie et la survenue de douleurs résiduelles jusqu'à 1 an après la chirurgie. L'effet de « préemptive analgésia » de l'analgésie péridurale, débutée dès le peropératoire par rapport à une utilisation uniquement en postopératoire a été retrouvé dans deux études de chirurgie générale (colectomie par laparotomie et hystérectomie par voie abdominale) [15]. Dans ces 2 études, la production des cytokines pro inflammatoires IL-6, IL-1β et IL-1R, les niveaux de douleur postopératoire et la consommation d'AL par PCEA étaient plus faibles chez les patients ayant bénéficié d'une analgésie péridurale dès le peropératoire par rapport à ceux l'ayant reçu en post opératoire.

L'ALR utilisée seule semble moins efficace pour la prévention des douleurs de membre fantôme après amputation. Elle peut-être insuffisante pour prévenir et/ou traiter la sensibilisation centrale et par suite éviter la constitution de douleurs chroniques post-chirurgicales d'où l'intérêt de l'associer à des substances antihyperalgésiques comme la kétamine ou la gabapentine.

Ci-dessous les recommandations de la Sfar

- *l'analgésie péridurale permet une réduction de l'allodynie péricicatricielle autour de la cicatrice de laparotomie ;*
- *en l'absence d'analgésie locorégionale, la lidocaïne intraveineuse est probablement recommandée pour l'analgésie après chirurgie abdominale ;*
- *le bloc parabertébral est probablement recommandé pour réduire la douleur chronique postopératoire après chirurgie majeure du sein ;*
- *l'infiltration d'anesthésiques locaux dans le site chirurgical limite probablement l'apparition de douleur chronique post chirurgicale dans la chirurgie de prise de greffon osseux iliaque.*

Néfopam

Le néfopam est utilisé comme analgésique depuis 1976 pour le traitement des douleurs postopératoires et est disponible en France seulement en solution injectable. Il est dénué d'action morphinique. Il a été rapporté que 20 mg de néfopam seraient équipotents à 6-12 mg de morphine. Associé aux morphiniques, il permet d'en réduire la consommation en période postopératoire. Il a été rapporté que le néfopam était capable de limiter les phénomènes de tolérance aiguë aux opioïdes, d'une part chez les patients insuffisamment soulagés par 9 mg de morphine titrée en salle de surveillance post interventionnelle (SSPI) et d'autre part après chirurgie abdominale lourde réalisée sous fortes doses de rémifentanil [16]. Il a été démontré que le nefopam inhibe les canaux sodiques voltage-dépendants présynaptiques, ce qui aboutit à une moindre libération de glutamate au niveau synaptique et une moindre activation des récepteurs NMDA [17]. Une étude [18] très récemment publiée avait pour objectif d'évaluer la capacité du néfopam à prévenir non seulement les hyperalgésies postopératoires et la tolérance à la morphine apparues précocement après chirurgie, mais aussi à limiter le développement d'une sensibilisation latente à la douleur à plus long terme après un acte chirurgical réalisé sous fortes doses d'opioïdes. Dans cette étude, et pour se rapprocher au mieux de la pratique quotidienne en anesthésie, ont été évalués des animaux soumis à un modèle de chirurgie périphérique (plantaire) réalisée sous anesthésie générale avec de fortes doses de fentanyl. Les résultats montrent que le néfopam administré avant l'acte chirurgical réduisait non seulement l'hyperalgésie aiguë induite par la chirurgie sous fortes doses d'opioïdes dans les jours qui suivent l'intervention initiale, mais peut aussi limiter les

phénomènes de sensibilisation et mémorisation de la douleur ainsi que la réponse hyperalgésique lors d'une seconde stimulation nociceptive inflammatoire à distance de la première chirurgie. Une étude clinique [19] a pu mettre en évidence la capacité d'une administration périopératoire de néfopam à réduire en période postopératoire précoce les surfaces d'hyperalgésie péricicatricielles chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque avec sternotomie (Fig. 5).

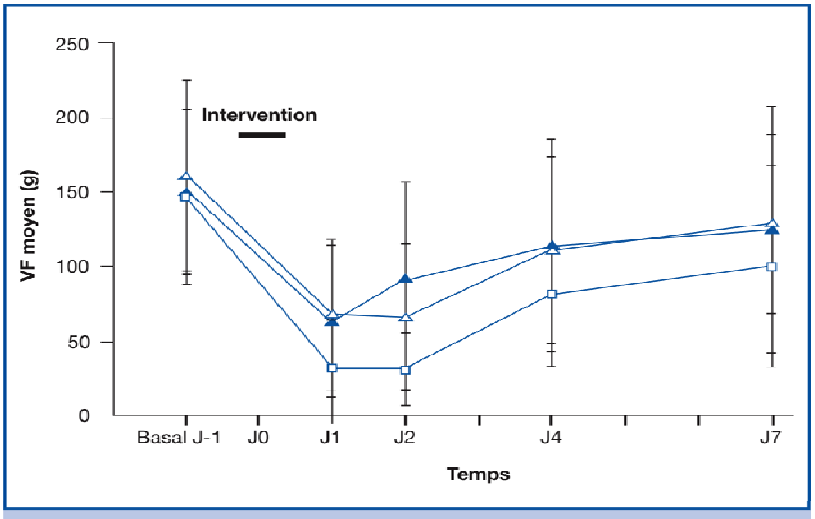


Figure 4. Hyperalgésie statique : les filaments de von Frey sont utilisés en stimulation répétées (0,08 à 300 g) à 2 cm de la cicatrice de sternotomie sur sa berge droite, au milieu et à 5 cm au dessus et en dessous de ce point dit «milieu». La stimulation se fait donc de façon croissante toutes les 30 secondes jusqu'à obtention d'une sensation désagréable. L'hyperalgésie statique était réduite significativement entre G1 et G3 en haut, milieu et bas du sternum.
△ Groupe 1 (G1) : néfopam bolus de 0,3 mg/kg avant l'opioïde et l'incision puis perfusion continue de 0,065 mg/kg/h pendant 48 h
▲ Groupe 2 (G2) : néfopam en fin d'intervention en bolus puis durant 48 h aux mêmes doses que G1
□ Groupe 3 (G3) : placebo de l'induction jusqu'à 48 h.

Protoxyde d'azote (N_2O)

Un vieil antinociceptif, antihyperalgésique

Le N_2O, dont l'utilité a été largement débattue au début de ce siècle, gaz à effet de serre contribuant au réchauffement de la planète après la vapeur d'eau, le dioxyde de carbone et le méthane, présente des propriétés anti-NMDA bien démontrées in vitro. Une étude [20] expérimentale animale a récemment évalué ces nouvelles propriétés et a démontré l'effet protecteur marqué sur le développement de l'hyperalgésie et de la tolérance aiguë à la morphine après chirurgie plantaire chez le rat. Cet effet persistait durant plusieurs jours postopératoires alors que le N_2O n'avait été administré que le jour de l'intervention, durant l'effet analgésique du fentanyl administré pour sa part à fortes doses. Il reste cependant à évaluer en termes de sensibilisation, en pratique clinique, chez l'homme.

Magnésium

Comme nous l'avons vu plus haut, l'ion Mg inhibe de façon non compétitive l'entrée du calcium dans la cellule par les récepteurs aux acides aminés excitateurs NMDA (fig. 4).
De part ce mécanisme d'action, le magnésium doit surtout affecter l'hyperalgésie secondaire. Aucune étude ne prend en compte une évaluation spécifique de ce phénomène, à savoir l'analgésie au mouvement ou la modification des aires d'hyperalgésie (filament de Von Frey).

Son action reste encore à démontrer par des études tenant compte de ces paramètres spécifiques.

NOUVEAUX TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

Tapentadol

Le (1R-,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCL) est un nouvel antalgique central. Il possède deux mécanismes d'action : agoniste des récepteurs μ avec une faible affinité (divisée par 50 mais puissance divisée par 3 seulement versus morphine) mais ceci ne réduit pas son efficacité puisque son deuxième mécanisme d'action est l'inhibition de la recapture de la noradrénaline. Il existe une liaison étroite anatomique et fonctionnelle entre les récepteurs μ opiacés et α2 adrénergiques matérialisée entre autres par le renforcement des influx inhibiteurs descendant de la nociception. Ceci lui confère également une action sur les douleurs neuropathiques.

Pharmacocinétique

Voie	orale
Tmax	1,25-1,5 heures
Biodisponibilité	32%
Métabolisme	Glucuroconjugaison hépatique puis sulfoconjugaison
Demi-vie	24 heures
Elimination	Rénale
métabolite	Tapentadol-O-glucuronide [21]

Cette association est connue depuis les années 90 avec le tramadol qui associe également un faible agonisme μ et une inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

Quel est alors l'intérêt du tapentadol ? [22]. Tout d'abord, le tramadol pour être actif doit être métabolisé (0-desmethyl) et à cause de cette étape, son effet varie dans le temps. Son métabolite est actif.

- Le tramadol est métabolisé principalement par le cytochrome P450 2D6 dont il existe un polymorphisme chez l'humain. 5 à 10% de la population sont des « mauvais métaboliseurs » et ne sont que très peu soulagés par le tramadol. Cette voie métabolique expose également aux interactions médicamenteuses.
- Le tapentadol est directement actif, métabolisé par des voies non oxydatives et n'a pas de métabolites actifs. Il n'a de plus que très peu d'affinité pour les protéines plasmatiques, ce qui diminue la probabilité d'une interaction avec d'autres substances.
- De plus le tapentadol n'interfère en rien avec la transmission sérotoninergique, donc pas de risque de crise sérotoninergique.
- Il semble avoir également moins d'effets gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation). Des études cliniques en postopératoire d'une extraction dentaire ou de la chirurgie de l'hallux valgus ont montré une bonne efficacité et tolérance à 75 mg toutes les 4 à 6 heures.

Les avantages de ce nouveau médicament sur la molécule existante, le tramadol, nécessitent une confirmation en usage clinique routinier.

Analgésique local sélectif de longue durée d'action

Est-ce la fin de la DPO ? C'est notre rêve à tous. La découverte d'un AL de longue durée d'action telle que la bupivacaïne dans les années 50 était une réelle avancée dans le domaine de l'anesthésie et l'analgésie locorégionale. Les blocs continus ont permis de prolonger la durée d'analgésie aussi bien en neuraxial qu'en périphérie. Cependant nous restons limités par le manque d'affinité des anesthésiques locaux pour les fibres nerveuses.

Récemment, Binshtock et al. [23] ont démontré dans une étude chez le rat, un nocicepteur sélectif de longue durée en bloquant le nerf sciatique avec une injection de QX-314 suivi d'une injection de capsaicine**.** Le QX-314, est un analogue quaternaire de la lidocaïne, moins capable de pénétrer la membrane cytoplasmique et de bloquer les canaux sodiques existant spécifiquement sur les fibres nociceptives.
La capsaïcine est un amide extrait du paprika et agoniste vallinoïde. La capsaïcine se fixe alors sur le récepteurs TPVR1 (transiant receptor potential vanilloid type 1), l'active et s'ensuit une entrée de calcium dans la cellule et une dépolarisation membranaire. Binshtock et al ont donc utilisé les propriétés de ce canal TPVR1 pour produire un blocage efficace des fibres nociceptives tout en épargnant les fibres sensitives et motrices chez le rat. Ils ont associé le QX-314 à la capsaïcine qui va ouvrir le récepteur TPVR1 et lui permettre de passer à travers la membrane lipidique et aller bloquer les canaux sodiques (fig. 6)

Quand la capsaïcine ou le QX-314 sont administré seul, peu ou pas d'effet sur le blocage du canal sodique n'est obtenu.

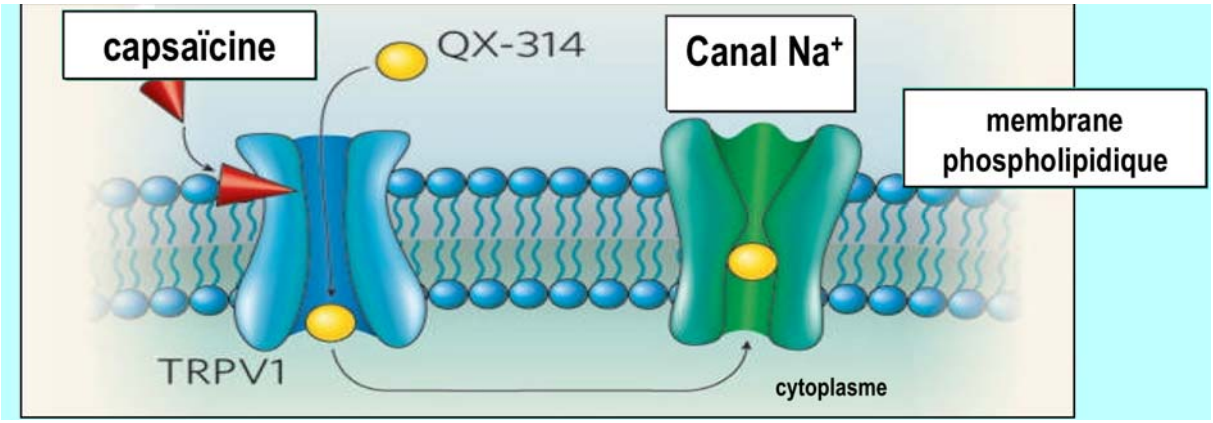


Fig 6 : Le QX-314 ne peut traverser seul la membrane cellulaire axonale. La Capsaïcine dilate les canaux R-TRPV1 et permet l'entrée du QX-314

Analgésiques transdermiques ou patchs

Patch de fentanyl : Matrifen®
Le fentanyl transdermal est utilisé dans le traitement des douleurs chroniques sévères. Son efficacité dans les douleurs du cancer et des douleurs chroniques non-cancéreuses est établie.
Dans une étude très récente, le profil pharmacocinétique des patchs de Matrifen® (100 µg/h) et de Durogésic® (100 µg/h) a été comparé chez des volontaires sains [24]. Les résultats ont conclu à une bioéquivalence des deux produits. Quelques différences cependant : la taille et la

dose de fentanyl du patch de Matrifen® est de 33,6 cm^2/11mg et de 42cm^2/16,8 mg pour le Durogesic®. Il existe donc une différence de 20 % sur la surface et de 35 % sur la dose de fentanyl. Malgré ces différences, le patch délivre environ la même dose (Matrifen® 126 µg/h et de Durogesic® 122 µg/h). Cependant au terme des 72 h, le fentanyl restant sur le patch est moindre (76% moindre) sur le Matrifen® indiquant alors que l'efficacité du Matrifen® est supérieure. La variabilité intra et interindividuelle de la dose de fentanyl délivrée dans la circulation est également plus faible avec le Matrifen® ce qui nous laisse penser que le système de diffusion à travers la membrane de silicone est plus performant. Le nombre et l'intensité des effets secondaires sont similaires pour les deux patchs. Mis à part la même bioéquivalence, cette étude a montré des avantages en faveur du Matrifen®.

Topiques locaux

Ils ont l'avantage d'éviter le premier passage hépatique, de réduire les effets indésirables et peuvent être maintenus sur le long terme et d'avoir un accès direct à la zone douloureuse.

Il existe cependant quelques limites : la diffusion au travers du stratum cornéum n'est possible que pour les petites molécules. La solution doit être à la fois aqueuse et lipophile.

Il existe une variabilité intra- et interindividuelle dans la perméabilité de la peau (variation entre peau saine et peau malade) et enfin un érythème et une irritation cutanée sont possibles.

Patch de lidocaïne 5% ou Versatis®

Le Versatis® est indiqué dans les douleurs neuropathiques chroniques post zostériennes (NPZ) ou diabétiques (ND).

Une étude randomisée, contrôlée, multicentrique a comparé le Versatis® à la prégabaline (Lyrica®) chez des patients souffrants, de douleurs neuropathiques post zostérienne et les patients souffrant de poly neuropathies diabétiques [25]. L'incidence de l'herpès zostérien en Europe est de 10 pour 1000 personnes âgées de plus de 80 ans et on trouve 10 à 20% de neuropathies. La moitié des patients diabétiques souffrent de neuropathie.

En comparant les deux traitements au vu des symptômes telles que l'allodynie et les brûlures, le patch de lidocaïne 5% semble plus efficace sur les neuropathies post zostériennes que la prégabaline et avait la même efficacité sur les neuropathies diabétiques que la prégabaline. Cette efficacité est décrite dans des études antérieures sur les douleurs chroniques avec neuropathie. En revanche après 4 semaines de traitement les effets indésirables semblent rares pour le patch de lidocaïne 5%. Le peu d'effet indésirable retrouvé est la réaction sur le site d'application mais qui reste faible à modéré. Des effets indésirables modérés à sévères affectant le SNC ont été retrouvés avec la prégabaline obligeant la suspension du traitement.

Le patch de Capsaïcine

La capsaïcine entraine une déplétion de la substance P au niveau des fibres C. Son effet est médié par les récepteurs vanilloïdes spécifiques VR1 (activation initiale puis désensibilisation des nocicepteurs). La capsaïcine se fixe alors sur le récepteurs TPVR1 (transiant receptor potential vanilloid type 1), l'active et s'ensuit une entrée de calcium dans la cellule et une dépolarisation membranaire. Une fois le seuil atteint, un potentiel d'action se propage, et va déterminer une sensation douloureuse. L'application périnerveuse d'agonistes vanilloïdes bloque sélectivement la conduction des fibres C et accessoirement les Aδ sans affecter la conduction des fibres Aα et β réalisant un bloc nociceptif exclusif. Cet effet est dose-dépendant et de longue durée (plusieurs heures à plusieurs jours).

Appliquée de façon répétée par voie cutanée ou muqueuse jusqu'à épuisement de la synthèse de la SP. La capsaïcine est utilisée dans les douleurs neurogènes et doit être appliquée sur la

zone allodynique quatre fois par jour pendant environ six semaines. Les travaux cliniques ont permis de déterminer la concentration efficace entre 0,025% et 0,075%.

Vieilles molécules, nouvelles indications et nouvelles galéniques

L'oxycodone

Analgésique ou opioïde semi-synthétique, agonistes μ, κ et δ, mais avec une moindre affinité pour les premiers. Il est supposé que son affinité pour les récepteurs κ explique son efficacité dans les douleurs viscérales expérimentales car ces derniers jouent un rôle important dans la « médiation ou genèse » de la douleur. Son affinité pour les récepteurs δ pourrait également expliquer son efficacité sur les douleurs neuropathiques.

Par rapport à la morphine, l'oxycodone offre t'elle des avantages ? Si on considère les différents types de douleur, l'oxycodone semble plus efficace sur les douleurs viscérales que la morphine. La principale différence se trouve dans la pharmacocinétique car la biodisponibilité par voie orale est meilleure et il est constaté moins de variabilité interindividuelle**.** D'autres avantages retrouvés sont la moindre incidence d'effets indésirables tels que les hallucinations et le prurit. L'oxycodone offre actuellement un intérêt quant à sa galénique sous forme de comprimé orodispersible (OxyNormOro®) présentant une facilité d'utilisation chez les patients dans l'incapacité d'avaler ou dont la voie orale est compromise. L'oxycodone n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) que pour les douleurs du cancer.

Si les patients bénéficient de l'effet antalgique des morphiniques, ils subissent fréquemment leurs effets indésirables. Nausées, troubles cognitifs et sédation sont le plus souvent transitoires ou résolus par un changement de molécules (rotation des opioïdes). Ce n'est, en revanche pas le cas de la constipation.

Un traitement antalgique efficace doit faire en sorte que le bénéfice de l'analgésie obtenu soit supérieur à l'impact des effets indésirables. La constipation est l'effet indésirable le plus fréquemment décrit par les patients bénéficiant d'un traitement opioïde au long cours.

L'association oxycodone-naloxone (O/N) à libération prolongée limite significativement l'impact de la constipation et peut permettre d'améliorer l'observance du traitement.

L'analgésie opioïde est principalement liée à un effet central alors que la constipation résulte de l'activation de récepteurs périphériques. La possibilité offerte par l'association oxycodone-naloxone, est de laisser l'opioïde fort activer l'ensemble des récepteurs μ, et lui associer un antagoniste des récepteurs μ qui n'agirait qu'au niveau périphérique. D'un point de vue purement pharmacologique, les biodisponibilités de l'oxycodone et de la naloxone ne sont pas affectées par le fait de les associer dans un seul et même comprimé [26].

Trois autres études de phase III, randomisées, en double aveugle, comparant l'association O/N au traitement de référence, l'oxycodone [27] [28] [29] et au placebo pour l'une d'entre elles (29). Ces 3 études ont été menées chez 1064 patients présentant des douleurs chroniques non cancéreuses. Les résultants ont montré que l'effet antalgique de l'association O/N (rapport 2/1) est comparable à celui de l'oxycodone seule. Donc, pas de réduction de l'efficacité de l'oxycodone et réduction de l'impact de la constipation liée à l'oxycodone, mesuré par le BFI (Bowel Function Index) de 15 à 17 points [28] [29]. Ce produit (Targinact®) a récemment obtenu son AMM en France. Cette nouvelle association rentre parfaitement dans le cadre des recommandations de l'OMS sur la prise en charge de la douleur : privilégier la voie orale quand elle est possible et prendre en charge les effets indésirables associés dès l'instauration du traitement. Ceci rejoint les recommandations de la Sfar.

Le fentanyl dans tous ses états

L'arrivée du fentanyl délivrable par plusieurs voies possibles a confirmé l'intérêt et la recherche sur les accès douloureux paroxystiques (ADP**).** Très liposoluble, cette molécule est l'une des rares à pouvoir être administrée autrement que par voie intraveineuse.

L'ADP se surajoute à la douleur de fond dans 50 à 90% des cas. Il s'agit d'une exacerbation transitoire du phénomène douloureux atteignant un niveau intense ou très intense chez un patient confronté à une douleur de fond adéquatement contrôlée par des antalgiques (opioïdes) et ne dépassant pas un niveau d'intensité légère à modérée. Donc, l'ADP est un phénomène réel, la « dose de rescue » n'est pas adaptée et les produits utilisés n'ont pas le profil requis. Sa physiopathologie et son étiologie sont uniques (excès de nociception, atteintes neurologiques et troubles psychologiques induits par la maladie elle-même...). La clinique est importante et leur traitement doit être pris en considération.

La prévalence des ADP liés au cancer :

- Pour un patient hospitalisé en oncologie = 50-90%
- Patient en soin à domicile/centre = 89%
- Centre anti douleur aux Etats-Unis (douleur en dehors du cancer) = 74%

Les caractéristiques des ADP :

- Fréquence : 1 à 14 par jour
- Intensité : modérée à très intense
- Pic douloureux atteint en 3 min chez 43% des patients
- Pas de relation avec le type de douleur
- Durée de l'accès : moins de 30 min : 50% des cas ; plus de 30 mn : 91% de douleurs neuropathiques, 69% de douleurs somatiques et 62% de douleurs viscérales
- Site identique à celui de la douleur continue dans 90% des cas
- Accès imputés à la lésion néoplasique : 71 à 76% des cas ; au traitement anti tumoral : 11 à 20% des cas.

On se rend compte ainsi que la prise en charge antalgique du cancer ne peut plus se dispenser de la double prise en compte de la douleur de fond et de celle de l'ADP.

Des traitements prometteurs : le fentanyl dans tous ses états (Tableaux 1,2): d'après le Dr Philippe Poulain. Institut Claudius Regaud Toulouse

Comme le montrent les 3 tableaux qui suivent, la découverte de molécules, de nouvelles stratégies et la mise sur le marché de galéniques innovantes permettent de progresser dans le traitement de la douleur et notamment en cancérologie.

Le fentanyl étant lipophile, traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique après une administration intraveineuse ou transmuqueuse et est éliminé très vite. Il s'adapte alors parfaitement au traitement des ADP. Les nouvelles galéniques sont indiquées dans le traitement des ADP chez des adultes recevant déjà un traitement de fond par opioïde pour les douleurs chroniques d'origine cancéreuse c'est-à-dire au moins 60 mg /j de morphine par voie orale, au moins 25 µg/h de fentanyl transdermique, au moins 30 mg/j d'oxycodone, au moins 8 mg /j d'hydromorphone par voie orale pendant une durée d'au moins une semaine.

Tableau 1: Préparation transmuqueuses orales de Fentanyl

Médic.	Labo	Phase	Mode
Fentanyl BEMA	BioDelivery Sciences	IV	"Colle" Sublinguale muqueuse
Abstral®	**Prostrakan**	**AMM Commercialisé**	**Comprimé Subligual**
AD923 (Fentanyl)	Sosei	III	Spray Sublingual
Effentora®	**Cephalon**	**AMM**	**Comprimé buccal mucoadhésif**

- **Abstral®** : citrate de fentanyl est administré par voie sublinguale, pour répondre au mieux aux ADP. Sa dissolution rapide permet au principe actif d'être absorbé rapidement et d'atteindre la circulation systémique dans un délai très court [30]. Son absorption transmucosale lui évite le primo-passage hépatique.

  Six dosages sont disponibles (100 à 800 µg). Les effets secondaires sur le SNC, sur les fonctions respiratoire et gastro-intestinale sont ceux des analgésiques morphiniques. Abstral® a induit un soulagement des ADP dès 15 min après son administration. La nécessité de recourir à un traitement analgésique de secours a également été significativement réduite.

- **Effentora® :** la forme galénique d'Effentora®, comprimé gingival utilisant la technologie « Oravescent® », produit une réaction effervescente qui facilite l'absorption du fentanyl à travers la muqueuse buccale. Un changement transitoire du pH accompagne cette réaction augmentant ainsi la dissolution du comprimé et la perméabilité de la membrane (en augmentant le pH) au fentanyl. Sa biodisponibilité (0,65) est > à la forme orale (0,31). Les comprimés doivent être placés entre la gencive et la joue, au niveau de la partie supérieure de la cavité buccale. Le comprimé se dissout généralement en 14 à 25 mn. Cette voie d'administration évite le tractus gastro-intestinal et le premier passage hépatique. Il existe cinq dosages de 100 à 800 µg (pas de 300 µg). Une étude récente a montré l'efficacité et la tolérabilité d'Effentora® chez des patients opioïdes-tolérants et ayant des ADP. Le soulagement est obtenu en 10 min et a duré au-delà de 2 h [31**].**

- **Instanyl® :** solution pour pulvérisation nasale contenant une dose de fentanyl. Comme les précédents, Instanyl® est indiqué dans le traitement des ADP chez des adultes recevant déjà un traitement de fond par opioïde pour les douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Il existe 3 dosages : 50, 100 et 200 µg, sa biodisponibilité est de 89%. Une récente étude randomisée, en double aveugle chez des patients devant subir une extraction dentaire ont reçu 1 à 4 doses de fentanyl (75, 100, 150 ou 200 µg) à une semaine d'intervalle entre deux extractions [32]. Cette étude a comparé le profil pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérabilité du fentanyl intranasal (IN) versus fentanyl intraveineux. Les variations interindividuelles des concentrations plasmatiques, Tmax et Cmax sont plus faibles après l'IN qu'après l'IV. Le délai

d'action après l'IN était de 6 à 8 mn et était indépendant de la dose délivrée. La durée de l'analgésie était de 56 min versus 49 après le fentanyl IV. La tolérance est comparable pour les deux voies. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de décongestionnants nasaux. Ces derniers, vasoconstricteurs entrainent une diminution de la Cmax et un doublement de la Tmax.

Tableau 2: Transmuqueux: Voie Nasale

Médic.	Labo	Phase	Caractéristiques
Nasalfent (Fentanyl)	Archimedes	IV	PecSys = gel de pectine
Instanyl (Fentanyl)	Nycomed	AMM	Spray aqueux
Rylomine (Morphine)	Javelin	III USA II Europe	Douleur Post-op
PMI - 150 (Ketamine)	Javelin	II-III	antagoniste NMDA

Dans une revue de la littérature [33], Viscusi décrit deux études sur la PCINA (Patient Controlled Intranasal Analgesia) en postopératoire. Le fentanyl intranasal délivré à l'aide d'une pompe Baxter modifiée par un adaptateur intranasal a été utilisé en postopératoire et comparé aux traitements usuels (péthidine, tramadol, paracétamol, codéine et diclofénac délivré, soit seul soit en association). Les patients recevant le fentanyl intranasal avaient des scores de douleur significativement plus bas et leur satisfaction était plus grande ($p<0,0005$). Une étude pilote en chirurgie gynécologique a comparé 50 µg de fentanyl intranasal en spray au fentanyl IV. Les scores de douleur mesurés à l'aide d'une EVA, étaient similaires dans les 2 groupes aussi bien au repos qu'au mouvement ($p = 0,78$). Cependant, 17% des patients ont rapporté des sensations de picotements dans le nez après le spray IN et 13% ont rapporté un goût amer dans la bouche ; 42% des patients ont préféré le fentanyl IV alors 29% préfèrent l'administration IN. Dans les deux études, il a été trouvé la même efficacité quant au soulagement de la douleur postopératoire. Les scores de douleur à 30 et 480 min sont significativement réduits avec les deux modes d'administration.

Vieilles molécules, nouvelles technologies

Comme nous l'avons vu, peu de nouvelles molécules antalgiques ou de nouveaux systèmes ont été découverts ces 10 dernières années. Le Ionsys, « mort né » nous avait donné un peu d'espoir dans la gestion de la douleur sans fil et l'aide à la réhabilitation.

La forme orale présente un intérêt réel en postopératoire**.** Dans un travail récent, une réduction significative des scores de douleur est constatée dès la sixième heure suivant la première administration d'opiacés. Toutefois, il existe également des limites à cette méthode : certains patients sont incapables d'avaler des comprimés dès la période postopératoire immédiate (nausées, vomissements, sédation, iléus etc.) ; la seconde limite concerne la pharmacocinétique et plus spécifiquement l'absorption et la biodisponibilité qui ne dépassent pas 30% avec la morphine à libération immédiate.

Les liposomes pourraient constituer une nouvelle voie dont le but serait de délivrer le produit au niveau de la cible pour une longue durée sans l'utilisation d'un système invasif.
DepoDur™ : morphine liposomale à libération prolongée injectée en péridurale [34]. Les liposomes sont des composants naturels de membranes cellulaires ou analogues que sont les lipides. Le DepoDur™ a été approuvé par la FDA en 2004. C'est une morphine sans conservateur pour une administration péridurale uniquement, utilisée pour des chirurgies lourdes ou après césarienne après section du cordon ombilical. Il n'est pas conseillé de les utiliser en intrathécale, en intramusculaire, en péridurale thoracique ou en pédiatrie.
Un certain nombre d'étude a montré une durée d'action de 48h et une réduction marquée des besoins d'analgésie supplémentaire. Les scores de douleur au mouvement ont été significativement plus bas chez les patients qui ont bénéficié de cette méthode.
La morphine liposomale a l'avantage d'une analgésie péridurale sans cathéter pendant 48h, sans problème avec l'anticoagulation et une liberté de mouvement pour le patient. La morphine liposomale est utilisée seule. Un AL (bupivacaïne 0,5%, 20 ml) administré 15 mn après la morphine n'altère en aucun cas le profil de libération du produit. Les effets secondaires sont ceux des opioïdes, la détresse respiratoire est dose dépendante. Dans tous les cas l'analgésie multimodale est de principe.

La bupivacaïne liposomale

Beaucoup de travaux ont été effectués chez l'animal depuis les années 90 mais aucun n'a pu mener à l'humain. Deux faits auxquels on ne trouvait pas de réponse: la possibilité de surdosage ou de toxicité sans pouvoir arrêter la diffusion du produit et la possibilité de myotoxité provoquée par les liposomes de bupivacaïne.
Une étude très récente [35] a comparé la bupivacaïne standard à de forte dose de bupivacaïne liposomale injectée en sous-cutanée chez le volontaire sain. Cette étude montre que la forme liposomale de bupivacaïne autorise l'administration de 4 fois la dose de bupivacaïne sans augmenter la Cmax ou le risque de toxicité systémique. La redistribution de l'AL dans le plasma s'étend sur une période compatible avec la prolongation de l'analgésie. La libération lente de l'AL prolonge la durée d'action sur le site effet et réduit l'absorption systémique. La bupivacaïne liposomale a des propriétés typiques de substance à libération lente avec 7 fois la prolongation de la Tmax. La biodisponibilité de la bupivacaïne standard est de 87% alors qu'elle est > 200% pour la bupivacaïne liposomale.
Pour recommander l'utilisation de la bupivacaïne liposomale pour les blocs périphériques ou neuraxiaux, il faut pouvoir démontrer l'absence de neurotoxicité liée à la libération de l'AL.

Deux voies de recherche

La voie de recherche reposant sur l'étude des interactions entre système nerveux et système immunitaire inflammatoire et celle de l'activation des cellules gliales, met en évidence que dans le SNC, les messagers chimiques de l'inflammation (interleukines, prostaglandines, chémokines) sont aussi des acteurs importants de la sensibilisation centrale et de l'hyperalgésie qui lui est associée [36]. Le fait que ces messagers chimiques de l'inflammation sont synthétisés et libérés par les cellules gliales activées, confère à ces cellules un rôle de plus en plus important dans la physiopathologie de la douleur chronique, tant inflammatoire que neuropathique. A la suite d'une inflammation périphérique, les cellules gliales pourraient initier un processus à l'origine de l'installation des douleurs chroniques inflammatoires, Cette nouvelle voie de recherche devrait permettre d'identifier des cibles potentielles non neuronales pour la prise en charge et le traitement des douleurs chroniques. De plus, les cellules gliales et les neurones expriment les récepteurs des trois cytokines

inflammatoires (IL1, IL6, TNFα) : elles contribuent donc toutes les trois, du moins en partie, à ce processus d'auto-entretien de l'hyperactivité neuronale de la corne dorsale de la moelle épinière.

Le poids de la pharmacogénétique dans la gestion de la douleur postopératoire [37]**.**

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la variabilité interindividuelle de la réponse à un médicament. Le transport, l'action sur un récepteur et l'élimination, sont des étapes importantes dans l'expression clinique d'un médicament, et peuvent être impliquées dans les différences interindividuelles de réponses aux traitements. Le polymorphisme est important quand un médicament est éliminé à plus de 50% par un enzyme polymorphique, quand le médicament à une fenêtre thérapeutique étroite et quand l'activité du médicament dépend d'un métabolite formé par un enzyme polymorphique. C'est justement le cas de certains morphiniques.

Le polymorphisme génétique et les interactions médicamenteuses ont un rôle majeur dans le traitement de la douleur. L'étude et l'évaluation du polymorphisme des transporteurs transmembranaires (comme la glycoprotéine P (P-gp)) et du polymorphisme enzymatique, en particulier celui des cytochromes P450, est pertinente dans le domaine de l'analgésie. Ils permettent d'expliquer la modulation de la nociception et la réponse variable aux agents anti-nociceptifs. La codéine est en effet un bon exemple d'opioïde présentant une variabilité interindividuelle liée à un polymorphisme génétique. En effet, la codéine est transformée, pour 10%, en morphine par une O-méthylation lié au cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) qui est soumis au polymorphisme génétique. La codéine est active par le biais de sa transformation en morphine. Dans le même temps la codéine est transformée, pour 90%, en norcodéine, inactive, par une N-déméthylation lié au cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Le **tramadol** est également un opioïde faible par interaction avec les récepteurs μ. Il a un métabolisme voisin de celui de la codéine mais diffère par une activité complémentaire d'inhibition de la recapture des monoamines (sérotonine, noradrénaline). En cas d'activité du CYP2D6 altérée, le tramadol peut exercer son effet analgésique par le second mode d'action via l'activation des voies monoaminergiques descendantes. Certains opioïdes considérés comme forts, tels l'hydrocodone et l'oxycodone, sont bioactives par le CYP2D6, ce qui peut à la fois affecter leur efficacité et leur toxicité.

Au total, La pharmacogénomique est un domaine de recherche qui évolue rapidement et il parait judicieux de l'intégrer dans les processus de découverte et de mise au point des médicaments tant du point de vue de leur efficacité que de leurs effets indésirables. Elle permet également l'identification d'une population cible de patients qui peuvent présenter soit une réponse accrue ou réduite à un médicament (problème d'efficacité) ou qui risquent d'avoir une réaction indésirable à un médicament (problème d'innocuité). Il s'agit pour certaines populations sélectionnées d'utiliser le génotypage pour personnaliser le traitement, augmenter l'efficacité et donc réduire les coûts. Outre les antalgiques, ce concept pourrait concerner jusqu'à 20% des médicaments. Il s'agit d'un nouveau concept de prescription « à la carte ».

CONCLUSION

Malgré notre habilité à contrôler la douleur durant et immédiatement après la chirurgie avec les AL, les opioïdes, les inhibiteurs de la Cox, la douleur persiste avec une incidence de la douleur chronique non négligeable.

D'autres éléments éducationnels sont à prendre en compte pour améliorer la prise en charge de la douleur et éviter sa chronicisation : faire prendre conscience aux chirurgiens d'utiliser des techniques mini invasives, montrer aux patients l'intérêt de l'observance des traitements antalgiques et s'atteler en consultation d'anesthésie à détecter et évaluer une douleur préopératoire, une anxiété et à les traiter si le temps le permet.

Il faut distinguer les nouveaux antalgiques et les nouveaux modes d'administration des antalgiques. Dans le premier cas, il s'agit d'améliorer l'analgésie des patients dans un objectif d'épargne morphinique et d'épargne en effets indésirables morphiniques. En effet, la morphine est, certes, l'antalgique puissant de référence mais elle entraîne des évènements indésirables et un phénomène d'hyperalgésie. C'est la raison pour laquelle, des agents antihyperalgésiques sont recommandés pour des situations ciblées, notamment lorsque les patients sont amenés à consommer de fortes doses de morphiniques per et postopératoires.
L'approche multimodale qui utilise la kétamine et les autres antagonistes des récepteurs NMDA ; la gabapentine ou prégabaline, les inhibiteurs de la cyclooxygénase et les blocs nerveux afférents en périopératoire ont un potentiel pour prévenir la neuroplasticité central et mérite d'avantage d'investigations.

Les nouveaux modes d'administration des antalgiques ont pour objectif d'améliorer le confort des patients en supprimant les abords vasculaires et donc les douleurs et les risques infectieux. Le procédé iontophorétique transcutané n'a pu être développé pour des raisons techniques alors que cette piste paraissait prometteuse. Quant à la morphine per os, elle peut être proposée dans des conditions prédéfinies, la plupart du temps en postopératoire à distance de l'acte chirurgical.

Les anesthésiques locaux avec leur effet anti-inflammatoire, antihyperalgésique bloquant les canaux calciques, sodiques, NMDA, TPVR1 et le futur avec l'AL sélectif sur les fibres nociceptives uniquement, la forme liposomale… nous permet de rêver à un avenir sans douleur !

La principale avancée sera certainement l'analgésie « à la carte » en se référant au polymorphisme génétique qui concerne de nombreux médicaments dont certains antalgiques parmi les plus puissants. Le génotypage de patients-cibles permettra certainement d'affiner leur prise en charge en introduisant « le bon médicament, à la bonne dose » et peut être un jour « au bon moment » en travaillant sur la chronopharmacologie….

REFERENCES

[1] Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P. A patient-based national Survey on postoperative pain managment in France reveals significant achievements and persistent challenges. Pain , 2008 ; 137 : 441-451.
[2] Janssen KJ, Kalmann CJ, Grobbee DE, et al. The risk of severe postoperative pain: modification and validation of clinical prediction rule. Anesth Analg 2008 ;107 :1330-13
[3] Fletcher D, Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats. Anesthesiology 1997 ; 87 : 317-26.
[4] Delage N, Maaliki H, Beloeil H, Benhamou D, Mazoit JX. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. Anesthesiology. 2005; 102: 1211-6.
[5] Girard P, Pansart Y, Coppé MC, et al. Interraction synergique Néfopam-Paracétamol chez le rongeur. SFAR 2009 - Paris
[6] Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N. Combination of tramadol plus acetaminophen for posttsurgical pain. Am J Surg 2004; 187: 521-7.

[7] Simonnet G, Laboureyras E. Hyperalgésie périopératoire : bases physiopathologiques, le praticien en anesthésie réanimation, Elsevier Masson, 2009
[8] Xu J, Richebé P, Brennan TJ. Separate groups of dorsal horn neurons transmit spontaneous activity and mechanosensitivity one day after plantar incision. Eur J Pain 2009 ;13 :820-8
[9] Sveticic G, Gentilini A, Eichenberger U, et al. Combinations of morphine with kétamine for patient-controlled analgesia: a new optimization method. Anesthesiology 2003 ;98 :1195-205
[10] Gottrup H, Bach FW, Juhl G, Jensen TS. Differential effect of ketamine and lidocaine on spontaneous and mechanical evoked pain in patients with nerve injury pain. Anesthesiology 2006 ; 104 :527-536.
[11] Bell RF. Ketamine for chronic non cancer pain. Pain 2009:141 :210-4
[12] Hayashida K, DeGoes S, Curry R, et al. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in ratds and humans and reduces hypersensivity after surgery. Anesthesiology 2007;106 :557-62
[13] Hollmann MW and Durieux ME. Local anesthesics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? Anesthesiology 2000 ; 93 :858-75
[14] Lavand'homme P, De Koch M, Waterloos H. Intraoperative epidurale analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. Anesthesiology 2005 ; 103 :813-20.
[15] Beilin B, Bessler H, Mayburd E, et al. Effect of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. Anesthesiology 2002;98:151-5.
[16] Tirault M, Derrode N, Clevenot D, et al The effect of nefopam on morphine overconsumption induced by large-dose remifentanil during propofol anesthesia for major abdominal surgery. Anesth Analg 2006 ;102 :110-7.
[17] VerleyenM, Andre N, Heulard I, et al Nefopam blocks voltage sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. Brain Res 2004 ;1013 :249-55
[18] Laboureyras E, Chateauraynaud J Richebé P, et al. Long term pain vulnerability after surgery in rats: prevention by nefopam, and analgesic with antihyperalgesic properties. Anesth Analg 2009 ;109 :623-31.
[19] Picard W, Richebé P, Pouquet O, et al. Le néfopam réduit l'hyperalgésie postopératoire après chirurgie cardiaque. SFAR 2008, Paris. R212.
[20] Richebé P, Rivat C, Creton C. Nitrous oxide revisited : évidence for potent antihyperalgesic properties. Anesthesiology 2005 ; 103 :845-54
[21] Terlinden R, Ossig J, Fliegerr Fn et al Pharmacokinetics, excretion, and metabolism of tapentadol HCL, a novel centrally acting analgesic, in healthy subjects. J Pain 2006 ;7(Suppl 1)S26
[22] De Kock M. Nouvelles molécules et analgésie postopératoire: magnésium, tapentadol, capsaicine. JEPU 2010 :85-90
[23] Binshtock AM, Bean BP, Woolf CJ. Inhibition of nociceptors by TPVR1-mediated entry of impermeant sodiaum channel blockers. Nature 2007 ;449 :607-10.
[24] Kress HG, Boss H, Delvin T, et al. Transdermal fentanyl matrix patches Matrifen® and Durogesic® are bioequivalent. Eur J Pharm Biopharm 2010 Feb. 10 [Epub ahead of print]
[25] Baron R, Myoral V, Leijon G, et al. Efficacy and safety of 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster in comparison with pregabalin in patients with postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. Clin Drug *i*nvest 2009;29:231-41
[26] Smith K, Hopp M, Mundin G, et al. Single and multiple dose pharmacokinetic evaluation of oxycodone and naloxone in an opioide agonist/antagonist prolonged-release combination in healthy adult volunteers. Clin ther 2008 ;30 :2051-68

[27] Vondrackova D, Leyendecker P Meissner W et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. J Pain 2008 ;12 :1144-54
[28] Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patient receiving opioids for moderate to severe pain non malignant chronic pain: a randomized controlled trial. Expert Opin Pharmacother 2009 ;10 :531-43
[29] Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate to sévère non cancer pain. Curr Med Res Opin 2008 ;24 :3503-12.
[30] Bredenburg S, et al. In vitro and in vivo evaluation of a new sublingual tablet system for rapid oromucosal absorption using fentanyl citrates as the active substance. Eur J Pharm Sci 2003;20:327-34
[31] Slatkin NE, Xie F, Messina J, et al. J Support Oncol 2007 ;5 :327-34
[32] Christrup LL, Foster D, Popper L, et al. pharmacokinetics, efficacy and tolerability of fentanyl following intranasal versus intravenous administration in adults undergoing third-molar extraction: a randomized, double-blind, double-dummy, two-way, crossover study. Clin Therapeut 2008:30
[34] Viscusi ER. Patient-controlled drug delivery for acute postoperative pain management: A review of current and emerging technologies.
[34] Viscusi ER. Liposomal drug delivery for postoperative pain management. Reg Anesth Pain Med 2005;30:491-6.
[35] Davidson EM, Barenhoz Y, Cohen R, et al. High-dose bupivacaine remotely loaded into multivesicular liposomes demonstrates slow drug release without systemic toxic plasma concentrations after subcutaneous administration in humans. Anesth Analg 2010 ;110:1018-23
[36] Calvino B. Rétrospective de la prise en charge de la douleur depuis 10 ans. Recherche fondamentale. Douleurs Évaluation - Diagnostic -Traitement 2009;10:S11-3
[37] Samer CF, Piguet V, Dayer P, Desmeules JA. Polymorphisme génétique et interactions médicamenteuses : leur importance dans le traitement de la douleur. Can J Anaesth 2005 ;52 : 806-21