

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

**Soutenue publiquement le 18 Décembre 2013
Par Mlle KUCHARSKI Camille**

**Apports thérapeutiques des nouvelles formes galéniques des opioïdes
dans la prise en charge de la douleur**

Membres du jury :

Président : Monsieur le professeur Bernard GRESSIER, professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille 2, praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières.

Assesseur(s) : Monsieur le Professeur Thierry DINE, professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille 2, praticien hospitalier au centre hospitalier d'Haubourdin.

Membre extérieur : Monsieur PERSONNE Gilles, pharmacien d'officine.

**Apports thérapeutiques des nouvelles
formes galéniques des opioïdes dans la prise
en charge de la douleur**



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Patrick PELAYO
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Monique CAPRON
Professeur Salem KACET
Madame Stéphanie DAMAREY
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Damien CUNY
Assesseurs : Mme Nadine ROGER
Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire

M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2

Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

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

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

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

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique – Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutique et Biologiques de Lille

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

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

Remerciements

A mon président du jury,

Monsieur le Professeur Bernard Gressier,

Professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie à Lille

Praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Pour tous les enseignements que vous m'avez prodigués au cours de mes études.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Sincères remerciements.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Thierry Dine,

Professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie à Lille

Praticien hospitalier au centre hospitalier d'Haubourdin

Pour l'honneur d'avoir dirigé mon travail et de l'avoir jugé.

Pour votre disponibilité, vos critiques constructives et vos encouragements.

Pour tous les enseignements que vous m'avez prodigués au cours de mes études et au-delà.

Veillez recevoir mes plus sincères remerciements ainsi que ma profonde reconnaissance.

A Mr personne,

Pharmacien d'officine,

Tout d'abord, merci d'avoir accepté de participer à ce jury (*même s'il est vrai qu'une annonce de l'OCP si attractive ne peut être refusée !*).

Merci pour tout le temps que tu m'as accordé, pour la lecture, la correction, la relecture, la soirée endnote et tous les conseils que j'ai pu te demander pour arriver à ce jour. Patient, dévoué, un jury de thèse au top !

Merci aussi pour ton soutien durant mes études. Six années de conseils, de commentaires d'ordonnance, de révisions entre deux délivrances. Un réel plaisir de travailler avec toi !

Enfin merci pour ta bonne humeur, tes foudroyantes 'rangites' de cartons et de paillasses, nos moments Formano et Nutella inoubliables.

A ma famille,

Je remercie de tout cœur ma famille et plus particulièrement mes parents pour m'avoir soutenue tout au long de ces études. Maman, rassures toi, 'mon sac de thèse' va enfin disparaître !

A ma sœur, merci pour sa bonne humeur, sa joie de vivre et ses performances informatiques ces derniers temps.

A Karine et Eric,

Un grand merci pour tout ce que vous m'avez apporté durant ces années. Vos conseils, vos encouragements et votre disponibilité, vous m'avez fait découvrir un métier intéressant et passionnant.

A l'équipe de la pharmacie Bot,

Je me souviens encore de cette matinée de Juillet où je suis arrivée dans votre équipe. Un peu intimidée au début, vous avez su me trouver une petite place parmi vous. Je vous remercie pour l'expérience que vous m'avez tous apporté à votre manière, pour votre patience, vos conseils et pour tous les moments passés ensemble. Vous êtes une équipe géniale !

A Mr Chartier et son équipe,

Merci pour votre confiance, votre soutien et vos conseils sur cette dernière ligne droite. Audrey, Justine, une équipe que j'ai récemment découverte dans laquelle vous m'avez facilement intégrée. Merci pour votre accueil, votre gentillesse. Je me suis parfaitement faite à la blouse verte !

A Aurélie et son équipe,

Merci de me faire confiance depuis Septembre. Sandrine je te remercie pour ta bonne humeur, tes conseils. Mathieu, merci pour ta gentillesse, ta patience et ton dévouement informatique. Une superbe ambiance le mercredi après-midi que j'espère partager avec vous longtemps.

A mes amis de fac,

Justine, tout nous séparer en première année et pourtant six années plus tard tu es l'une de mes plus belles rencontres de fac. On a réussi à 'vaincre' ces six années ensemble, (*rotules toujours intactes !*). De superbes moments, que ce soit des

comparaisons d'annales à nos soirées 'crêpes party', merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse. La suite reste à écrire...

Marie, on devrait remercier nos ancêtres pour nous avoir fait nous rencontrer ! Binôme d'ED, TP puis binôme d'examen ! A deux, certaines choses nous ont paru parfois beaucoup plus simple ;) ! Merci pour tout !

Marion, Caro, Sophie et Ludo, merci, pour les sept années passées à vos côtés, que ce soit sur les bancs des amphis, à la BU ou en soirée. Des années facs inoubliables !!!

A Carole et Berni,

Carole, depuis le temps que tu attends ces quelques lignes, tu y es ! Merci pour ta patience pendant nos heures de révisions ! La camomille, l'odeur de camphre, la posologie de l'alprazolam n'ont plus de secret pour toi ! Que du positif tu vois !

Berni, même si tu ne m'as pas aidé pour mon power, je ne pouvais pas te remercier, toujours aux petits soins pour moi !

Merci à vous deux d'être là, vous êtes des amis en or, je vous adore !!!!!

A Jean Luc,

Merci beaucoup pour le temps que tu as accordé à la lecture de ma thèse.

Enfin, merci à tous d'être venu ce jour, partager cet événement important pour moi.

A tous, sachez, maintenant que je ne refuserai plus aucune invitation pour cause de 'non, je ne peux pas, je révise !' ☺

Table des matières

Introduction.....	- 17 -
Partie 1 : La douleur et les accès douloureux paroxystiques (ADP).....	- 19 -
I/ Le phénomène de douleur :.....	- 20 -
A/ Définition :	- 20 -
B/ Les voies de transmission et de perception de la douleur :.....	- 20 -
1/ Au niveau du Système Nerveux périphérique (SNp) :.....	- 20 -
a/ Les récepteurs et les fibres de la sensibilité douloureuse :.....	- 20 -
b/ La propagation du message douloureux :.....	- 23 -
2/ Au niveau du système nerveux central (SNc) :.....	- 25 -
a/ L'entrée dans la moelle épinière (ME) :	- 25 -
b/ Les interactions dans la substance grise :	- 25 -
c/ Les voies spinales ascendantes :	- 27 -
d/ Relais au niveau du thalamus :.....	- 28 -
e/ Projections à partir du thalamus :	- 29 -
C/ Les mécanismes de contrôle de la douleur :	- 30 -
1/ Le 'gate control' ou contrôle du portillon :.....	- 30 -
2/ Le contrôle supra-spinal descendant :.....	- 32 -
3/ Le contrôle inhibiteur diffus :	- 33 -
4/ Résumé de la transmission du message douloureux :.....	- 33 -
D/ Les différentes classes de douleurs :	- 35 -
1/ Les origines de la douleur :	- 35 -
2/ Les douleurs aiguës et chroniques :.....	- 35 -
3/ Les douleurs par excès de stimulation ou par désafférentation :	- 36 -
4/ Les échelles d'évaluation de la douleur :.....	- 36 -
E/ Les Accès Douloureux Paroxystiques (ADP) :.....	- 39 -

1/ Définition :	- 39 -
2/ Prévalence et fréquence :	- 41 -
3/ Différences entre un ADP et un accès douloureux de fin de dose : ...	- 41 -
4/ Impact des ADP :	- 42 -
Partie 2 : Prise en charge thérapeutique des douleurs et des ADP	- 44 -
II/ Prise en charge thérapeutique des ADP :	- 45 -
A/ Le traitement de la douleur persistante :	- 45 -
1/ Les objectifs du traitement :	- 45 -
2/ La prise en charge médicamenteuse :	- 45 -
a/ Echelle de prescription des antalgiques dans les douleurs cancéreuses selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) :	- 47 -
b/ Les antidépresseurs et antiépileptiques :	- 88 -
B/ Traitement des ADP : le citrate de fentanyl par voie transmuqueuse ou nasale :	- 89 -
1/ Histoire du fentanyl :	- 90 -
2/ Pharmacologie et pharmacocinétique du citrate de fentanyl :	- 91 -
a/ Pharmacologie :	- 91 -
b/ Caractéristiques physico-chimique du fentanyl :	- 95 -
3/ Indications :	- 97 -
a/ Autorisation de mise sur le marché (AMM) :	- 97 -
b/ Règles de prescription et de délivrance du citrate de fentanyl :	- 97 -
4/ La titration de la douleur :	- 98 -
a/ Méthodologie :	- 98 -
b/ Surveillance médicale lors de la titration :	- 99 -
c/ Conseils de prise du traitement :	- 100 -
C/ Les différentes formes galéniques :	- 100 -
1/ Les formes sèches :	- 100 -
a/ Etude de la muqueuse buccale :	- 100 -
i/ Anatomie et histologie :	- 101 -
ii/ Caractéristiques du tissu épithélial :	- 103 -

iii/ Pénétrabilité de la muqueuse buccale :	- 109 -
b/ Les molécules commercialisées :	- 115 -
c/ Avantages et inconvénients de l'administration buccale :	- 133 -
i/ Les avantages de la voie transmuqueuse buccale :	- 133 -
ii/ Les limites de la voie transmuqueuse:.....	- 134 -
2/ Les formes nasales :	- 134 -
a/ Etude de la voie nasale :	- 134 -
i/ Caractéristiques de la muqueuse nasale :.....	- 134 -
ii/ Paramètres influençant l'efficacité de la voie nasale :	- 139 -
b/ Les molécules commercialisées :	- 142 -
3/ Avantages et inconvénients de la voie transmuqueuse nasale :	- 157 -
a/ Avantages de la voie transmuqueuse nasale :	- 157 -
b/ Les limites de la voie nasale :	- 158 -
D/ Efficacité, apports et limites de ces nouvelles formes galéniques :	- 159 -
1/ Une efficacité certaine : études cliniques :	- 159 -
2/ Description des avantages et des inconvénients de ces nouvelles formes galéniques :	- 160 -
a/ Apports et limites sur le plan galénique :	- 160 -
i/ Apport de la galénique :	- 160 -
ii/ Limites de la galénique :	- 160 -
b/ Apports et limites sur le plan pharmacocinétique :	- 161 -
i/ Avantages de la pharmacocinétique :	- 161 -
ii/ Limites sur le plan pharmacocinétique :	- 163 -
c/ Apports et limites dans le quotidien du patient :	- 165 -
i/ Amélioration de la qualité de vie du patient :	- 165 -
ii/ Perturbations du quotidien du patient :	- 165 -
d/ Avantages et inconvénients des spécialités vis-à-vis de la sécurité du patient :	- 166 -
i/ Les spécialités les plus sécurisantes:.....	- 166 -
ii/ Les spécialités les moins sécurisantes :	- 166 -
3/ Synthèse :	- 168 -
Conclusion.....	- 169 -

Liste alphabétique des abréviations utilisées

5HT : sérotonine

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Ag : antigène

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

ARS : agence régionale de santé

ASMR : amélioration du service médical rendu

ATD : antidépresseur

BPCO : broncho-pneumopathie chronique oblitérante

CI : contre indication

Da : dalton

EI : effet indésirable

EVA : échelle visuelle analogique

FDA : food drug administration

IV : intraveineuse

LCR : liquide céphalo-rachidien

LI : libération immédiate

LP : libération prolongée

ME : moelle épinière

MM : masse moléculaire

NAD : noradrénaline

OFTC : oral transmucosal fentanyl citrate

OMS : organisation mondiale de la santé

PA : principe actif

PaCO₂ : pression artérielle en dioxyde de carbone

PE : précaution d'emploi

PCA : pompe d'analgésie autocontrôlée

PO : per os

RCPG : récepteur couplé aux protéines G

Récepteur AMPA : Récepteur α amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate

Récepteur NK1 : Récepteur neurokinine

Récepteur NMDA : Récepteur N-méthyl-D-aspartate

SI : somesthésique primaire

SMR : service médical rendu

TRPA1 : Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily A, Member 1

Introduction

De nos jours, la prise en charge des douleurs est un véritable problème de santé publique, notamment dans la maladie cancéreuse. En Europe, environ 2,9 millions de personnes souffrent de cancers et parmi eux 80% souffrent de douleurs. Pour environ deux tiers de ces patients, des accès douloureux paroxystiques (ADP) ont été diagnostiqués. Ce terme d'ADP a été défini pour la première fois en 1990 par un médecin du centre de la douleur et des soins palliatifs de l'hôpital universitaire Beth à New York sous le terme de 'breakthrough'. Selon lui, ce sont des exacerbations passagères de douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond morphinique. Les ADP représentent ainsi une véritable entité clinique avec le besoin d'une prise en charge adaptée et personnalisée.

Actuellement six spécialités disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les ADP. Ces médicaments à base de citrate de fentanyl ont pour but de contrer le pic douloureux à l'apparition rapide et de faible durée caractérisant les ADP. Ces médicaments ont donc une galénique et des propriétés pharmacocinétiques particulières. Actuellement, on compte quatre spécialités utilisant la voie transmuqueuse buccale : ACTIQ° (AMM en 2002), EFFENTORA° (AMM en 2008), ABSTRAL° (AMM en 2009), BREAKYL° (AMM en 2012) et deux spécialités utilisant la voie nasale INSTANYL° (AMM en 2010) et PECFENT° (AMM en 2011). Bien qu'innovatrices en galénique et en pharmacocinétique, certaines de ces formes montrent des limites d'utilisation, notamment en terme d'effets indésirables et de sécurité d'emploi du citrate de fentanyl pour le patient.

Pour comprendre l'apport de ces nouvelles formes pharmaceutiques dans le traitement des ADP, il faut dans un premier temps envisager les mécanismes physiologiques de la douleur. Cette partie nous permettra entre autres, de développer les différents types de douleur, les moyens d'évaluation de la douleur et l'impact des ADP sur le quotidien des patients.

Après cette première partie, nous nous intéresserons aux différents types de traitements antalgiques classés selon l'organisation mondiale de la santé. Après une description anatomique et physiologique des muqueuses buccale et nasale nous décrirons les six nouvelles formes galéniques à base de citrate de fentanyl : la

galénique, la pharmacocinétique, la posologie, le mode d'emploi, les conseils d'utilisation et les interactions médicamenteuses.

Enfin une synthèse sur les apports et les limites de chaque mode d'administration et spécialités sera présentée.

Partie 1 : La douleur et les accès douloureux paroxystiques (ADP)

I/ Le phénomène de douleur :

A/ Définition :

La douleur est une manifestation totalement subjective, la définir est de ce fait difficile. Actuellement, la définition la plus couramment utilisée est celle de l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) qui l'a définie en 1979 comme étant une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage ». Ainsi, même si généralement la douleur est secondaire à une cause physique évidente, cette définition montre que sa prise en charge doit passer par la gestion des conséquences émotionnelles et affectives de la douleur de chaque patient. Il est important de distinguer les douleurs aiguës, symptôme d'une lésion, des douleurs chroniques, maladie à part entière. En conséquence, il n'existe pas une douleur mais des douleurs et donc des différents types de traitements adaptables à chaque patient. [1]

B/ Les voies de transmission et de perception de la douleur :

1/ Au niveau du Système Nerveux périphérique (SNp) :

a/ Les récepteurs et les fibres de la sensibilité douloureuse :

Les récepteurs :

Les récepteurs de la douleur ne sont pas différenciés, ce sont des terminaisons nerveuses sensibles libres qui n'ont jamais eu ou ont perdu leur gaine de myéline. Ces terminaisons ou encore arborisations plexiformes sont présentes dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires ainsi que dans les parois viscérales. Elles sont absentes dans le cerveau, autrement dit le cerveau ne réagit pas directement à la douleur.

En termes de récepteurs sensoriels on peut citer :

- les corpuscules de Meissner : ils sont formés de terminaisons encapsulées et se situent dans la partie supérieure du derme dans les régions à haute sensibilité comme les doigts, les lèvres ou la langue ;

- les corpuscules de Ruffini : ils sont situés dans le derme où la terminaison axonale est entourée d'une capsule fibroblastique ramifiée sans gaine de myéline ;

- les disques de Merkel : ils sont situés à la base interne de l'épiderme, chaque disque est composé d'une ramification d'une fibre myélinisée apposée à une cellule dite de Merkel.

L'ensemble de ces trois récepteurs répond à des pressions localisées. [2]

Les nocicepteurs cutanés ont été les mieux décrits chez l'homme, on en distingue deux types :

- les nocicepteurs unimodaux qui ne sont activés que par des stimulations mécaniques intenses : ce sont des mécano-nocicepteurs électivement en relation avec les fibres A δ , principalement retrouvés dans des structures profondes comme la cornée de l'œil ;

- les nocicepteurs polymodaux, de loin les plus nombreux, qui répondent non seulement aux modalités précédentes de stimulation mécanique mais également à des stimulations de nature thermique ou chimique. Ils sont présents sur le derme et épiderme. La répétition d'un stimulus provoque une sensibilisation des récepteurs entraînant un abaissement de leur seuil et une amplification de leurs réponses. Ils sont associés principalement aux fibres C. [3, 4]

La stimulation de ces récepteurs :

Les récepteurs décrits précédemment sont stimulés par des substances algogènes telles que la bradykinine, la sérotonine ou encore les prostaglandines (PG). Elles sont libérées par les organes sous l'impact de stimulation mécanique, chimique ou thermique.

Ces récepteurs ne s'adaptent pratiquement pas, c'est-à-dire qu'ils fonctionnent tant que la stimulation persiste. De plus, ils ont un champ d'action étendu ce qui explique la mauvaise localisation de la stimulation.

Enfin il existe une variation intra et inter-individuelle dans la stimulation des récepteurs sensoriels. Un même individu ne réagit pas toujours de manière univoque à la douleur. Son seuil de tolérance à la douleur peut varier en fonction des circonstances de sa vie.

Les fibres de la transmission douloureuse :

Une fois captés par les récepteurs, les messages nociceptifs sont véhiculés dans les nerfs par différentes fibres, classées en fonction de la proportion de myéline qui les entoure. [3, 4]

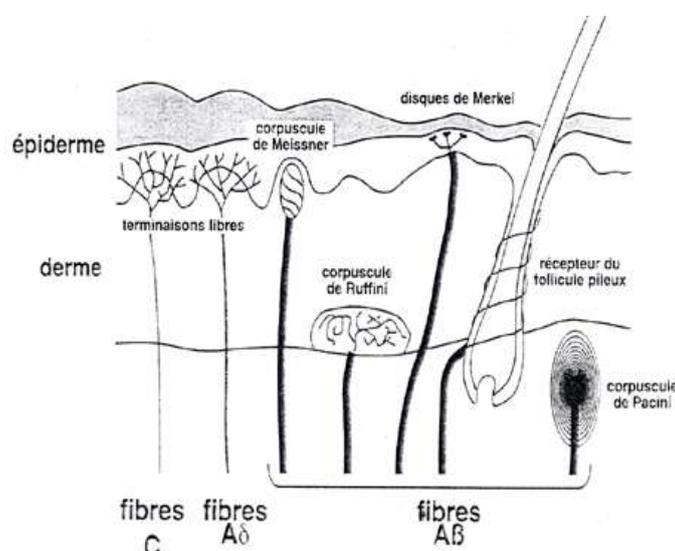


Schéma 1 : Fibres nerveuses à la base de la transmission douloureuse [5]

Les fibres Aδ (peu myélinisées) et C (non myélinisées) responsables des sensations thermo-algiques, sont connectées à des terminaisons libres appelées «nocicepteurs» répondant à des stimuli thermiques, mécaniques ou chimiques.

Les fibres Aαβ (très myélinisées), responsables des sensations tactiles, sont connectées à des récepteurs bien différenciés sur le plan histologique répondant à des vibrations ou pressions. (les corpuscules de Meissner, les corpuscules de Ruffini, les disques de Merkel).

b/ La propagation du message douloureux :

Le message douloureux prend toujours naissance au niveau d'un tissu lésé, cette lésion étant créée par une forte intensité du stimulus nociceptif.

Deux types d'information peuvent être transmises à la moelle épinière :

- une information douloureuse : la lésion engendre la libération de substances algogènes (histamine, sérotonine, bradykinine, PG, potassium) qui activent des terminaisons nerveuses libres de petits calibres A ζ et C. Lors de la stimulation de ces récepteurs on peut observer des collatéraux, réflexe d'axone qui se dirigent vers des micro-vaisseaux pour stimuler une synapse libérant des substances vasodilatatrices telles que la substance P. Les vaisseaux sanguins dilatés facilitent le passage des macrophages et des leucocytes pouvant ainsi exercer leur rôle d'éboueur. Cette vasodilatation est responsable de la couleur « généralement rouge » que prend la peau lors d'un syndrome inflammatoire lié à une agression ;

- une information somesthésique : une pression ou un contact exercé sur la peau activent les terminaisons libres des nerfs de gros calibre A β .

Ces informations sont véhiculées par des fibres nerveuses afférentes primaires dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion spinal¹ ou dans le ganglion trigéminal de Gasser². Ces fibres ne sont pas uniformes et propagent le signal sensoriel à des vitesses de conduction différentes, proportionnelles à leur diamètre et à l'épaisseur de la gaine de myéline.

¹ ' Porte d'entrée ' de la moelle épinière via la corne dorso-latéral.

² Ganglion situé dans la fossette à la base du crâne, précisément dans la face endocrânienne antérieure du rocher de l'os temporal.

Types de fibres	Aβ	Aζ	C
<u>Diamètre (μm)</u>	5-15	1-5	0.3-1.5
<u>Gaine de myéline</u>	+++	+	-
<u>Vitesse de conduction (m/sec)</u>	40-100	5-40	1-2
<u>Récepteurs périphériques</u>	Spécialisés, encapsulés	Mécanorécepteurs	Nocicepteurs
<u>Stimulus spécifique</u>	Pression légère	Pression forte	Pression forte
<u>Sensation produite</u>	Tact, proprioception	Douleur rapide	Douleur lente

Caractéristiques et signification fonctionnelle des trois catégories de fibres sensibles contenues dans un nerf d'origine cutanée (d'après Lazorthes, 1993 [6])

On constate que moins la gaine de myéline est épaisse, plus le diamètre de la fibre diminue et plus la vitesse de conduction diminue.

L'existence de ces deux types de fibres afférentes fines permet de comprendre le phénomène de double douleur parfois ressenti lors de l'application de stimulations cutanées brèves et intenses. L'activation des fibres A ζ produit une douleur rapide bien localisée de type 'piqûre' qui déclenche immédiatement le réflexe protecteur de retrait tandis que les fibres C sont responsables d'une douleur tardive, mal localisée, de type 'brûlure' traduisant une lésion tissulaire persistante. [3, 4]

<u>Types de douleur</u>	Douleur rapide	Douleur lente
<u>Caractéristiques cliniques</u>	Vive, à type de piquûre, bien localisée, instantanée	Sourde, diffuse, à type de brûlure, installation lente
<u>Evolution</u>	Durée brève, pas de tonalité affective	Durée prolongée, réaction affective
<u>Fibres nerveuses</u>	Fibres sensibles A ζ	Fibres sensibles C

Caractéristiques cliniques des deux types de douleur aiguës (d'après Lazorthes, 1993 [6])

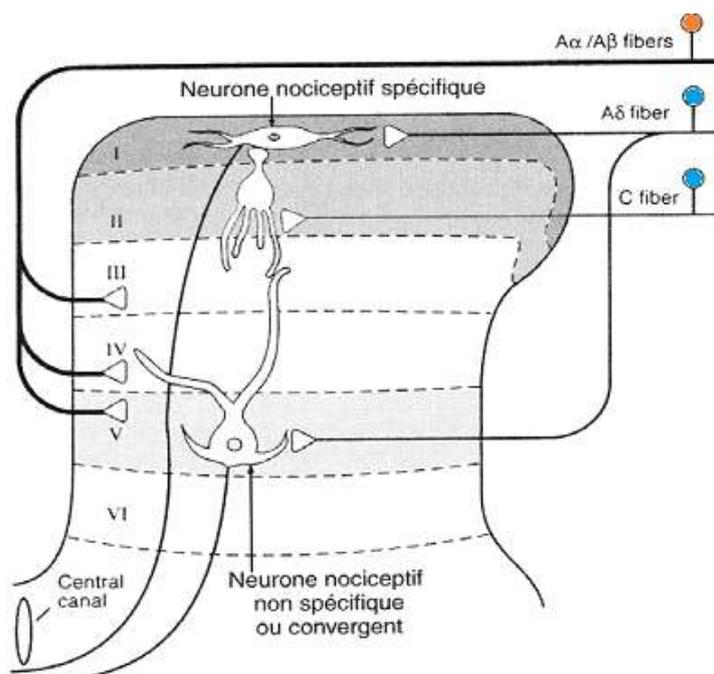
2/ Au niveau du système nerveux central (SNc) :

a/ L'entrée dans la moelle épinière (ME) :

Après avoir empruntées les nerfs périphériques puis certains plexus³, ces informations sont ensuite transmises au nerf spinal.

Les fibres de gros calibres myélinisées ($A\beta$) transportant des informations tactiles superficielles et proprioceptives conscientes se placent dans la partie dorso-médiane de la moelle épinière, alors que les fines fibres ($A\zeta$ et C) se placent dans la région ventro-latérale. Ces dernières fibres nociceptives ne se destinent pas à un seul étage spinal. En effet elles vont se propager en branches ascendantes et descendantes parcourant le tractus dorso-latéral de Lissauer. [3-5]

b/ Les interactions dans la substance grise :



- Partie dorso-médiane de la ME
- Partie ventro-latérale de la zone d'entrée de la ME

Schéma 2 : Distribution des fibres afférentes primaires dans la corne postérieure de la moelle épinière [5]

³ Connexions de différents nerfs.

La terminaison de l'axone du neurone afférent se fait au niveau de la substance grise qui selon la nomenclature de Rexed se divise en dix couches.

Les fibres A $\alpha\beta$ se projettent dans les couches III, IV et V et activent entre autres des neurones du système lemniscal responsable des sensibilités tactiles et proprioceptives.

Les fibres A ζ et C se projettent dans les couches VI, VII et IX où elles établissent une synapse avec deux types de neurones :

- des neurones nociceptifs non spécifiques dont le corps cellulaire est situé au niveau de la couche V. Il s'agit de neurones recevant des informations nociceptives et non nociceptives dont l'activité est parallèle à l'intensité de la stimulation. Au delà d'un certain seuil d'activité, le message devient nociceptif. Au niveau de ces neurones, il existe des phénomènes de convergence permettant d'expliquer les sensations de douleurs projetées. L'exemple le plus connu étant la douleur angineuse ressentie au niveau de la face interne du bras gauche. Ce phénomène est également observé dans les douleurs viscérales qui sont ressenties par les patients comme provenant d'un territoire cutané ;

- des neurones nociceptifs spécifiques dont les corps cellulaires sont situés dans les couches I et II. Ils reçoivent exclusivement des fibres A ζ et C et ne déclenchent une activité qu'à partir d'un certain seuil de stimulation. Il existe également à leur niveau des phénomènes de convergence.

Deux types de neuromédiateurs sont responsables de la transmission des messages nociceptifs périphériques vers les neurones spinaux : on distingue les acides aminés inhibiteurs, des acides aminés excitateurs comme le glutamate et l'aspartate et les neuropeptides tels que la substance P. A noter que la somatostatine module l'action de ces neurotransmetteurs.

Ainsi, un évènement douloureux peut engendrer trois types de douleurs :

- une douleur aiguë isolée : à la suite d'un stimulus nociceptif liminaire⁴ isolé, on constate une libération de glutamate stimulant les récepteurs α amino-3-hydroxy-5-

⁴ Stimulus à la limite supérieure du seuil de déclenchement.

méthylisoazol-4-propionate (AMPA) et provoquant une douleur d'alarme et de sauvegarde de l'intégrité de l'organisme, on parle de normalgésie ;

- une douleur aiguë récurrente : à la suite d'un stimulus nociceptif supra-liminaire et répétitif, on a une libération d'acides aminés excitateurs stimulant les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et une libération de substance P stimulant les récepteurs de la neurokinine (NK). Ceci induit une libération de Ca^{2+} amplifiant la stimulation des récepteurs NMDA. Cette hyperexcitabilité auto-entretenu voire amplifiée traduit une hyperalgésie ;

- une douleur chronique : à plus long terme une forme de mémoire peut se mettre en place. Elle se traduit par une modification de l'expression des gènes en faveur d'une synthèse protéique pro-nociceptive, notamment par une augmentation de la synthèse des récepteurs nociceptifs. [3-5, 7]

c/ Les voies spinales ascendantes :

Les neurones nociceptifs médullaires spécifiques ou non spécifiques projettent leurs informations au neurone thalamique par l'intermédiaire de leurs axones regroupés en faisceaux nerveux ascendants.

Après avoir croisés la ligne médiane (décussation) au niveau de la commissure grise, les axones des neurones nociceptifs de la corne dorsale se dirigent vers la corne ventrale de l'hémi-moelle controlatérale pour former le faisceau spino-thalamique (Schéma 4). La conséquence fonctionnelle de ce croisement anatomique est que le cerveau droit perçoit les informations douloureuses provenant de l'hémi-corps gauche et inversement. Ce faisceau transmet essentiellement des influx résultants de l'activation de nocicepteurs somatiques et viscéraux et de récepteurs au chaud et au froid.

Après être montés dans la corne ventrale, les axones de la voie nociceptive pénètrent dans le bulbe de la moelle épinière pour rejoindre la voie lemniscale médiane en direction du thalamus.

On peut citer d'autres voies ascendantes nociceptives spinales décrites récemment : la voie spino-cervico-thalamique⁵, la voie cordonale dorsale post-synaptique⁶ et la voie spino-parabrachio-amygdalienne⁷. Cette dernière voie pourrait être impliquée dans l'aspect affectif et émotionnel de la douleur.

Enfin, il existe les voies spino-parabrachio-hypothalamique et spino-hypothalamique. Ces deux voies restent à confirmer chez l'homme, elles prennent naissance dans la couche V pour aller se projeter bilatéralement sur la quasi la totalité des noyaux hypothalamiques ainsi que sur les noyaux sensitifs du thalamus. Ces voies seraient impliquées dans les réponses végétatives, neuroendocriniennes, émotionnelles et motivationnelles de la douleur.[3, 4] [7]

d/ Relais au niveau du thalamus :

Le thalamus est un noyau gris considéré comme un centre de tri de l'information sensitive. Les axones des neurones nociceptifs médullaires, après avoir emprunté le faisceau spinothalamique entre autres, se terminent en synapse avec les neurones thalamiques (schéma 4) :

- thalamus latéral (spécifique) : la voie spino-thalamique accompagnant la voie lemniscale se projette avec une somatotopie précise dans le noyau ventro-postéro-latéral du thalamus latéral contenant le corps du troisième neurone de la voie nociceptive ;

- thalamus médial (non spécifique) : le faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique se projette sur les noyaux du thalamus médian. A partir de ceux-ci, l'information nociceptive est « diffusée » à de nombreuses régions cérébrales. [3, 4, 7]

⁵ Les neurones partent des couches IV et V puis empruntent la corne dorsale en direction du noyau cervical latéral situé au niveau des deux segments cervicaux de la moelle puis rejoignent la voie lemniscale après décussation.

⁶ Cette voie concerne les neurones nociceptifs non spécifiques situés dans les couches III et IV. Les fibres empruntent la corne dorsale puis suivent la voie lemniscale.

⁷ Le point de départ est le noyau parabrachial situé dans la couche I de la corne dorsale de la moelle puis les fibres se projettent dans le noyau central des amygdales.

e/ Projections à partir du thalamus :

Projection sur le cortex somesthésique :

Les axones se projettent au final dans le gyrus somesthésique primaire (SI), dans sa partie antérieure pour les influx d'origine musculaire et articulaire et dans sa partie moyenne pour les influx d'origine cutanée. L'aire SI est richement connectée avec l'aire somesthésique secondaire (SII) qui peut également recevoir des informations nociceptives. Ces projections permettent de localiser l'origine de la stimulation douloureuse.

Projection dans le cortex frontal :

La projection des voies nociceptives non spécifiques dans le cortex frontal est responsable du caractère désagréable de la sensation douloureuse et du contexte affectif qui l'entoure. La déconnexion avec ce cortex enlève l'aspect de « souffrance » de la douleur sans pour autant en supprimer la sensation car l'aire SI reste informée.

Projection sur le système limbique :

Les aires limbiques sont représentées par l'hippocampe, les amygdales, la circonvolution cingulaire, le fornix⁸ et l'hypothalamus. Elles jouent un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation des sensations nociceptives. Ce système limbique permet de reconnaître un contexte spatial et social à risque et permet ainsi d'adapter un comportement à des stimulations potentiellement nociceptives (réponses d'évitement, de fuite, d'anticipation, de stress ou d'anxiété).

Projection sur les noyaux de l'hypothalamus et du striatum :

Alors que les projections sur l'hypothalamus seraient à l'origine des réponses neuroendocriniennes à la douleur comme l'augmentation de la sécrétion d'hormones surrénaliennes, les projections sur le striatum seraient à l'origine de réponses semi-automatiques et automatiques élaborées après une stimulation douloureuse. [5]

⁸ Appelé aussi 'trigone', voie inter-hémisphérique et intra-hémisphérique qui unit l'hippocampe aux corps mamillaires.

C/ Les mécanismes de contrôle de la douleur :

Il existe trois principaux systèmes de filtres agissant sur le contrôle de la douleur.

1/ Le 'gate control' ou contrôle du portillon :

La théorie du 'gate control', proposé par MELZACK R. et WALL P. en 1965 expose que les influx en provenance des grosses fibres entretiennent un tonus inhibiteur. Ce dernier peut être levé par l'arrivée suffisante de fibres nociceptives, entraînant l'ouverture 'du portillon' et par conséquent la transmission de la douleur.

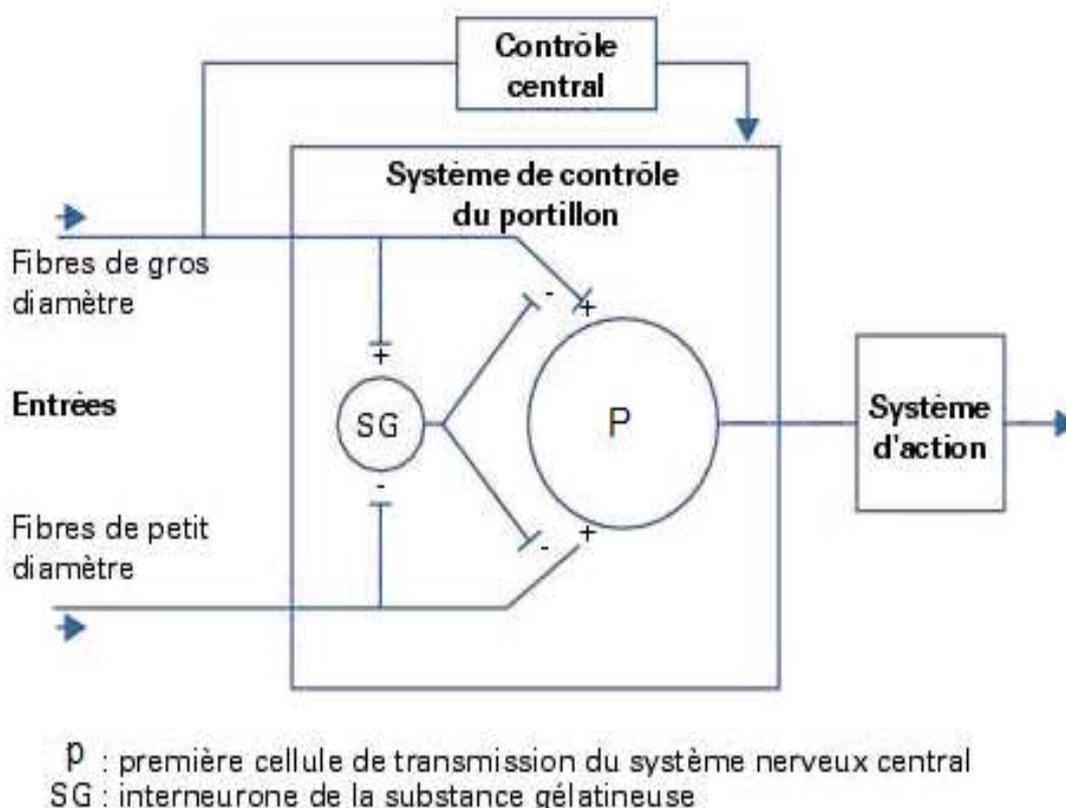


Schéma 3 : Principe du 'gate control' [8]

Le premier relais synaptique des voies de la douleur au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière est un véritable centre de modulation et d'intégration du message nociceptif.

Dans la moelle épinière on peut distinguer :

- des cellules à convergence P : ce sont des neurones stimulés lors de la perception d'un message douloureux par le cerveau, ces cellules sont activées à la fois par des fibres transmettant la douleur (fibres de petit diamètre sans gaine de myéline) et des fibres transmettant les stimulations du toucher (fibres de gros diamètre avec gaine de myéline) ;

- des inter-neurones inhibiteurs (SG sur schéma 3) : ils sont présents au niveau de la corne dorsale, lorsqu'ils sont activés par des endorphines, ces inter-neurones inhibent les cellules à convergence P. Les inter-neurones SG sont activés par les fibres de gros diamètre alors qu'ils sont inhibés par les fibres de petit diamètre. Au niveau de ce contrôle, on a donc en permanence une dualité entre les fibres transmettant la douleur et celles transmettant le toucher :

- lorsque la stimulation des fibres du toucher est supérieure à celle de la douleur, on remarque une activation de l'inter-neurone qui inhibe la stimulation de la cellule P. On observe alors une absence de sensation douloureuse ce qui explique le fait qu'en exerçant une pression lors d'une blessure cela diminue la sensation de souffrance ;

- lorsque la stimulation des fibres de la douleur est supérieure à celle du toucher, on constate une inhibition de l'inter-neurone SG, ce qui induit une sensation douloureuse. L'inhibition des fibres nociceptives est dépendante de la libération d'enképhaline se fixant sur un récepteur spécifique situé en position pré-synaptique sur la fibre nociceptive. La synthèse de ces endorphines au niveau du cerveau est stimulée par des informations douloureuses trop intenses. Elles peuvent avoir un effet euphorisant et entraîner une accoutumance.

En pratique, la stimulation des grosses fibres myélinisées A β à conduction rapide bloque les réponses des neurones médullaires nociceptifs induites par la stimulation des petites fibres A ζ et C à conduction lente.

Grâce à ce système de 'gate control', deux types de douleurs peuvent être décrites :

- les douleurs par excès de stimulation ou par excès de nociception : la douleur est caractérisée par une stimulation excessive des fibres. Le traitement nécessite des médicaments bloquant la transmission de l'influx nerveux. Ce sont les douleurs les plus fréquentes, logiques et légitimes de type céphalée, rage de dents... ;

- les douleurs par désafférentation : chez certains patients, on observe une perte de fibres du toucher. La douleur est ressentie par le patient même lors de l'absence de stimulus douloureux car il n'y a pas suffisamment de grosses fibres pour inhiber la cellule convergente P. L'absence de ces fibres est due à une lésion au niveau du système nerveux. Ces douleurs peuvent faire suite à un accident cardio-vasculaire, un zona ou encore une amputation. Dans la prise en charge thérapeutique de ce type de douleur, les antalgiques classiques sont impuissants. Le traitement repose sur la stimulation des voies nerveuses pourvues de gaine de myéline à l'aide, par exemple, d'une stimulation transdermique électrique avec un neuro-stimulateur.

Le 'gate control' peut être modulé par la présence de récepteurs à enképhalines sur la corne postérieure de la moelle épinière. En effet, certaines substances telles que la morphine sont des agonistes de ces récepteurs. Elles activent ainsi l'inter-neurone et inhibent la transmission de la douleur au niveau de la cellule de convergence. Cette modulation est utilisée dans les protocoles des injections péridurales ou intrarachidiennes à base de morphine. [4] [5]

2/ Le contrôle supra-spinal descendant :

Ce contrôle est dit supra-spinal par référence à son origine mais comme le précédent, il s'exerce sur la corne dorsale qui est le lieu de convergence des mécanismes de modulation.

Il existe au niveau du tronc cérébral des zones dont la stimulation entraîne des effets anti-nociceptifs via la libération d'endomorphines qui activeront des structures bulbaires. Ces structures activeraient à leur tour les voies descendantes du faisceau médullaire dorso-latéral qui se projettent plus particulièrement sur les couches I, II et V inhibant ainsi à leur origine les neurones nociceptifs spinaux. Cette voie descendante bulbo-spinale est à médiation sérotoninergique et noradrénergique. Par ce système on constate une augmentation du taux de sérotonine (5HT) et de noradrénaline (NAD) dans la fente synaptique, d'où l'effet antalgique des

antidépresseurs (ATD) tricycliques par l'action inhibitrice de la recapture de la 5HT et de la NAD.

Ce système inhibiteur fonctionne en permanence. On parle de « bruit de fond somesthésique ». Il bloque la majorité des informations périphériques afin de les rendre supportables et d'éviter que toutes les stimulations se transforment en douleur. [5]

3/ Le contrôle inhibiteur diffus :

Au niveau du thalamus, les fibres prennent des trajectoires différentes. Les fibres de gros calibres rejoignent le thalamus sensitif spécifique alors que les fibres de petits calibres regagnent le thalamus sensitif médian. Or, en permanence le thalamus sensitif a tendance à inhiber le thalamus médian afin de bloquer la transmission des messages douloureux. [5]

En conclusion, ces trois systèmes de contrôle sont placés à différents niveaux de la transmission de la douleur. Ils peuvent se comporter de façon autonome ou fonctionner en relais en cas de douleurs intenses.

4/ Résumé de la transmission du message douloureux :

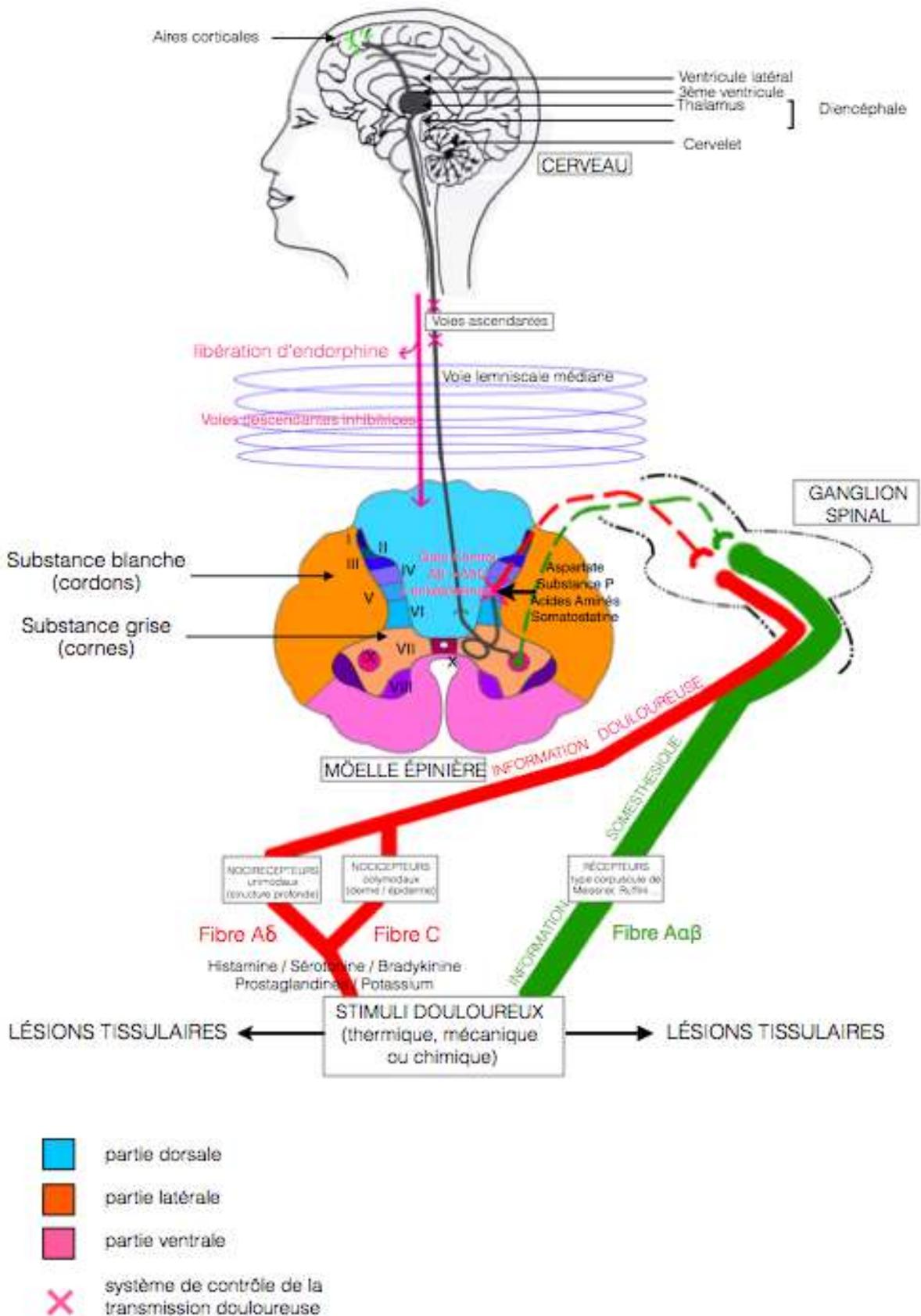


Schéma 4 : Propagation de la transmission du message douloureux

D/ Les différentes classes de douleurs :

1/ Les origines de la douleur :

Comme vu précédemment, la douleur peut avoir des origines variées parfois difficiles à identifier. On peut cependant distinguer plusieurs mécanismes :

- douleur nociceptive : c'est un signal d'alarme en réponse à une agression contre l'organisme ;
- douleur neuropathique : il s'agit d'une douleur consécutive à une lésion nerveuse qu'elle soit ancienne ou récente. Cette lésion provoque un dysfonctionnement du système nerveux périphérique ou central ;
- douleur idiopathique : c'est un syndrome douloureux dont l'origine est inexplicée car tous les examens sont normaux ;
- douleur psychogène : il s'agit d'une douleur d'origine psychologique qui peut faire suite par exemple à un deuil, à une dépression, à un traumatisme...

Connaître l'origine de la douleur est indispensable afin d'adapter au mieux sa prise en charge thérapeutique. [7]

2/ Les douleurs aiguës et chroniques :

La douleur aiguë fait suite à une stimulation violente mais courte. Elle est transmise par des fibres à vitesse de conduction élevée telles que les fibres de type II (A β ou A α). La douleur aiguë peut être vue comme un signe d'alarme pour adopter une attitude de défense.

La douleur chronique dure des heures, des jours mais n'a pas de caractère d'urgence, elle est transmise par des fibres à vitesse de conduction faible : fibres de type III ou IV. La douleur chronique est considérée comme une pathologie autonome à double dimension : sensorielle et psychologique. [5]

3/ Les douleurs par excès de stimulation ou par désafférentation :

La douleur par excès de stimulation, encore appelée 'douleur neuropathique', se caractérise par une augmentation de la transmission des messages douloureux transportés par les fines fibres nerveuses. Il existe différentes origines : traumatisme, post-opératoire, brûlure, pathologie viscérale, rhumatisme, douleur dentaire, dysménorrhée, ischémie...

La douleur par désafférentation peut résulter d'une atteinte d'un nerf périphérique ou de l'altération des systèmes inhibiteurs d'origine centrale se traduisant par une irritation anormale ou une excitation des nocicepteurs. L'origine de la lésion peut être un phénomène de compression (tumeur) ou une section nerveuse (chirurgie).

Des décharges électriques, une hyperpathie voir une allodynie peuvent être associées à ce type de douleur. [5]

4/ Les échelles d'évaluation de la douleur :

Seul le patient connaît la référence personnelle de sa douleur ce qui lui permet de suivre son niveau d'intensité selon le moment et le traitement en cours.

L'approche pour quantifier la douleur d'une personne capable de communiquer s'appuie principalement sur quatre méthodes : l'échelle numérique, l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle verbale simple et l'échelle des visages. Lors de l'initiation d'un traitement anti-douleur, on évaluera l'intensité de la douleur avec une méthode que l'on conservera tout au long du suivi thérapeutique. La présentation d'une échelle au patient doit être faite de manière relativement standardisée avec suffisamment d'explications. Il est impératif de toujours s'assurer de la bonne compréhension du malade. [1]

Echelle numérique :

Le patient attribue une note comprise entre 0 et 10 pour décrire l'intensité de sa douleur. Le zéro étant considéré comme « pas de douleur – pas mal du tout » et le 10 comme « douleur très forte – douleur maximale imaginable ».

Echelle visuelle analogique (EVA) :

Le patient positionne le curseur en un point d'une ligne dont l'extrémité de gauche correspond à « pas de douleur – pas mal du tout » et celle de droite à « douleur très forte – douleur maximale imaginable ». Au verso, le soignant lit le chiffre correspondant à la position du curseur sur une échelle de 0 à 10.

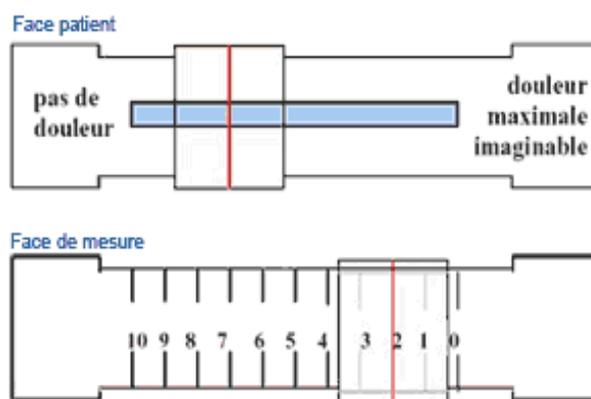


Schéma 5 : Face de mesure et face visible par le patient lors de l'EVA [9]

Echelle verbale simple :

Le patient décrit l'intensité de sa douleur à l'aide de mots simples : « pas de douleur, faible, modérée, intense, extrêmement intense ».

Lorsque le patient ne peut exprimer sa douleur, comme c'est le cas chez les nourrissons ou chez les patients souffrant d'Alzheimer par exemple, les praticiens s'appuient sur des grilles d'observation du comportement. Par exemple, une agitation, un désintérêt, des crispations sur le visage, un repli sur soi, des cris, des pleurs ou encore des gestes pour protéger certaines parties du corps sont souvent révélateurs de douleur. Ces comportements sont d'autant plus significatifs qu'ils sont inhabituels. Pour quantifier ces douleurs, il peut être nécessaire d'interroger l'entourage de la personne pour repérer d'éventuels changements de comportement.

Douleur au moment présent	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur habituelle depuis les 8 derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur la plus intense depuis les 8 derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense

Grille d'observation de l'échelle verbale simple [10]

Echelle des visages :

Principalement utilisée chez l'enfant à partir de 4 ans, le patient peut évaluer sa douleur par rapport à une image de visage plus ou moins apaisée selon l'échelle des visages. [1]



Schéma 6 : Echelle des visages [11]

Le DN4 (Douleurs Neuropathiques- 4 questions) : [12]

Le DN4 est l'outil permettant de diagnostiquer spécifiquement les douleurs neuropathiques. Le patient doit répondre aux dix questions précédentes par 'oui' ou 'non'. A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, '1' pour chaque 'oui' et '0' pour chaque 'non'. Si le score du patient est supérieur ou égal à 4/10, le test est positif et le patient souffre alors de douleurs neuropathiques.

INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	OUI	NON
1. Brûlure		
2. Sensation de froid douloureuse		
3. Décharge électrique		

Question2 : La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	OUI	NON
4. Fourmillements		
5. Picotements		
6. Engourdissement		
7. Démangeaisons		

EXAMEN DU PATIENT

Question3 : La douleur est-elle localisée ?

	OUI	NON
8. Hypoesthésie ⁹ au tact		
9. Hypoesthésie ⁹ à la piqûre		

Question4 : La douleur est-elle augmentée ou provoquée ?

	OUI	NON
10. Par le frottement		

Grille d'évaluation du DN4 [12]

E/ Les Accès Dououreux Paroxystiques (ADP) :

1/ Définition :

Les accès douloureux paroxystiques constituent une véritable entité clinique. Ils ont été définis pour la première fois en 1990 par Portenoy dans la douleur cancéreuse sous le nom de « breakthrough pain ».

⁹ L'hypoesthésie au tact et à la piqûre représente une baisse de la sensibilité à la palpitation (tact) et au toucher fin d'une aiguille (piqûre).

A l'heure actuelle, les ADP sont essentiellement décrits et étudiés dans le cancer mais il n'est pas exclu que les patients présentant d'autres maladies (ostéoarticulaires par exemple) en souffrent.

Un ADP est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond. Les patients sous traitement de fond morphinique sont ceux prenant au moins l'un des traitements antalgiques suivants :

- 60 mg de morphine par jour per os (PO) ;
- 25 microgrammes de fentanyl par heure en transdermique ;
- 30 mg d'oxycodone par jour ;
- 8 mg d'hydromorphone par jour PO ;
- une dose équi-analgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins

une semaine. [13]



Schéma 7 : Caractéristiques des ADP [14]

Chez les patients cancéreux, la douleur chronique a deux composantes :

- la douleur persistante (douleur par excès de nociception) ;

- les accès douloureux paroxystiques (ADP) : ils se caractérisent par des pics de douleur intense qui surviennent en milieu de phase de douleur persistante. C'est une exacerbation transitoire et de courte durée de la douleur, d'intensité modérée à sévère, se cumulant à une douleur de fond stable bien contrôlée. Ces ADP sont d'installation rapide (entre 3 et 5 minutes) et durent en moyenne 32 minutes (variant de 15 min à 1h30). Les patients peuvent connaître jusqu'à quatre ADP par jour. Les

épisodes peuvent survenir pendant une activité spécifique ou lors d'un incident mais peuvent aussi apparaître spontanément, sans cause apparente. Dans 50% des cas, l'apparition d'un ADP est associée à une activité physique. [14, 15]

On différencie :

- les accès douloureux prévisibles : lorsque la douleur est liée à des actions volontaires du patient telles que des mouvements ou une miction ;
- les accès douloureux nociceptifs : ce sont des exacerbations de douleurs somatiques ou viscérales non prévisibles ;
- les accès douloureux neuropathiques : ils représentent l'ensemble des épisodes douloureux liés à une majoration de la composante permanente de la douleur ou de la composante paroxystique de la douleur neuropathique.

2/ Prévalence et fréquence :

En Europe, environ 2,9 millions de personnes souffrent de cancer. Plus de 80% d'entre elles souffrent de douleurs dans les stades avancés de la maladie et environ 2/3 de ces patients souffrent d'ADP.

En effet, des études cliniques ont démontré qu'entre 51 et 89 % des patients présentant des douleurs d'origine cancéreuse et suivant un traitement morphinique de fond subissent des ADP. [14, 15]

3/ Différences entre un ADP et un accès douloureux de fin de dose :

Une douleur apparaissant une ou deux heure(s) avant la prise suivante de morphine, d'hydromorphone ou d'oxycodone LP ou quelques heures avant la pose d'un patch doit orienter le praticien vers un accès douloureux de fin de dose, tout comme une douleur de survenue progressive et à horaires réguliers.

La différence entre ces deux termes est indispensable car leur prise en charge est différente. Un ADP nécessite un traitement d'action rapide et de courte durée alors qu'un accès douloureux de fin de dose requiert un traitement par un opioïde à

libération immédiate et une augmentation secondaire du traitement opioïde de fond à libération prolongée.

Si la douleur de fond n'est pas bien contrôlée, il ne s'agit pas d'ADP. Il peut s'agir entre autres d'un traitement inadapté, d'une évolution de la maladie ou d'un échappement thérapeutique. Un patient peut souffrir de douleurs de fin de dose et/ou d'un mauvais contrôle de la douleur de fond.

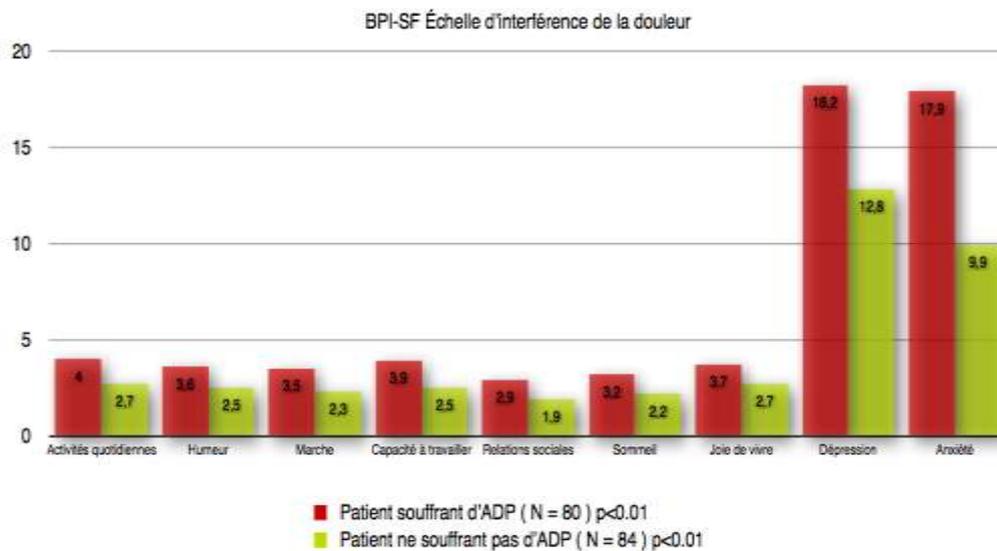
4/ Impact des ADP :

Les ADP engendrent :

- des complications physiques : le patient souffre d'une fonte musculaire, d'un enraidissement des articulations ou d'escarres le rendant de plus en plus sédentaire. On peut également voir apparaître chez ce patient une constipation, une pneumonie, une thrombose veineuse profonde ou des insomnies [16] ;
- des complications psychologiques : le patient peut ressentir de l'anxiété, une altération de l'humeur, une détresse psychologique ou une dépression entraînant des répercussions sociales [16] ;

Les ADP altèrent la qualité de vie, la capacité à travailler et à participer aux activités de la vie quotidienne et sociale. [16]

Dans une étude [17] menée à New York dans un service de cancérologie, quatre questionnaires ont été proposés aux patients. L'un d'entre eux, le 'Brief Pain Inventory' permet d'évaluer l'impact des ADP sur les activités de la vie quotidienne.



p : degré de signification statistique

Schéma 8 : Comparaison de la qualité de vie des patients atteints d'ADP et des patients ne souffrant pas d'ADP [17]

A partir de l'échelle (BPI-SF¹⁰ [18]) d'interférences de la douleur sur les activités quotidiennes, on constate que les patients souffrant d'ADP ont une qualité de vie rapidement altérée où l'anxiété et la dépression peuvent parfois faire suite à la douleur.

En conclusion, chez les patients cancéreux, les ADP sont des douleurs fréquentes à savoir diagnostiquer le plus rapidement afin d'optimiser leur prise en charge thérapeutique.

¹⁰ BPI (Brief Pain Inventory)-SF (Fonctionnement social) : instrument de mesure de l'intensité de la douleur et de l'influence de la douleur sur la vie du patient. Utilisé pour la première fois par les auteurs C. Cleeland et K.Ryan en 1994 pour des patients cancéreux, cet instrument est également utilisé aujourd'hui pour d'autres pathologies. (17)

Partie 2 : Prise en charge
thérapeutique des douleurs et des
ADP

II/ Prise en charge thérapeutique des ADP :

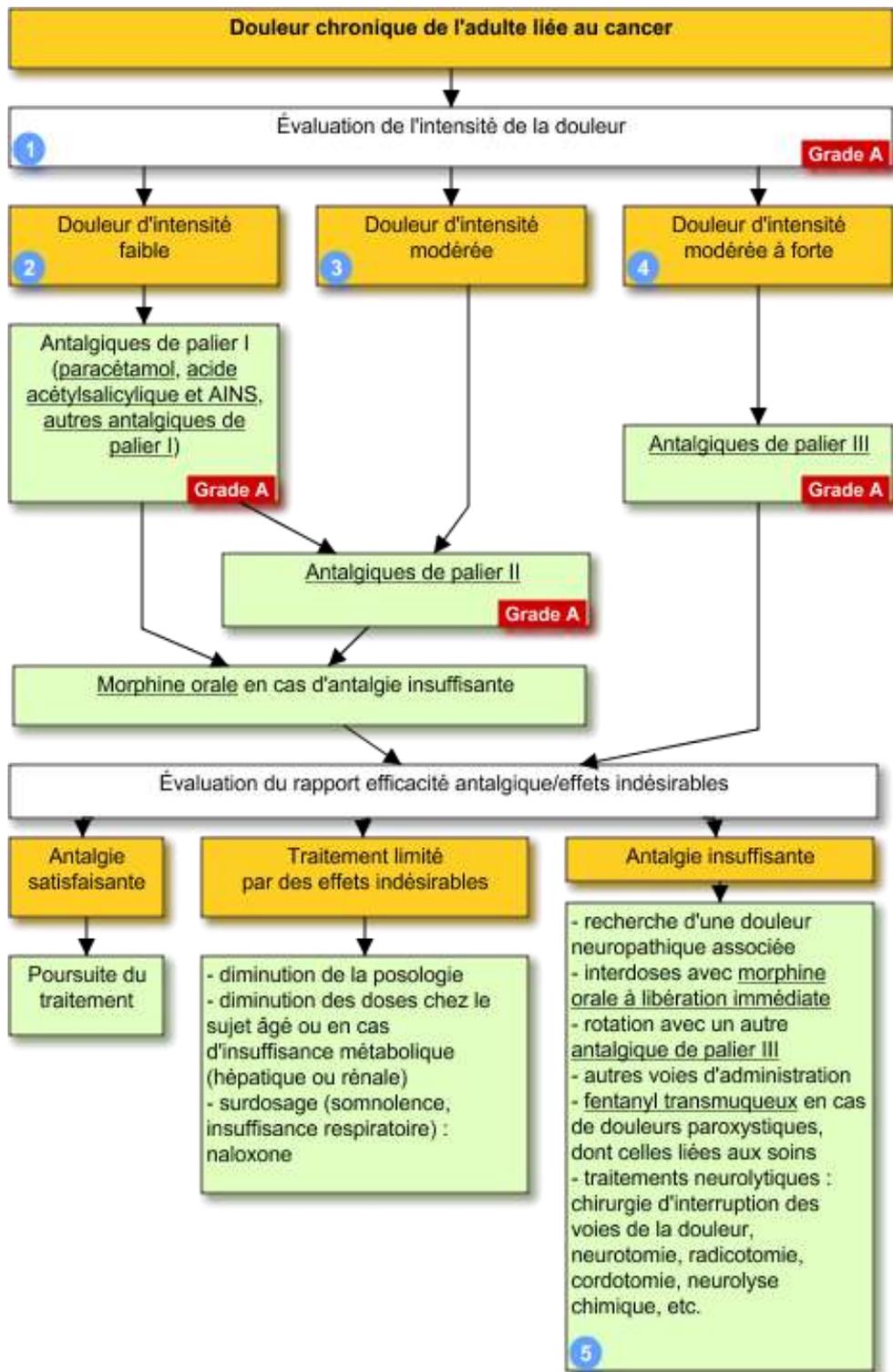
A/ Le traitement de la douleur persistante :

1/ Les objectifs du traitement :

La prise en charge des ADP vise :

- à obtenir une douleur de fond absente ou de faible intensité ;
- au respect du sommeil ;
- à obtenir moins de quatre ADP par jour ;
- à des activités habituelles, qui bien que limitées par l'évolution du cancer, restent possibles ou peu limitées par la douleur ;
- à ce que les effets indésirables (EI) des médicaments soient mineurs ou absents.

2/ La prise en charge médicamenteuse :



1 : échelle d'évaluation / 2 : intensité légère (palier I) / 3 : intensité modérée (palier II et III) / 4 : intensité modérée à forte (palier III) / 5 : antalgie insuffisante.

Schéma 9 : Organigramme de la prise en charge de la douleur cancéreuse selon le Vidal RECOS

La prise en charge des douleurs cancéreuses passe par l'utilisation de deux grandes classes de médicaments selon l'origine :

- les antalgiques classiques qui incluent 3 grands types : le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les opioïdes ;
- les médicaments prenant en charge les douleurs chroniques neuropathiques : anti-dépresseurs, anti-convulsivants.

a/ Echelle de prescription des antalgiques dans les douleurs cancéreuses selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) :

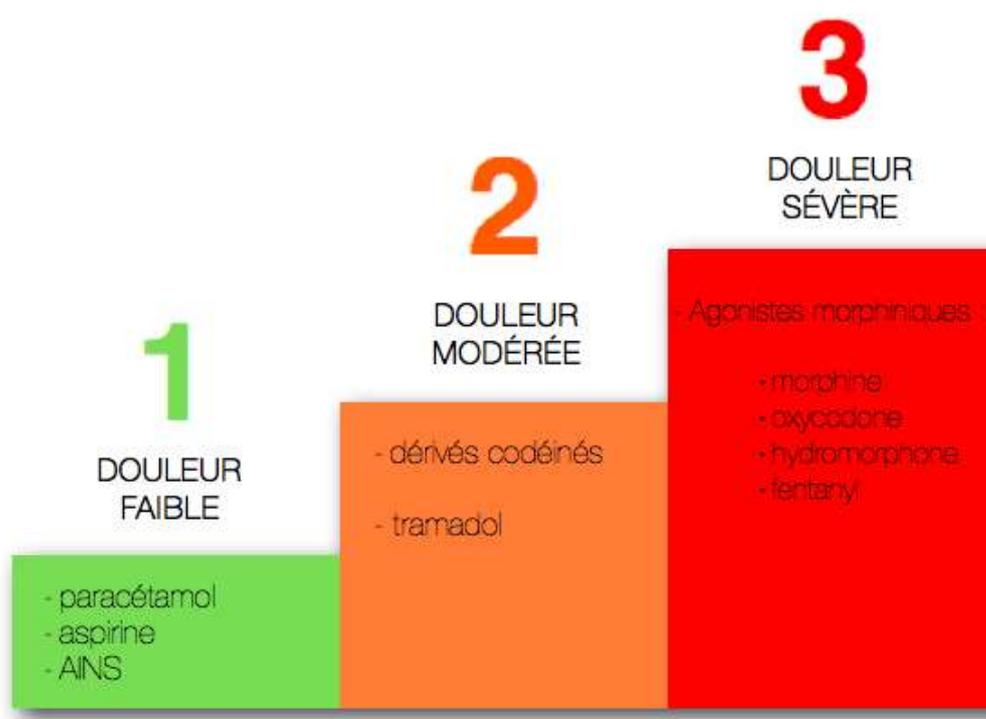


Schéma 10 : Paliers de prise en charge de la douleur selon l'OMS

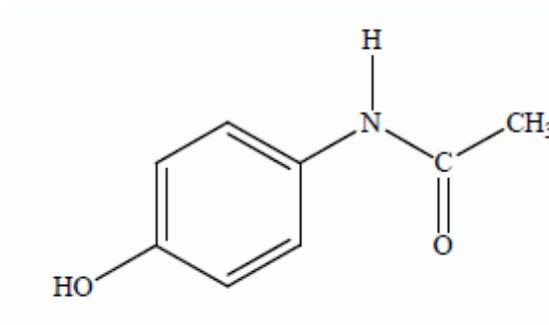
Dans la prise en charge de la douleur, l'OMS recommande une prescription par voie orale, à intervalle régulier et respectant l'échelle suivante :

- palier 1 : antalgiques non opioïdes : paracétamol, aspirine et AINS ;
- palier 2 : antalgiques opioïdes faibles : codéine, tramadol +/- antalgiques non opioïdes ;
- palier 3 : antalgiques opioïdes forts : morphine en administration systémique puis centrale.

Enfin, il est important de souligner que la prescription doit toujours être personnalisée avec un souci constant du bien être du patient.

Palier 1 :

Le paracétamol :



Formule chimique :

Liste non exhaustive de spécialités à base de paracétamol :

DOLIPRANE°, DOLKO°, EFFERALGAN°, DAFALGAN°, GELUPRANE°, PERFALGAN°.

Le paracétamol peut se présenter sous la forme de comprimés secs, de comprimés effervescents, de gélules, de poudre, de suppositoires, de solution buvable, ou d'injections intraveineuses à différents dosages.

Mécanisme d'action :

Découverte fortuitement [19] suite à une erreur de liaison chimique il y a plus de 100 ans et commercialisé depuis 1957, le mécanisme d'action de l'anti-douleur le plus utilisé par les français est toujours resté hypothétique. On a longtemps pensé que le paracétamol était un inhibiteur des cyclo-oxygénase (COX) 3 situées au niveau du système nerveux central ou encore qu'il renforçait le fonctionnement sérotoninergique descendant amplifiant le rétrocontrôle négatif sur la douleur. On pensait expliquer son action anti-pyrétique par l'inhibition de la synthèse de prostaglandines stimulant le centre de la thermorégulation et provoquant une vasodilatation périphérique.

Toutefois, à l'heure actuelle, de nouvelles parutions décrivent un mécanisme du paracétamol mettant en jeu une nouvelle protéine fraîchement découverte : la protéine TRPA1 (Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily A, Member 1).

En effet, des scientifiques anglais et suédois ont mis en évidence un récepteur majeur du paracétamol situé sur les fibres nerveuses de la douleur. Le NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinone imine) est un produit issu de la biotransformation du paracétamol qui est capable de se fixer et d'activer le récepteur TRPA1. Ces recherches ont montré que ce phénomène se produirait principalement au niveau de la moelle épinière et du cerveau, là où aboutissent les fibres nerveuses de la sensibilité. D'après ce mécanisme et les hypothèses encore en cours d'étude, on peut classer le paracétamol comme une molécule antalgique et anti-pyrétique.

Dans certaines formes orales, on peut voir associer au paracétamol de la caféine (CLARADOL°). Cette dernière potentialise l'effet analgésique du paracétamol et provoque une sensation de bien être général par le biais d'une stimulation de l'activité cérébrale, ceci même à faible dose. [20, 21]

Indications :

Il est utilisé en première intention dans le traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles d'intensités faibles à modérées.

Pharmacocinétique :

Absorption et distribution :

L'absorption est digestive, rapide et complète. Pour une administration per os on peut compter sur une analgésie et un effet anti-pyrétique au bout de 20 à 60 minutes, qui dureront pendant 4 à 6 heures.

On constate une faible liaison aux protéines plasmatiques, impliquant peu d'interactions médicamenteuses.

Son temps de demi-vie est de 2 à 3 heures.

Métabolisation :

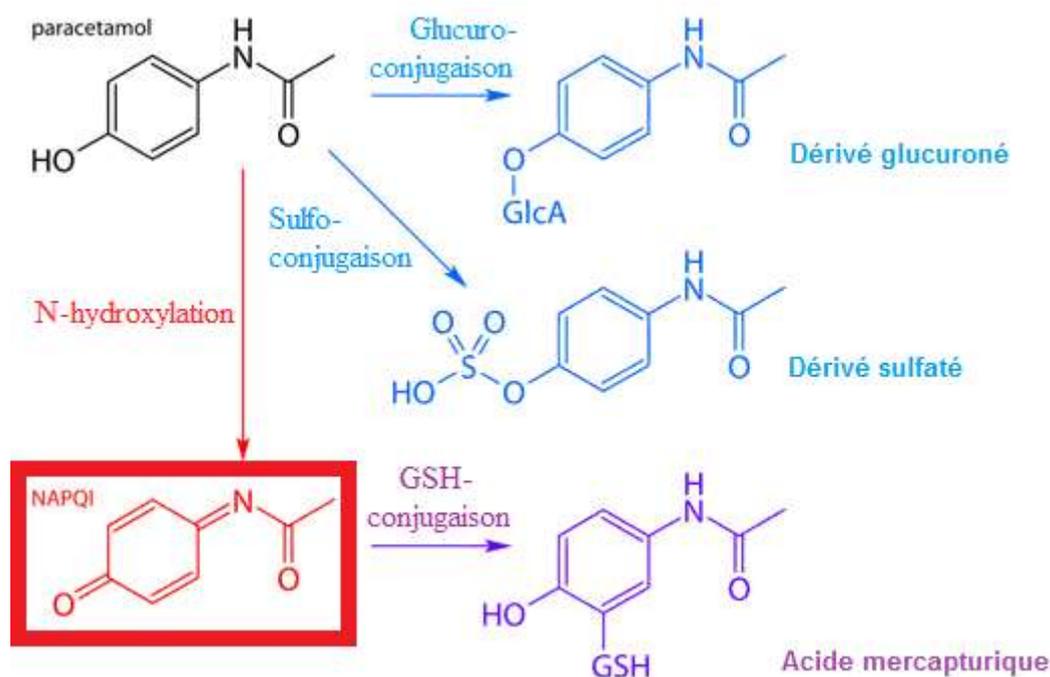


Schéma 11 : Métabolisation du paracétamol [22]

La métabolisation est hépatique (glycuro et sulfoconjugués) et saturable. En effet, l'un des métabolites formés lors de la métabolisation est le NAPQI éliminé par le glutathion dont le stock peut vite être épuisé en cas de surdosage en paracétamol ce qui entraîne une cytolyse hépatique par excès de NAPQI. Cette intoxication est actuellement traitée par un antidote, la N-acétylcystéine.

Élimination :

L'excrétion rénale est importante car on retrouve dans les urines au bout de 24 heures 95% de la dose initiale sous forme de métabolites inactifs et moins de 5% sous la forme active.

Posologies :

Chez l'adulte, quelque soit la forme galénique, la dose usuelle est de 3 grammes par jour en respectant une dose maximale de 4 grammes par jour en 4 prises espacées de 6 heures, à adapter à la physiopathologie du patient.

Chez l'enfant, on préconise une dose de 60mg/kg/jour répartie en 4 prises espacées de 6 heures.

Contre-indications :

Seules deux grandes contre-indications absolues sont à noter au niveau du paracétamol. On ne délivre pas de paracétamol chez un patient souffrant d'hypersensibilité au paracétamol, ainsi qu'en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère.

Effets Indésirables :

Suite à la prise de paracétamol, on peut retrouver des réactions allergiques cutanées, des érythèmes pigmentés fixes ou encore des thrombopénies allergiques. Plus grave, le paracétamol à dose supra-thérapeutique (supérieure à 4g/jour) peut être responsable d'hépatotoxicité notamment chez des sujets prédisposés comme les personnes dénutries, plus ou moins âgées, les patients alcooliques (en raison de leur stock de glutathion hépatique diminué) et enfin les personnes souffrant d'un déficit en glutathion synthétase notamment chez l'homozygote¹¹.

Les AINS :

Liste non exhaustive de spécialités renfermant des AINS :

AINS classiques :

Ibuprofène (ADVIL°...), kétoprofène (KETUM°...), diclofénac (VOLTARENE°...), naproxène (ALEVE°...), acide méfénamique (PONSTYL°), acéclofénac (CARTREX°), flurbiprofène (CEBUTID°...), acide niflumique (NIFLURIL°), indométacine (INDOCID°), meloxicam (MOBIC°), piroxicam (FELDENE°) ...

Les « coxib » :

Celécoxib (CELEBREX), etoricoxib (ARCOXIA) et parécoxib (DYNASTAT).

¹¹ Ces patients possèdent un gène avec deux allèles identiques donc le déficit enzymatique est obligatoire.

Les formes galéniques sont multiples (per os, sirop, injections, suppositoires...) mais dans la suite de l'analyse, on s'intéressera principalement à la voie orale qui est la voie d'administration la plus commune et qui doit être privilégié en première intention dans la prise en charge de la douleur.

Mécanisme d'action :

Lors d'une inflammation, les phospholipides membranaires sont utilisés pour la synthèse d'acide arachidonique sous le contrôle de phospholipases A2 (PLA2). Une fois synthétisé, l'acide arachidonique, sous l'action de la COX1 qui est une enzyme ubiquitaire et constitutive, se transforme en prostaglandines protectrices de la muqueuse duodénale et régulant la fonction rénale.

L'acide arachidonique peut également subir l'action de la COX2, qui est une enzyme inductible notamment lors d'une inflammation, pour se transformer en prostaglandines (PG) qui sont les médiateurs principaux de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre. Le rein est le seul organe dans lequel la COX2 est présente en permanence.

L'acide arachidonique n'agit pas uniquement dans le phénomène douloureux. Il intervient également dans le mécanisme d'homéostasie plaquettaire (synthèse de thromboxane TXA2¹² dégradé en TXB2¹³) et respiratoires (synthèse de leucotriène sous l'action de la lipo-oxygénase(LPO)).

Les AINS sont utilisés pour leur pouvoir inhibiteur de COX ce qui engendre entre autres une diminution de la production de prostaglandines inflammatoires.

Dans cette classe de médicaments, de nouvelles molécules ont récemment été découvertes, on les appelle les « coxib ». Ces molécules inhibent préférentiellement la COX2 par rapport à la COX1 ce qui leur confère une meilleure tolérance notamment au niveau digestif puisque la synthèse des prostaglandines protectrices de l'estomac est maintenue.

¹² TXA2 est la thromboxane dérivée de la prostaglandine H2 sous l'action de la thromboxane A synthétase

¹³ TXB2 représente le 11-déshydrothromboxane-B2, produit de dégradation du TXA2

Par ces mécanismes d'action, les AINS ont comme propriétés d'être anti-inflammatoires, antalgiques (inférieure aux opiacées non additifs), antipyrétiques et antiagrégants plaquettaires. [23]

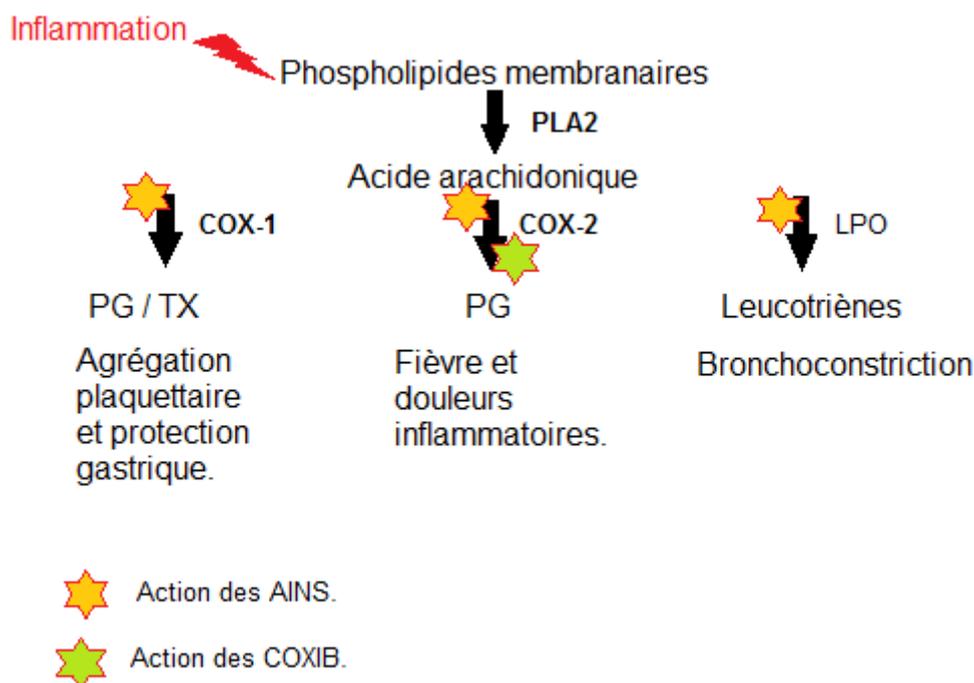


Schéma 12 : Mécanisme général de l'inflammation

Indications :

On les rencontre dans le traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles. Cependant, certains sont davantage utilisés dans les douleurs rhumatismales. On peut remarquer que l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des « coxib » est restreinte au traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde. Actuellement, cette famille d'AINS est sous étroite surveillance en raison de l'augmentation du risque cardio-vasculaire de plus en plus constaté. A titre exemple, on peut citer le retrait du marché du rofécoxib VIOXX° en 2004, quatre ans seulement après l'obtention de son AMM. La raison de ce retrait était une augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires en cas de traitement prolongé. [23]

Pharmacocinétique :

Après une absorption digestive élevée, en moyenne 95% de ces AINS se retrouvent liés aux protéines plasmatiques ce qui provoque un risque élevé d'interactions médicamenteuses.

Ces molécules subissent une métabolisation hépatique puis dans la plupart des cas une élimination urinaire en composés inactifs. Le temps de demi-vie des AINS est très variable, alors que pour les « coxib » on parle d'une demi-vie d'élimination comprise entre 12 et 17 heures, pour les AINS de la famille des « -oxicam » on peut rencontrer des demies-vies de 50 à 72 heures. [24]

Posologie :

Il n'y a pas de posologie type pour tous les AINS, ils possèdent tous un dosage et a fortiori une posologie spécifique. Cependant, les caractéristiques pharmacocinétiques de ces molécules autorisent la prescription de 2 à 3 prises par jour pour les formes orales simples et à 2 prises pour les formes à libération prolongée. Dans tous les cas, la prise de l'AINS doit se faire en simultané avec un repas dans le but de protéger la muqueuse gastrique au maximum.

Contre-indications :

La prescription d'AINS chez un patient hypersensible aux AINS ou souffrant d'ulcère gastroduodéal et/ou encore d'insuffisance hépatique ainsi que rénale sévère ne doit pas être acceptée par le pharmacien.

EI : [24]

Les effets indésirables peuvent être liés aux PG pouvant provoquer :

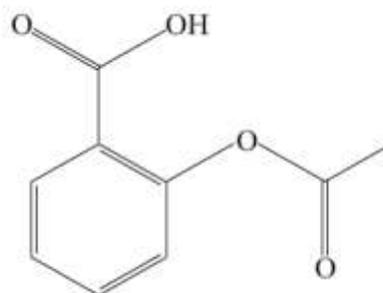
- une intolérance digestive avec des effets digestifs bénins comme des douleurs abdominales et des troubles du transit puis des ulcérations, des perforations ou des saignements gastriques car les PG représentent une protection vis-à-vis du mucus digestif. De plus, l'accumulation d'AINS, autrement dit d'acides, fragilisent les muqueuses. Ces effets sont doses-dépendants et favorisés par l'existence de lésions préalables ;

- des effets rénaux : ces effets sont plus rares que les effets digestifs, notamment sur des reins sains. Par contre, en cas d'atteinte rénale, la diminution de l'effet protecteur des PG peut entraîner une diminution du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale fonctionnelle ;

- une bronchoconstriction se manifestant par un asthme et un bronchospasme.

Enfin, les EI peuvent être indépendants des PG. Dans ce cas, ils sont rares mais sévères. On retrouve des réactions cutanées (rash, urticaire) ou des réactions hématologiques (thrombopénie, leucopénie, aplasie médullaire).

Aspirine :



Formule chimique :

Liste non exhaustive de spécialités à base d'aspirine :

Acide acétyl-salicylique ASPEGIC°, ASPIRINE°, CLARAGIN°, ASPRO°, CATALGINE°...

Cet acide acétyl-salicylique se retrouve commercialisé sous forme de comprimés, de comprimés à croquer, de comprimés effervescents ou de poudre.

Mécanisme d'action :

Commercialisé en France en 1908 par la société chimique des usines du Rhône, l'aspirine agit comme donneur de groupement acétyl en se transformant en acide salicylique. Le groupement acétyl se fixe sur le site actif de la cyclo-oxygénase 1 pour l'inhiber de manière spécifique et irréversible. A dose faible, l'aspirine inhibera préférentiellement la synthèse des thromboxanes A2 lui conférant ainsi des propriétés anti-agrégantes plaquettaires. A dose plus élevées (supérieure à 375 mg

par jour), on pourra observer une diminution des prostaglandines, des prostacyclines... offrant à l'aspirine une action analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire.

Indications :

En deuxième intention, elle peut être utilisée dans le traitement symptomatique des affections fébriles et ou douloureuses. L'aspirine a également une AMM dans le traitement des affections rhumatismales.

Pharmacocinétique :

Après une absorption per os, l'aspirine est résorbée digestivement de façon rapide et complète (elle agit 30 minutes après la prise et pendant 4 à 6 heures) et 80% de la dose ingérée se retrouve liée aux protéines plasmatiques. L'aspirine est ensuite métabolisée au niveau hépatique en composés inactifs pour enfin être éliminée lentement par voie urinaire. Cette élimination peut être augmentée par l'alcalinisation des urines.

Posologie :

Chez l'adulte la posologie usuelle est de 2 grammes par prise orale sans dépasser 6 grammes par jour heures en 3 à 4 prises orales. Chez les nourrissons, une dose maximale quotidienne de 80 mg par kg réparties en 4 prises espacées de 6 heures et chez les enfants de 30 mois à 15 ans, on augmentera la posologie à 100 mg par kg.

Contre-indications :

Les contre-indications de l'aspirine sont l'hypersensibilité aux salicylés, les antécédents d'asthme lié à la prise d'aspirine, les ulcères gastroduodénaux ou antécédents, les hémorragies ou situations de risque hémorragique et l'insuffisance hépatique ou cardiaque grave.

Effets indésirables :

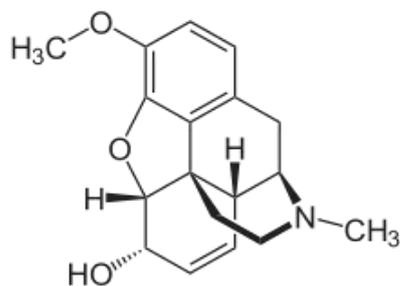
Le plus fréquemment on retrouvera :

- des réactions allergiques de type éruptions cutanées, bronchospasme ou choc anaphylactique. L'aspirine est déconseillée en cas de virose chez l'enfant de moins de 16 ans avec un risque élevé de syndrome de Reye ;
- des troubles digestifs avec des gastralgies, des ulcérations digestives, des hémorragies digestives pouvant entraîner dans les cas extrêmes une anémie ferriprive ;
- un risque de syndrome hémorragique qui se manifeste en cas de surdosage.

Palier 2 :

Les paliers 2 et 3 sont étroitement liés chimiquement. Le palier 2 renferme principalement des dérivés codéinés alors que le palier 3 se compose de dérivés morphiniques. Or, nous verrons ultérieurement que la codéine doit être transformée en dérivé morphinique au niveau hépatique. Ainsi, les propriétés générales de la codéine croisent celles de la morphine.

Dérivés codéinés :



Formule chimique de la codéine :

Découverte de la morphine et de la codéine :

La morphine et la codéine ont une molécule chimique de base en commun qui est l'opium. L'opium est un latex séché à l'air obtenu par incision des capsules non encore mûres du *Papaver Somniferum* (Papavéracées).

Les effets de ce dernier sont connus depuis plus de 5000 ans avant Jésus Christ. En effet, à l'époque, les Sumériens cultivaient déjà le pavot pour en extraire l'opium à des fins religieuses mais également à des fins médicales comme sédatif pour 'sécher' les larmes des enfants. Les graines de pavot étaient quant à elles utilisées comme aliments.

C'est ainsi que durant des siècles l'opium a été utilisé principalement comme antidouleur, que ce soit sous forme de pilule ou de liquide (teinture).

En 1817, un jeune pharmacien allemand Friedrich-Wilhem Serturner publie ses recherches sur l'extraction du principe actif de l'opium, il nomme ce principe actif 'morphine' en référence au dieu grec Morphée pour ses propriétés sédatives.

Dans l'opium on retrouvera d'autres alcaloïdes naturels tels que la codéine, la thébaine ou la noscapine qui ont des propriétés analgésiques plus ou moins importantes et de la papaïne aux propriétés principalement myorelaxantes.

Quelques années plus tard, à partir de la biotransformation de la morphine, on met en évidence la codéine.

Ce n'est qu'à partir de 1850 que l'usage de la morphine se démocratise notamment lors d'interventions chirurgicales qui étaient relativement nombreuses durant cette période de guerre.

En 1902, la morphine est décrite comme un dérivé phénanthrène possédant deux anneaux « plans » et deux anneaux aliphatiques lui donnant une structure en 'T'. Certaines substitutions sur des groupements hydroxylés ou azotés permettent de constituer des molécules analogues à la morphine. Les opioïdes peuvent donc être classés en fonction de leur structure chimique.

Cependant, pour un souci de compréhension par la suite de la description, on préférera utiliser la classification en fonction de leur action pharmacologique : agoniste pur, faible, partiel, mixte ou antagoniste. [25-27]

Liste non exhaustive de spécialités à base de codéine :

	Paracétamol	Codéine	Autre
DAFALGAN CODEINE°	500mg	30mg	
CODILIPRANE°	400 mg	20 mg	
KLIPAL 600/50°	600 mg	50 mg	
KLIPAL 300/25°	300 mg	25 mg	
LAMALINE° gélule	300 mg	10 mg d'opium	30 mg caféine
LAMALINE° suppositoire	500 mg	15 mg d'opium	50 mg caféine

Composition quantitative des spécialités à base de codéine d'après le Vidal 2013

Propriétés et mécanisme d'action :

Les récepteurs aux opiacées :

Après les découvertes chimiques des différents opioïdes, c'est en 1970 que l'on met en évidence les récepteurs complémentaires de ces substances.

Par définition, ces récepteurs ne sont pas activés au repos. Ils sont stimulés à un seuil élevé c'est-à-dire que ces récepteurs ont besoin d'une intensité de stimulation intense pour être activés. Cette stimulation produit une réelle lésion tissulaire. Ainsi, ces nocicepteurs augmentent leur réponse en fonction de l'intensité du stimulus.

D'un point de vue structural, ce sont des Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG). Il s'agit d'une superfamille de récepteurs qui est la cible d'environ 30% des médicaments actuellement sur la marché.

Le système des opioïdes endogènes est composé des récepteurs μ , des récepteurs Δ , des récepteurs κ et de peptides opioïdes endogènes produits naturellement par l'organisme tels que les enképhalines, les endorphines ou les dynorphines. Ce système contrôle la perception de la douleur et la réponse au stress et aux émotions. Il module également le système endocrinien et immunitaire mais aussi la physiologie de la peau. C'est en activant ces récepteurs que les opiacées exogènes de type codéine ou morphine produisent leur effet analgésique. [26, 28]

Pharmacodynamie :

Les dérivés morphiniques, autrement dit la codéine et la morphine sont pour la majorité des agonistes des récepteur μ au niveau de la M.E et des différents centres nerveux supra-médullaires. Cette fixation sur les récepteurs induit l'effet antalgique mais le couplage agoniste-récepteur entraîne également d'autres effets moins bénéfiques que l'on classe généralement dans les effets indésirables. On peut citer un effet sur la dynamique du transit gastro-intestinal provoquant une constipation, une action sur le centre du vomissement avec apparition de nausées, de vomissements, un effet dépresseur de la fonction respiratoire et enfin un effet sédatif. Les dérivés morphiniques sont également classés comme agonistes des R. ϵ responsables entre autres d'un effet psychodysleptiques avec un phénomène de pharmacodépendance. [29]

A ce niveau, il est important de signaler que la codéine a moins d'affinité pour les récepteurs μ que la morphine. Elle sera donc théoriquement responsable de moins d'effets indésirables.

Pharmacocinétique particulière de la codéine :

Absorption et distribution : [29]

La codéine est absorbée par voie orale avec un pic de concentration plasmatique atteint en une heure, contrairement à la voie rectale qui nécessite 1h30 à 2 heures. Le temps de demi-vie de la codéine dans l'organisme est de 3 heures. Elle est faiblement liée aux protéines plasmatiques et elle est largement distribuée dans les tissus.

Métabolisation : [29]

La métabolisation de la codéine se fait principalement au niveau hépatique bien qu'elle existe aussi au niveau d'autres tissus comme le système nerveux central.

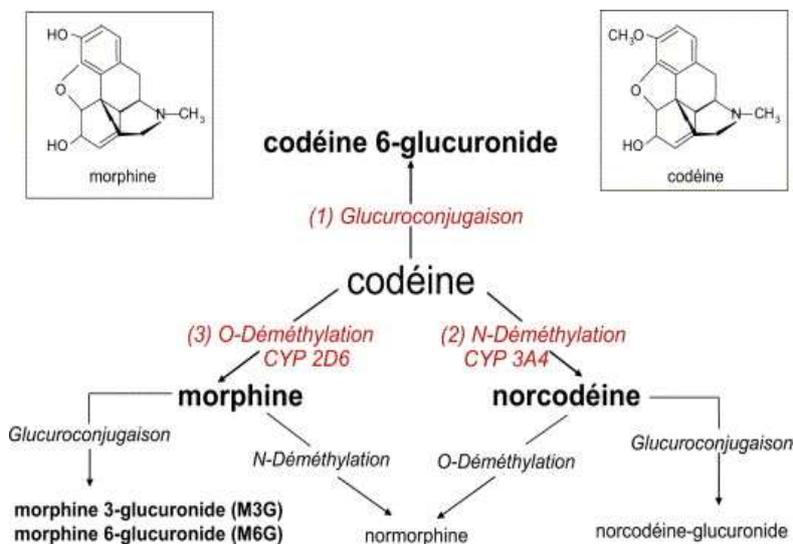


Schéma 13 : Voies de métabolisation de la codéine

Trois voies de métabolisation s'offrent à la codéine, elle peut être transformée en :

- codéine 6-glucuronide par une glucurono-conjugaison en position 6 (60% de la dose absorbée) ;
- norcodéine par N-déméthylation par le cytochrome P450 3A4 (20% de la dose absorbée) ;
- morphine par une O-déméthylation par le cytochrome P450 2D6 (environ 10% de la dose absorbée). Elle sera ensuite métabolisée en morphine-3-glucuronide (M3G) et en morphine 6-glucuronide (M6G).

Il existe des facteurs influençant la métabolisation de la codéine :

- les facteurs génétiques :

- la voie du cytochrome P450 2D6 : [19, 30]

La biotransformation en morphine pose des problèmes chez certains patients. En effet, nous ne sommes pas tous égaux au niveau de la métabolisation hépatique, on parle de polymorphisme génétique. Il existe de 'bons métaboliseurs', des 'métaboliseurs lents' ou des 'métaboliseurs rapides'. Un 'bon métaboliseur' métabolise 10% de la dose de codéine administrée alors qu'un métaboliseur lent en

métabolise moins. Un métaboliseur rapide voire ultra rapide peut se retrouver rapidement avec une importante quantité de codéine métabolisée puis de morphine synthétisée ce qui augmente le risque de dépression respiratoire à posologie standardisée. Plusieurs cas de dépressions respiratoires sévères parfois mortelles ont été recensés chez des enfants ; c'est pourquoi en date du 10 octobre 2012 l'agence Européenne du médicament a décidé de réévaluer la balance bénéfique/risque des médicaments contenant de la codéine utilisés pour soulager la douleur postopératoire en pédiatrie.

Les phénotypes métaboliques varient selon l'origine ethnique des individus. Les 'métaboliseurs lents' sont retrouvés surtout chez les africains ou afroaméricains, tandis que les 'métaboliseurs rapides' sont principalement retrouvés dans la population du bassin méditerranéen ou en Ethiopie.

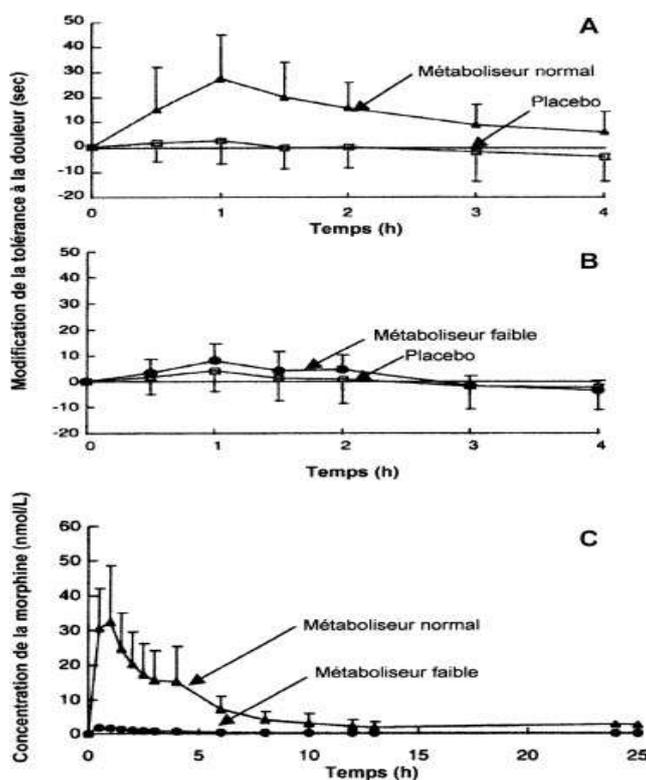


Schéma 14 : Relation entre le phénotype et l'effet analgésique de 170 mg de phosphate de codéine orale chez des sujets 'métaboliseurs normaux' (A) et chez des sujets 'métaboliseurs lents' (B). Concentration plasmatique de morphine chez un 'métaboliseur normal' et 'lent' (C). [31]

- la voie du cytochrome P450 3A4 :

La formation de la norcodéine utilise la voie du cytochrome P450 3A4. Or, cette voie peut être stimulée ou inhibée par certains médicaments. Les inhibiteurs les plus fréquents du cytochrome 3A4 sont l'acide valproïque DEPAKINE°, l'amiodarone CORDARONE°, la fluoxétine PROZAC°, les macrolides, les antifongiques azolés ou encore le jus de pamplemousse. Ces molécules peuvent entraîner une accumulation de la codéine et potentialiser ainsi ses effets indésirables. L'induction de la voie de métabolisation conduira quant à elle à une inefficacité du traitement car la codéine sera plus rapidement éliminée. Les inducteurs enzymatiques les plus rencontrés sont la carbamazépine TEGRETOL°, le phénobarbital GARDENAL°, la rifampicine RIFADINE°, le millepertuis ou encore l'alcool.

- les facteurs extérieurs :

Les facteurs de l'environnement (alimentation, climat social...) mais également l'état de santé du patient peuvent modifier la métabolisation de la codéine.

Elimination: [22]

L'ensemble des métabolites de la codéine est éliminé dans les urines. A noter que la morphine est éliminée plus lentement que la codéine et ses dérivés. En ce qui concerne la codéine, on retrouve 80% de la dose administrée dans les urines en 24 heures.

Posologie :

La posologie usuelle recommandée de la codéine est de 3 mg/kg/jour répartis en 4 à 6 prises. En cas d'insuffisance rénale, il y a un risque d'accumulation du paracétamol et de la codéine. Ainsi, le délai entre deux prises doit être augmenté à 8 heures, une réduction de la dose peut être envisagée ainsi qu'une surveillance clinique plus rapprochée dans le temps.

En pratique, on utilise les associations codéine-paracétamol aux posologies suivantes. Chez l'adulte, la posologie est limitée à 1 ou 2 comprimé(s) par prise, 3 à 4 fois par jour avec un maximum de 8 comprimés par jour.

A noter que la posologie maximale de la spécialité KLIPAL°600 est quant à elle limitée à 6 comprimés par jour.

Pour les enfants, il existe une forme sirop sous le nom de CODENFAN° que l'on administre à la posologie de 0.5 à 1mg/kg en 3 ou 4 prises toutes les 6 à 8 heures, voire toutes les 4 heures en cas de douleurs extrêmement sévères. La pipette de cette spécialité pédiatrique nécessite une précaution d'emploi pour éviter les risques de surdosage. Cette pipette est graduée en milligrammes et non en kilo de poids de l'enfant.

Effets indésirables :

Chez les patients traités par la codéine, on peut retrouver certains effets indésirables plus ou moins fréquents comme une constipation accompagnée ou non de nausées ou de vomissements. D'autres patients peuvent se plaindre de sédation, d'hallucinations, de confusion ou encore de prurit.

Enfin, la codéine peut être responsable de dépendance et de phénomène de sevrage surtout avec un arrêt brutal du traitement.

La fréquence de ces effets est patient-dépendante. Comme nous l'avons vu précédemment, les effets indésirables sont potentialisés chez un patient qui métabolise lentement ou lorsque la métabolisation est inhibée par des médicaments.

Interactions médicamenteuses liées à la codéine:

Associations déconseillées :

On évite l'association de médicament contenant de la codéine avec des agoniste-antagoniste morphiniques tels que la buprénorphine ou la nalbuphine car on constatera une compétition pour les récepteurs aux opioïdes avec un risque de diminution de l'effet antalgique et un risque d'apparition du syndrome de sevrage.

On expliquera au patient que l'alcool, aussi bien la boisson que l'alcool présent dans les médicaments comme les sirops, peut augmenter le risque de sédation avec un traitement à base de codéine.

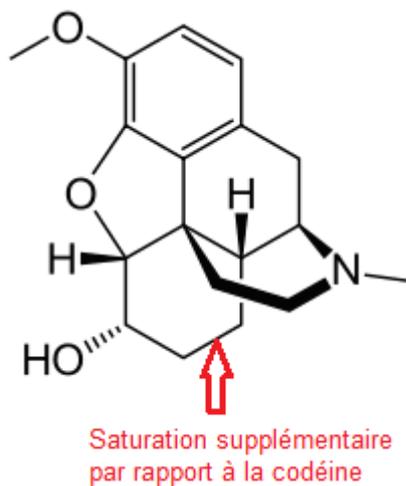
Enfin, l'association de codéine avec un antagoniste morphinique comme la naltrexone peut entraîner une diminution de l'effet antalgique et un risque d'augmentation des doses de codéine.

Précautions d'emploi :

Un risque de surdosage se manifestant par une dépression respiratoire parfois mortelle peut se rencontrer lors de l'association de médicament à effet morphinique (alfentanyl, morphine, tramadol...), ou avec des antitussifs 'morphine-like' (dextrométhorphan) ou avec des benzodiazépines ou encore des barbituriques.

Pour finir, un risque de sédation est accru lors de l'association de codéine avec des antihistaminiques H1, des anxiolytiques, des benzodiazépines, des neuroleptiques ou encore des dérivés morphiniques.

Dihydrocodéine DICODIN° LP :



Formule chimique :

Chimiquement, la dihydrocodéine diffère de la codéine par une saturation supplémentaire au niveau de la liaison 7-8. La dihydrocodéine est utilisée chez l'adulte pour sa libération prolongée, la posologie maximale du DICODIN LP 60mg est de 1 comprimé toutes les 12 heures.

Le pic plasmatique est obtenu en 1h30 à 2h00 après la prise orale de dihydrocodéine. Tout comme la codéine, elle connaît un effet de premier passage hépatique ainsi qu'une métabolisation avec un temps de demi-vie de 4 heures.

En ce qui concerne les effets indésirables et les interactions médicamenteuses, ce sont les mêmes précautions que pour la codéine. [22]

Tramadol

Liste non exhaustive de spécialités à base de tramadol :

TOPALGIC°, ZAMUDOL°, BIODALGIC°... .

Le tramadol existe en différents dosages 50mg, 100mg, 150mg, 200mg et en différentes formes galéniques que sont les gélules, les comprimés pelliculés, les comprimés effervescents, les comprimés à libération prolongée ou encore solution buvable.

Mécanisme d'action :

Le tramadol est utilisé comme agoniste non sélectif des récepteurs morphiniques μ , κ et Δ avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . A la différence de la codéine, le tramadol est également responsable d'une libération de noradrénaline et de sérotonine contrant ainsi la réponse à un stimulus ascendant nociceptif douloureux. Par cette action, le tramadol renforce l'action des voies inhibitrices descendantes de la douleur et diminue ainsi la perception de la douleur.

En réalité, le tramadol se présente sous la forme d'un mélange racémique d'énantiomères T+ et T-. L'énantiomère T+ est responsable de l'activité opioïde et de l'inhibition de la recapture de la sérotonine alors que l'énantiomère T- est responsable de la libération de la noradrénaline.

Enfin, comme pour les autres molécules de cette classe le tramadol peut avoir des propriétés antitussives.

Indications :

Le tramadol est utilisé dans le cadre de l'AMM dans le traitement des douleurs modérées à sévères à partir de 3 ans.

Pharmacocinétique :

Absorption et distribution :

La biodisponibilité du tramadol est de 70%, il a une forte affinité tissulaire comme en témoigne sa faible liaison aux protéines plasmatiques qui est de l'ordre de 20%. Le temps de demi-vie est de 6 heures mais celui-ci peut être multiplié par 1.4 et atteindre plus de 8 heures chez les personnes âgées de plus de 75 ans, tout comme chez les insuffisants rénaux ou hépatiques qui peuvent voir leur temps de demi-vie multiplié par 2 ou 3.

En théorie, l'effet antalgique est retrouvé au bout de 25 à 30 minutes après la prise et perdure 6 heures, hormis pour les formes à libération prolongée où l'analgésie persiste 12 heures.

Métabolisation :

Le tramadol est métabolisé au niveau hépatique. Il va subir dans un premier temps une N et une O déméthylation, on obtiendra le N-desméthyltramadol et le O-desméthyltramadol qui pourront ou non se conjuguer à l'acide glucuronique. Au final, il existe 11 métabolites du tramadol mais seul le N-desméthyltramadol a une activité biologique. Cette molécule est responsable en grande partie de l'activité opioïde du tramadol, il est dépourvu d'activité sur les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques.

Élimination :

L'élimination du tramadol est rénale, sur 24 heures plus de 90% de la dose administrée est retrouvée dans les urines des patients.

Posologie :

Elle est à adapter en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité individuelle. On respectera toujours le principe suivant : la dose antalgique efficace la plus faible doit être choisie.

Pour les adultes, la dose initiale est de 50 à 100 mg le matin et le soir. La galénique est adaptée au type de douleur. Pour une douleur aiguë, on préférera une forme classique alors qu'une douleur chronique sera davantage contrôlée avec une forme à libération prolongée. Pour les formes à libération prolongée, il est conseillé de renouveler les prises toutes les 12 heures alors que pour les formes classiques il est préconisé de les espacer de 4 à 6 heures. Dans les deux cas, on ne dépassera jamais 400mg/jour.

La forme LP est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans et est déconseillée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Chez ces derniers, il est même recommandé d'allonger l'intervalle entre chaque prise, pour les formes classiques, il doit être au minimum multiplié par deux c'est-à-dire environ une prise toutes les huit heures.

Pour les enfants de plus de trois ans, il existe une forme de gouttes buvables dont la posologie est de 1 à 2 mg/kg/prise, 3 à 4 fois/jour tout en respectant une posologie maximale de 8mg/kg/jour.

Contre-indications :

On ne peut pas délivrer de tramadol en cas d'hypersensibilité connue au tramadol ou aux opiacées et en cas d'insuffisance respiratoire ou hépatique sévère.

Effets indésirables :

Les principaux effets secondaires rencontrés sont dus à l'agonisation des récepteurs aux opioïdes. En effet, un patient sous tramadol pourra ressentir des nausées, des vomissements, des vertiges, une hypersudation, une sensation de malaise, une sécheresse buccale ou encore une constipation notamment si le traitement est prolongé.

Interactions médicamenteuses :

Contre-indication :

Pour cause de risque de syndrome sérotoninergique se manifestant par une diarrhée accompagnée de tachycardies, de sueurs, de tremblements, d'une confusion voire

d'un coma, le tramadol est contre-indiqué avec tous les inhibiteurs de la monoamine oxydase qu'ils soient sélectifs ou non.

Associations déconseillées :

Comme pour la codéine, on évitera de délivrer le tramadol avec des agonistes-antagonistes morphiniques ou encore des antagonistes morphiniques. De même, on déconseillera fortement la consommation d'alcool simultanément à la prise de tramadol.

Précautions d'emploi :

Un risque de surdosage et donc de dépression respiratoire est à prendre en compte lors de l'association du tramadol avec des antitussifs morphiniques, des benzodiazépines et des barbituriques.

Enfin, un risque de syndrome sérotoninergique est à prévoir lors de la délivrance concomitante de tramadol avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine comme la paroxétine, la fluoxétine ou encore la sertraline.

Associations tramadol+paracétamol :

Le tramadol dosé à 37.5 mg est associé à 325 mg de paracétamol sous le nom commercial de ZALDIAR°, IXPRIM° et ses génériques.

Certaines combinaisons ont pour objectif de réduire les doses du dérivés aux opiacées (ici le tramadol) afin d'en améliorer la tolérance mais aussi de renforcer l'efficacité antalgique en ajoutant un antalgique non morphinique. Ces combinaisons de tramadol avec le paracétamol sont disponibles sous la forme de comprimés secs ou effervescents. Leur délai d'action est d'environ 30 minutes. Elles sont indiquées dans les douleurs modérées à intenses, ainsi que dans les douleurs neuropathiques. Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, la posologie est de 1 à 2 comprimé(s), 3 à 4 fois par jour avec un maximum de 8 comprimés par 24 heures.

Opium + caféine + paracétamol LAMALINE° :

Cet antalgique existe aussi bien en gélule qu'en suppositoire. La forme gélule est composée de 300 mg de paracétamol, de 30 mg de caféine (co-antalgique) et de 10 mg de poudre d'opium. Le suppositoire contient 500 mg de paracétamol, 15 mg d'opium et 50 mg de caféine. A noter que 10 mg d'opium équivalent à 1 mg de morphine. Le classement de cette association dans le palier 2 de l'OMS est toujours discuté. Aujourd'hui la LAMALINE° est principalement réservée aux douleurs postopératoires.

Palier 3 :

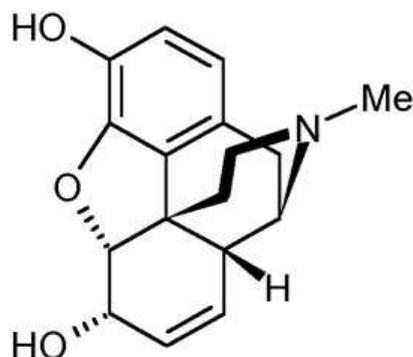
Le palier 3 de l'OMS regroupe des spécialités médicamenteuses à base de morphine et de fentanyl. Elles existent sous différents dosages et formes galéniques.

Les antalgiques opioïdes à base de morphine :

La morphine est le produit de référence des opioïdes forts. On la retrouve dans les spécialités pharmaceutiques suivantes : MOSCONTIN°, SKENAN° LP, ACTISKENAN° et SEVREDOL°.

Découverte de la morphine :

Comme vu précédemment dans la description de la codéine, la morphine a été extraite de l'opium en 1817 par le pharmacien allemand Friedrich-Wilhelm Sertuner.



Formule chimique de la morphine :

Liste non exhaustive des spécialités pharmaceutiques à base de dérivés morphiniques :

La morphine existe sous différentes formes galéniques. On la retrouve sous forme injectable et sous forme orale à libération immédiate (LI) ou prolongée (LP).

La libération prolongée dans le temps peut être obtenue :

- en incorporant le principe actif (PA) dans une matrice à partir de laquelle il diffusera lentement ;
- en englobant le PA d'un film plus ou moins perméable à base de macromolécules insolubles ;
- en incorporant des particules du PA séparément dans un même comprimé. [32]

On verra par la suite que cette galénique particulière nécessite des précautions d'utilisation particulières.

Spécialités	Dosages	Principe actif
SKENAN° LP	10, 30, 60, 100, 200 mg	Sulfate de morphine
ACTISKENAN°	5, 10, 20,30 mg	Sulfate de morphine
MOSCONTIN° LP	10, 20, 30, 60, 100, 200 mg	Sulfate de morphine
MORPHINE° injectable	0.1, 1, 10, 20,40 mg	Chlorydrate de morphine

Liste non exhaustive de spécialités pharmaceutiques à base de morphine [24]

Mécanisme d'action :

Les dérivés morphiniques sont utilisés pour leurs propriétés agonistes des récepteurs aux opioïdes notamment des récepteurs μ . On peut souligner que les dérivés morphiniques ont une plus grande affinité que les dérivés codéinés pour les récepteurs μ .

Indications :

Les dérivés morphiniques sont utilisés dans les douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier les douleurs d'origine cancéreuses.

Cependant, les formes à LI sont davantage réservées aux situations d'urgence, à l'équilibration rapide des douleurs très intenses ou encore lors de douleurs instables.
[24]

Pharmacocinétique de la morphine : [24]

La pharmacocinétique diffère légèrement entre les formes à LI et à LP.

Absorption et distribution :

En ce qui concerne la morphine injectable, la résorption sanguine est plus rapide par voie veineuse que par voie intra-thécale¹⁴.

Pour les formes per os, l'effet du premier passage hépatique est estimé à 50%.

Enfin, pour la forme à libération prolongée, il est important de préciser que les concentrations sériques maximales sont obtenues en 2 à 4 heures après l'absorption.

Quelque soit le mode d'administration, la fixation de la morphine aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 30%.

Le délai d'action de ces dérivés morphiniques est d'environ une demi-heure pour une durée d'action de 4 heures pour les formes à LI et de 12 heures pour les formes à LP d'où une administration biquotidienne de cette dernière forme galénique.

Métabolisation :

Comme nous avons pu le détailler précédemment la métabolisation est hépatique. La morphine subit une glucuro-conjugaison entraînant la formation de 6-glucuronide-morphine, ce métabolite est 50 fois plus actif que sa molécule mère, la morphine. On constate aussi la formation de normorphine, un autre métabolite tout aussi actif que la morphine.

Élimination :

Le temps de demi-vie de la morphine dans l'organisme a été estimé entre 2 à 6 heures. L'élimination des dérivés glucorono-conjugés se fait essentiellement par la

¹⁴ Intrarachidienne ou spinale via le liquide céphalo-rachidien (LCR)

voie urinaire via la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire. Dix pour cents de la dose absorbée peuvent toutefois être éliminés par la voie fécale.

Posologie :

Per os	Sous cutanée	Intraveineuse	Péridurale	Intra-thécale
1 mg	½ à 1/3 mg	½ à 1/3 mg	1/10 à 1/20 mg	1/50 à 1/200 mg

Ordre d'équivalence des doses selon la voie d'administration d'après le Vidal 2013

En d'autres termes, 1mg de morphine PO équivaut à environ 0,5 mg de morphine SC.

L'administration simultanée de morphine par deux voies différentes est à éviter du fait d'un risque de surdosage en raison des différences de cinétique existantes entre les différentes voies d'administration.

Posologies pour la morphine injectable :

A l'instauration d'un traitement de morphine par voie injectable, le patient doit être surveillé de manière rapprochée de façon à évaluer la dose nécessaire de morphine pour contrôler la douleur. Si cette dernière n'est pas contrôlée, on augmente la posologie de morphine de 30 à 50 %. Dans ce processus d'ajustement des doses, il n'y a pas de limites supérieures tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

Posologie pour les formes per os :

Elles sont réservées à l'adulte et à l'enfant de plus de six mois. En instauration de traitement chez l'adulte, il est préconisé d'utiliser 10 mg de morphine toutes les 4 heures soit 6 prises par jour soit 60 mg par jour. Pour les nouveaux nés et enfants, on utilisera une posologie de 1mg/kg/jour répartie en 6 prises.

Pour les patients âgés ou souffrants d'insuffisance rénale, cette posologie initiale doit être réduite de moitié et/ou l'espace entre deux prises doit être augmenté à 6 à 8 heures.

La posologie est identique pour la forme à LP mais la dose journalière de morphine délivrée au patient doit être répartie en deux prises le plus souvent équivalentes à 12 heures d'intervalle.

L'adaptation de posologie est différente lorsque l'on utilise une forme à LI ou une forme à LP.

Si la douleur n'est pas contrôlée avec la forme à LI, on augmente de 25 à 50% la dose selon l'âge et l'état physiologique du patient. On peut parfois ajouter des inter-doses tout en surveillant qu'il n'y ait pas 4 prises successives d'inter-doses en moins de 4 heures. Dans ce cas, c'est la posologie totale journalière qu'il faut augmenter.

Si la douleur n'est pas contrôlée avec la forme à LP. On augmente de 50% la dose, on peut associer dans ce cas la forme à LI à la forme à LP pour avoir une analgésie plus rapide et plus sûre. Dans ce cas, on considère que chaque inter-dose doit correspondre à environ 10 % de la dose journalière de morphine LP.

A titre d'exemple, si le patient est traité par SKENAN[®] LP 100mg matin et soir et si l'effet analgésique est insuffisant, on peut augmenter sa posologie en ajoutant à son traitement des inter-doses de 20 mg de morphine 3 à 4 fois par jour. Si le patient utilise plus de 4 inter-doses par jour, ces inter-doses doivent être intégrées dans la posologie journalière de morphine (augmentation de la forme LP entre autre).

Pour les enfants de moins de six ans et les patients souffrant de troubles de déglutition, les gélules de morphine à LI et à LP sont ouvrables et diluables dans une alimentation semi-solide comme une purée, une confiture ou encore un yaourt. Un passage dans une sonde est possible à condition de vérifier le diamètre de la sonde et de faire un rinçage avec 10 à 50 mL d'eau après chaque sondage. [24]

Contre indications :

Contre-indications communes à toutes les voies d'administration et galéniques :

Les dérivés morphiniques ne doivent pas être utilisés en cas d'hypersensibilité connue à la morphine, chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire décompensée en l'absence de ventilation artificielle, chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère associée à une encéphalopathie et enfin chez les patients souffrant d'épilepsie non contrôlée. En traitement aigu la morphine ne doit

pas être prescrite chez les patients ayant un traumatisme crânien ou une hypertension intracrânienne non contrôlée par une ventilation artificielle.

Contre-indications de la voie per os :

Les gélules à base de morphine ne peuvent pas être utilisées chez l'enfant de moins de 6 mois.

Contre-indications de la voie intra-thécale :

On n'utilisera pas cette voie d'administration en cas de troubles de l'hémostase au moment de l'acte, en cas d'hypertension intracrânienne évolutive ou encore lors d'infections locales cutanées, régionales ou générales en évolution.

Effets indésirables :

Les effets secondaires sont fréquents surtout lors de l'initiation de traitement. On peut observer transitoirement une somnolence, une confusion, des nausées ou des vomissements, on peut également voir apparaître une constipation qui peut persister quelques jours même après l'arrêt du traitement. Cette constipation est généralement prévenue par la co-prescription de laxatifs osmotiques.

D'autres effets indésirables ont été recensés lors de l'utilisation de la morphine comme la sédation, l'excitation, des cauchemars, des hallucinations, une dépression respiratoire, une augmentation de la pression intra-crânienne, une rétention urinaire, un prurit et des rougeurs.

Un syndrome de sevrage peut se manifester à l'arrêt brutal de traitement. Il se manifeste par des signes spécifiques que sont des bâillements, une anxiété, une irritabilité, une insomnie, des frissons, une mydriase, des bouffées de chaleur, une sudation, des larmoiements, une rhinorrhée, des nausées, des vomissements, une anorexie, des crampes abdominales et des myalgies. [24]

Interactions médicamenteuses avec la morphine :

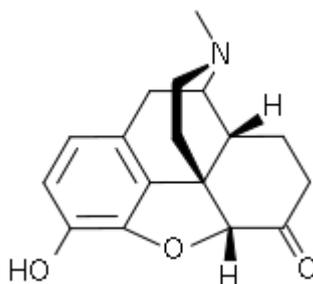
Les interactions médicamenteuses sont identiques aux dérivés codéinés. Une précaution d'emploi supplémentaire peut être signalée avec la rifampicine. Cet inducteur enzymatique peut diminuer les concentrations plasmatiques et l'efficacité

de la morphine et de son métabolite actif. Une surveillance clinique et une adaptation posologique seront à faire lors de cette association et quelques temps après l'arrêt de la rifampicine.

A ce niveau, il est important de signaler que l'intoxication à la morphine existe. Les signes de surdosage à reconnaître sont une somnolence (signe évocateur de dépression respiratoire), un myosis, une hypotension, une hypothermie ou un coma. Le traitement consiste en une stimulation et une ventilation assistée en service de réanimation cardio-respiratoire accompagnée de l'administration de l'antidote médicamenteux : la naloxone. [24]

Hydromorphone SOPHIDONE° LP

Le chlorhydrate d'hydromorphone est disponible sous la forme de gélules à LP à différents dosage : 4, 8, 16 ou 24 mg.



Formule hydromorphone :

Mécanisme d'action :

Le chlorhydrate d'hydromorphone est utilisé pour ses propriétés d'agoniste opioïde spécifiques des récepteurs μ .

Indications :

L'hydromorphone est utilisée dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts.

On parle d' 'intolérance' quand le patient développe des effets secondaires majeurs et non contrôlables.

On parle de 'résistance' quand on constate une inefficacité antalgique malgré l'augmentation adaptée des doses et de l'absence d'effets secondaires. [33]

Pour résumer, en théorie, l'hydromorphone n'est jamais donnée en initiation de traitement mais généralement prescrite après un traitement par morphine per os à 60mg par jour.

Pharmacocinétique : [34]

Absorption et distribution:

La biodisponibilité orale de l'hydromorphone est de 36 % avec une élimination pré-systémique. C'est une forme à LP, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 heures et l'effet thérapeutique perdure pendant 12 heures. Le temps de demi-vie est de l'ordre de 2 à 4 heures pour un sujet ne souffrant d'aucune insuffisance.

Métabolisation :

La métabolisation est hépatique, l'hydromorphone sera transformée principalement en dérivés conjugués et en plus faible quantité elle donnera de l'hydromorphone inchangée, de la dihydroisomorphine et de la dihydromorphine.

Une étude de 2006 [33] a montré que l'administration de morphine à dose élevée pouvait se métaboliser en hydromorphone.

Élimination :

L'élimination des métabolites est urinaire.

Posologie :

Pour les enfants de 7 à 15 ans aucune étude n'a été réalisée. C'est pourquoi on utilisera l'hydromorphone seulement si aucune autre thérapeutique ne convient au soulagement de la douleur.

En ce qui concerne les adultes, en fonction du traitement morphinique préalable on adaptera la posologie d'hydromorphone tout en sachant qu'une dose de 4 mg de chlorhydrate de morphine correspond à une dose de 30 mg de sulfate de morphine per os.

En cas de problèmes de déglutition, le contenu des gélules de SOPHIDONE° peut être dispersé dans une alimentation semi-liquide.

Morphine LP	Hydromorphone LP
30 mg deux fois par jour	4 mg deux fois par jour
60 mg deux fois par jour	8 mg deux fois par jour
120 mg deux fois par jour	16 mg deux fois par jour
180 mg deux fois par jour	24 mg deux fois par jour

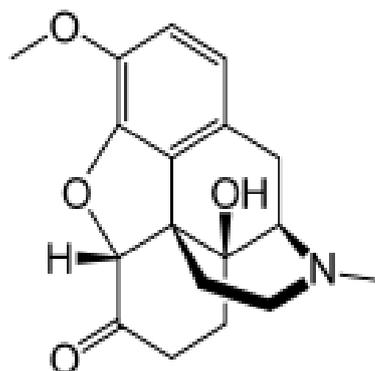
Tableau de correspondance en cas de « switch » morphine LP par hydromorphone LP d'après European Association Palliative Care

Contre-indications :

On ne délivrera pas d'hydroxymorphone dans le traitement de douleurs aiguës en cas d'insuffisance respiratoire décompensée, chez un enfant de moins de sept ans, en cas d'insuffisance hépatique sévère ou encore en cas d'épilepsie non contrôlée.

Oxycodone OXYCONTIN°, OXYNORM°

L'oxycodone peut se rencontrer sous la forme à LI en gélules ou en comprimés orodispersibles ou sous la forme de comprimés à LP. Cette molécule existe en différents dosages, la forme LP (OXYCONTIN° LP) existe en 5, 10, 15, 20, 40 et 60 mg en ville et 80 mg à l'hôpital. La forme gélule (OXYNORM°) et en comprimés sublinguaux (OXYNORMORO°) sont commercialisés en 5, 10 et 20 mg. En milieu hospitalier, l'oxycodone est également disponible sous forme injectable ou solution buvable.



Formule de l'oxycodone :

Mécanisme d'action :

L'oxycodone est utilisée comme agoniste pur des récepteurs aux opioïdes. Elle a une action principalement analgésique, anxiolytique, antitussive et sédatrice.

Indications :

L'oxycodone est indiquée dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement soulagées que par des analgésiques opioïdes forts en particulier des douleurs d'origine cancéreuse.

L'oxycodone peut être prescrite en initiation de traitement ou lors d'une rotation d'opioïdes en cas d'insuffisance de résultats avec un autre dérivé opioïde.

Pharmacocinétique :

Absorption :

La biodisponibilité par la voie orale est en générale voisine de 60% mais peut atteindre jusqu'à 87% chez certains patients.

La molécule subit un faible passage hépatique. L'état d'équilibre thérapeutique est atteint en 24 heures avec un temps de demi-vie d'environ 4 heures et 30 minutes.

Les comprimés à LP se libèrent en deux temps dans l'organisme, une phase rapide lui conférant un effet antalgique en 1 à 1 heure et 30 minutes puis une deuxième phase permettant un effet antalgique persistant pendant 12 heures.

Les comprimés à LI ont quant à eux un délai d'action de 15 à 30 minutes pour une durée de soulagement d'environ 4 heures.

Distribution/Métabolisation :

La métabolisation hépatique donne trois métabolites : l'oxycodone sous forme inchangée, la noroxycodone et l'oxymorphone. Cette dernière a un effet antalgique mais elle est ici obtenue en quantité trop faible pour soulager le patient de la douleur.

Elimination :

L'élimination des métabolites est urinaire.

Posologie :

En initiation de traitement, l'oxycodone s'administre à une posologie de 10 mg toutes les 12 heures. Pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée, d'insuffisance rénale ou encore chez les personnes âgées ou dénutries, on commencera la prescription à des doses de 5 mg par prise toutes les 12 heures.

Pour les patients non naïfs aux opioïdes, on instaurera l'oxycodone en se référant à la dose quotidienne de morphine prise antérieurement. Généralement, on utilise l'équivalence suivante : 10mg d'oxycodone PO équivaut à 20 mg de morphine PO. En d'autres termes, la dose d'oxycodone utilisée doit être d'environ la moitié de la dose de morphine administrée ultérieurement.

On peut se rapporter au tableau suivant pour un « switch » entre la morphine et l'oxycodone :

Morphine LP	Oxycodone LP
10 mg 2 fois par jour	5 mg 2 fois par jour
20 mg 2 fois par jour	10 mg 2 fois par jour
40 mg 2 fois par jour	20 mg 2 fois par jour
80 mg 2 fois par jour	40 mg 2 fois par jour
160 mg 2 fois par jour	80 mg 2 fois par jour

Equivalent de posologie entre la morphine à LP et l'oxycodone à LP [24]

Si la douleur n'est pas soulagée, il faut augmenter les doses de 25 à 50% en conservant un intervalle de 12 heures entre les prises. Il n'existe pas de limites de doses maximales tant que les effets indésirables sont contrôlés. La posologie quotidienne totale doit être répartie en deux prises, le plus souvent équivalentes et avec 12 heures d'intervalle entre chaque prise.

Toutefois, si le patient utilise plus de quatre doses intermédiaires d'OXYNORM° (hormis pour les douleurs prévisibles de soin) cela montre que le traitement de fond est insuffisant et que l'on doit alors augmenter la dose d'oxycodone à forme à LP.

Les comprimés à LP et les gélules doivent être avalés entiers sans être écrasés, cassés ni mâchés. Les comprimés oro-dispersibles doivent être placés sous la langue pour une dissolution optimale de la molécule.

Contre-indications :

L'oxycodone ne sera pas administrée avant l'âge de 18 ans, en cas d'hypersensibilité connue à l'oxycodone, en cas d'insuffisance respiratoire décompensée ou d'insuffisance hépatique sévère. L'oxycodone est également contre-indiquée chez les patients souffrant d'iléus paralytique ou de cœur pulmonaire¹⁵ chronique.

Effets indésirables :

Ces effets secondaires sont comparables aux dérivés morphiniques. On peut cependant signaler une meilleure tolérance neuropsychique, moins de confusions, d'hallucinations et de prurit chez les patients traités par oxycodone par rapport à ceux traités par de la morphine. [35]

Les antalgiques opioïdes à base de fentanyl : DUROGESIC°

En thérapeutique, le fentanyl est commercialisé à la fois sous la forme de patch (DUROGESIC° et ses génériques) mais également dans certains dispositifs transdermiques (ACTIQ° pour n'en citer qu'un seul) utilisés dans les accès douloureux paroxystiques. Dans ce chapitre, on ne s'intéressera qu'à la forme patch du fentanyl.

Le DUROGESIC° existe sous différents dosages : 12, 25, 50, 75 et 100 µg par heure. La taille du patch, sous entendu le dosage du patch, influe sur les concentrations sériques libérées lors de l'administration.

¹⁵ Hypertrophie du cœur avec dilatation du ventricule droit cardiaque

L'histoire et la structure du fentanyl sera décrite dans la suite de l'exposé lors de la présentation des accès douloureux paroxystiques.

Indications :

Chez l'adulte, il est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.

Chez l'enfant de 2 à 16 ans, il est indiqué dans le traitement au long cours de douleurs chroniques sévères à condition que le patient ait déjà reçu une dose d'au moins 30 mg de morphine PO.

Pharmacocinétique :

Absorption :

Après l'application cutanée du patch, le fentanyl est absorbé de façon continue sur une période de 72 heures. La concentration optimale est atteinte au bout de 24 heures de pose, il faut donc insister sur l'observance du traitement. Le patient continue généralement son traitement opioïde antérieur pendant la première journée de l'instauration du fentanyl. Grâce à la matrice de polymères et à la diffusion du fentanyl à travers les couches de la peau, la vitesse de libération de l'antalgique reste relativement constante sur ces 72 heures. Douze à vingt quatre heures après la pose du patch les concentrations sériques sont atteintes (0,3 à 1.5 ng/mL pour avoir un effet analgésique). A noter que ces concentrations et l'effet thérapeutiques qui en découle restent dépendants de la température corporelle du patient, du type de peau, du placement du patch et de la quantité de graisse corporelle en sachant qu'un patient cancéreux peut perdre 80% de sa masse graisseuse. [24, 36]

Distribution et métabolisation :

Environ 84% de la dose de fentanyl administrée se retrouve liée aux protéines plasmatiques.

Il subit une métabolisation hépatique via le cytochrome P 3A4 pour se bio-transformer en norfentanyl inactif.

Elimination :

La concentration sérique diminue de 50 % en 13 à 22 heures chez l'adulte et en 22 à 25 heures chez l'enfant ce qui préconise un sevrage progressif en cas d'arrêt du traitement. A peu près 75% des métabolites et 10% de fentanyl inchangé sont éliminés dans les urines. Environ 9 % de la dose administrée est éliminée par les selles surtout sous forme de métabolites.

Posologie :

Chez l'adulte, la posologie doit tenir compte du risque personnel d'accoutumance, de l'état général et médical du patient ainsi que du degré de sévérité de sa maladie. La dose nécessaire de fentanyl doit être réévaluée régulièrement.

- pour les patients naïfs aux opioïdes : il est conseillé de commencer par le plus faible dosage c'est-à-dire un patch de 12µg et de réévaluer au bout de 24 heures au minimum le traitement si besoin. Chez les patients à risque, tels que les personnes âgées, il n'est pas conseillé d'initier le traitement à base d'opioïdes par la forme patch, il est préférable d'utiliser un dérivé morphinique per os et de switcher sur le patch.

- pour les patients déjà sous opioïdes : il faut faire le total de la quantité d'antalgiques qui a été nécessaire sur les dernières 24 heures, la somme sera alors convertie en dose orale de morphine grâce à des tables de conversion. Enfin, cette dose de morphine PO sera convertie à l'aide d'autres tables en quantité de fentanyl sous cutanée nécessaire.

Dans certains cas, l'ajustement de la dose est nécessaire, pour les patients chez lesquels l'effet analgésique diminue fortement dans la période de 48 à 72 heures après l'application, il peut être parfois judicieux de renouveler le patch au bout de 48 heures.

Si l'effet analgésique est insuffisant, on peut augmenter la dose au bout de trois jours jusqu'à l'obtention de l'effet analgésique suffisant. Des méthodes supplémentaires voire différentes sont à envisager lorsque la dose de DUROGESIC° dépasse 300µg/heure. Enfin, certains malades peuvent avoir besoin par moments de doses supplémentaires d'analgésique à courte durée d'action en cas de douleur paroxystique notamment.

Lors du « switch » morphine PO par du fentanyl SC, il est possible que des symptômes de sevrage apparaissent. Il est alors recommandé de traiter ces symptômes par de faibles doses de morphine PO de courte durée d'action.

Mode d'administration du patch de fentanyl :

Le patch doit être appliqué sur une peau glabre propre, sèche et différente à chaque nouveau patch. Chez les enfants de 2 à 16 ans, il est conseillé de mettre le patch au niveau du haut du dos du patient pour éviter toute manipulation inutile. Une pression de 30 secondes doit être réalisée surtout sur les contours du patch pour assurer son adhésion. Le patch est protégé par un film extérieur lui permettant de résister à la douche.

Après le retrait du patch, il doit être plié en deux avec la face adhésive tournée vers l'extérieur et être placé dans le système de récupération fourni dans l'emballage. Ce système est ensuite refermé par la bande adhésive et placé hors de la portée des enfants. La pochette fermée contenant les dispositifs doit être ramenée à la pharmacie.

En 2010, les patchs de fentanyl ont été recensés par la revue « Le Moniteur des pharmacies » comme faisant partie des neuf molécules posant des problèmes. En effet, la forme patch est de plus en plus banalisée, elle est vue par les patients comme un traitement présentant moins de risque. Lors de la délivrance, il est important d'insister sur le risque de détournement potentiel, d'ingestion par les enfants mais également de surdosage.

Il existe de nombreuses situations à risque de surdosage. On peut citer par exemple un bain trop chaud, une couverture chauffante, l'application d'une bouillotte à proximité d'un patch, un état infectieux accompagné de fièvre ou encore un exercice physique intense. Toutes ces situations provoquent une vasodilatation entraînant une augmentation du passage transmuqueux du fentanyl et a fortiori un risque de surdosage.

Enfin, en 2012, la revue « Le pharmacien hospitalier et clinicien » [37] relate l'histoire d'un patient toxicomane en sevrage sous méthadone détournant les patchs de DUROGESIC°. Ce patient découpait les patchs pour pouvoir les glisser au niveau de

la muqueuse buccale. Ainsi le fentanyl était libéré rapidement à fortes doses car l'effet de premier passage hépatique était shunté.

La dangerosité et le détournement de ces patchs se rencontrent de plus en plus, c'est pourquoi tous les acteurs de santé doivent restés vigilants au niveau de la prescription, de la délivrance et l'administration de cette forme galénique.

Contre-indications :

Le patch de fentanyl ne peut pas être appliqué chez des patients hypersensibles au fentanyl, chez des patients souffrant de douleurs aiguës ou post-opératoires car l'ajustement de la posologie est impossible sur une courte période. Enfin, le patch de fentanyl ne peut pas être administré chez des patients présentant des perturbations graves du système nerveux central.

Effets indésirables :

Les effets indésirables du fentanyl sont comparables à ceux des dérivés morphiniques. Les patients traités peuvent se plaindre de céphalées, de sensation vertigineuse, des nausées, des vomissements, de constipation, d'une sécheresse buccale, d'une dyspepsie, de sueurs, d'un prurit, de réactions cutanées au site d'application, d'une somnolence, d'une sédation, d'une nervosité ou enfin d'une perte d'appétit.

L'instauration de ce type d'antalgique doit prendre en compte le risque d'accoutumance et de dépendance physique et psychique chez certains malades.

Cette forme galénique présente certes, un avantage au niveau de l'observance mais la balance bénéfique/risque est à bien pesée dans certaines situations car son usage n'est pas sans risque. Elle présente un risque de surdosage en cas d'oubli de retrait du patch et un risque de sevrage en cas d'arrêt brutal de traitement, notamment en cas d'intolérance. [38]

Interactions médicamenteuses :

A ce niveau, on peut retenir cinq interactions :

- l'association de barbituriques avec un patch de fentanyl nécessite une précaution d'emploi car elle peut augmenter le risque d'effet déresseur respiratoire du fentanyl ;
- l'association avec la buprénorphine ou encore la nalbuphine peut entraîner un syndrome de sevrage par compétition vis-à-vis des récepteurs aux opioïdes ;
- on évitera la co-prescription de patch de fentanyl avec les médicaments à effet déresseur du système nerveux central comme les benzodiazépines, les antihistaminiques sédatifs ou l'alcool car ils peuvent augmenter fortement l'effet déresseur respiratoire conduisant à une hypoventilation induisant ou non une sédation voire un coma ;
- on préviendra la modification de la cinétique du fentanyl en cas d'association avec des inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques en particulier du cytochrome P3A4 ;
- enfin, on ne peut pas associer d'inhibiteur de monoamine oxydase (IMAO) avec tout type de patch de fentanyl. Ce dernier doit être posé au maximum quatorze jours après l'arrêt de l'IMAO.

Synthèse de la classification des antalgiques de l'OMS

La prise en charge de la douleur est aujourd'hui codifiée par une classification de l'OMS en fonction de l'intensité de douleurs. On utilisera un antalgique de palier 1 en cas de faible douleur et un antalgique de palier 3 si la douleur est sévère. Cependant, la notion de douleur est totalement subjective, l'adaptation du traitement et de la posologie est strictement personnelle, elle se fait grâce à des échelles type l'EVA vue précédemment.

Généralement, dans les traitements des patients, une certaine progression de l'antalgique est visible. L'association d'opioïdes de classe 2 et 3 n'est pas à privilégier, par contre, le recours à des inter-doses et à des formes galéniques à LP permettent une bonne analgésie du patient sur l'ensemble de la journée.

Tous les dérivés d'opioïdes, c'est-à-dire à partir du palier 2, sont des agonistes des récepteurs μ . Ils possèdent donc tous les propriétés pharmacologiques de la morphine mais en fonction des molécules, on a une intensité de soulagement

variable. Ceci dépend de deux paramètres : l'affinité du médicament pour son récepteur et les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament. En d'autres termes, le devenir du médicament dans l'organisme conditionne son aptitude à atteindre son site d'action.

Pour comparer les produits entre eux, on parle de doses équivalents, susceptibles de provoquer un même degré d'analgésie.

Molécules	Délai d'action	Durée d'action	Ratio (molécules/morphine)	Equivalence de dose de morphine PO
Paracétamol	20min à 1h	4 à 6 h	-	-
Aspirine	30min	4 à 6 h	-	-
Codéine	30 à 45 min	4 à 6 h	1/6	60mg codéine = 10mg morphine
Dihydrocodeine	30 à 45 min	12h si forme LP	1/6	60mg dihydrocodeine = 10mg morphine
Tramadol	25 à 30min	6 h	1/5 à 1/6	50 à 60mg tramadol = 10mg morphine
Morphine IV	5 à 10 min	4h	3	1mg morphine IV = 3mg morphine
Morphine SC/IM	5 à 30 min	4h	2	1mg morphine IV = 2mg morphine
Oxycodone	1h	4h (12 h si LP)	2	5mg oxycodone = 10mg morphine
Hydromorphone	4h	12h	7.5	4mg hydromorphone = 30mg morphine
Fentanyl patch	12 h	72 h	Variable	25µg fentanyl patch = 60mg morphine
Morphine PO	1h	12 h	1	-

Tableau synthétique sur la pharmacocinétique et les équivalents de doses des antalgiques selon l'OMS [24]

Il existe un rapport bénéfice/risque différent pour chaque opioïde. De plus, l'existence d'une tolérance croisée partielle entre les produits implique parfois le besoin d'une rotation des opioïdes, c'est-à-dire un changement d'un médicament opioïde par un autre. La réponse à un traitement opioïde est variable d'un patient à l'autre et chez un même patient variable au cours du temps ce qui nécessite une adaptation de posologie pour chaque situation.

En fonction du type de douleur, les antalgiques présentés précédemment peuvent ne pas soulager certains patients. Dans ce cas, on parle de douleurs neuropathiques que l'on essaiera de soulager par des antidépresseurs ou antiépileptiques.

b/ Les antidépresseurs et antiépileptiques :

Les antidépresseurs :

En première intention, on a recours à deux principales molécules que sont l'amitriptyline LAROXYL° ou la clomipramine ANAFRANIL°, traitements de référence des douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte. En effet, lors de cancer, des douleurs neuropathiques peuvent être associées et le traitement antalgique doit alors être adapté.

Mécanisme d'action :

Ces molécules sont des inhibiteurs non sélectifs de la recapture des monoamines, elles vont ainsi diminuer la recapture de la sérotonine et la noradrénaline augmentant alors leur concentration dans la fente synaptique. Leur non sélectivité entraîne un effet histaminergique responsable d'une sédation et un effet anticholinergique central mais aussi périphérique induisant des effets indésirables.(sécheresse buccale, constipation, somnolence...).

Les anti-épileptiques :

Les antiépileptiques utilisés dans les douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte sont la carbamazépine TEGRETOL° et la gabapentine NEURONTIN°. Cependant, peu d'études ont montré l'intérêt de la gabapentine dans les douleurs neuropathiques, elle a l'AMM dans les neuropathies diabétiques et dans les

névralgies post-zostériennes chez l'adulte mais les prescriptions hors AMM restent courantes.

Mécanisme d'action :

La carbamazépine inhibe les canaux sodiques voltage dépendants diminuant l'entrée de sodium dans la cellule ce qui empêche la dépolarisation neuronale et a fortiori le risque d'épilepsie et la douleur neuropathique.

Le mécanisme d'action de la gabapentine n'est quant à lui pas encore complètement élucidé. On sait qu'elle a une structure proche du neuromédiateur GABA et on décrit que cette molécule se lie à une sous-unité des canaux calciques voltage dépendants entraînant une diminution de l'entrée de calcium dans la cellule.

B/ Traitement des ADP : le citrate de fentanyl par voie transmuqueuse ou nasale :

La prise en charge des ADP présente quelques difficultés. En effet, les ADP ne sont pas faciles à reconnaître et à diagnostiquer, le diagnostic dépend du bon contrôle de la douleur de fond. De plus, les patients ne sont pas assez souvent interrogés sur la nature de la douleur.

Il existe une stratégie de prise en charge, le spécialiste doit évaluer la douleur pour mettre en route un traitement de fond adapté, ce dernier doit être réévalué et vérifié fréquemment. Le patient ainsi que le praticien doivent faire la différence entre une douleur de fin de dose et un ADP, il est bien de rechercher le caractère prévisible et les facteurs déclenchants.

Enfin, le traitement est fonction du type d'ADP, il est ainsi nécessaire de traiter la cause de la douleur, les facteurs déclenchants et la douleur en elle-même. [16]

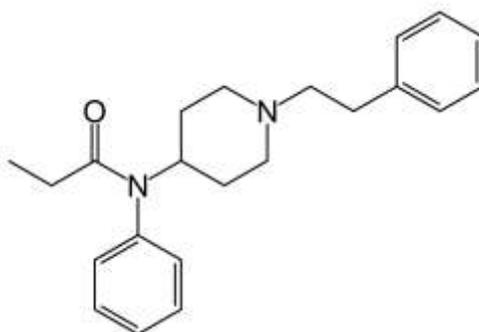
La majorité des ADP répond à l'administration du citrate de fentanyl transmuqueux. Toutefois, en cas d'ADP neuropathiques, la réévaluation du traitement de fond spécifique aux douleurs neuropathiques (en particulier les antiépileptiques et les antidépresseurs) est indispensable pour réduire le nombre, l'intensité et la dose d'opioïde total. Les patients doivent attendre 4 heures avant de traiter un nouvel ADP. A ce jour, aucune étude clinique ne permet de recommander une forme galénique par rapport à une autre.

1/ Histoire du fentanyl :

Le fentanyl a d'abord été synthétisé par Paul Janssen sous l'étiquette de son laboratoire Janssen Pharmaceutica formé en 1959. Au cours des années 1960, le fentanyl a été introduit comme un anesthésique intraveineux sous le nom de SUBLIMAZE°. Au milieu des années 1990, Janssen Pharmaceutica introduit dans des essais cliniques le DUROGESIC°, basé sur la formation d'un gel d'alcool inerte de fentanyl dans le but de fournir des doses constantes d'opioïdes pour la durée de 48 à 72 heures. Suite au DUROGESIC°, une « sucette parfumée » de citrate de fentanyl avec des enduits inertes a été introduite sous le nom de marque ACTIQ° et est devenue la première galénique de fentanyl pour l'utilisation dans la douleur de percée chronique. Plus récemment, le fentanyl a été développé dans une étiquette effervescente pour l'absorption buccale suivi par des galéniques utilisant la voie nasale.

Le fentanyl est un analgésique narcotique dont les propriétés sont 50 à 100 fois plus puissantes que la morphine.

C'est une diamine aromatique synthétique dérivée de la 4-aminopipéridine qui d'après la nomenclature UICPA porte le nom chimique de N-(1-(2-phényléthyl)-4-piperidiny)-N-phényl-propanamide [24, 39] :



Formule topologique du fentanyl [40]

Cette diamine a été couplée à l'acide citrique utilisé comme excipient afin de former le citrate de fentanyl spécifiquement utilisé dans les ADP. Par abus de langage le citrate de fentanyl est couramment désigné par le terme « fentanyl ».

2/ Pharmacologie et pharmacocinétique du citrate de fentanyl :

a/ Pharmacologie :

Mécanisme d'action :

Comme les dérivés opioïdes vus précédemment, le fentanyl agit préférentiellement sur les récepteurs aux opiacées de type μ , avec une force d'interaction liée à l'intensité de son important caractère lipophile.

C'est un produit aux effets hémodynamiques minimes, procurant une sédation et une analgésie rapide. Cette dernière est spécifique puisque les autres sensations ne sont pas altérées et l'état de conscience est conservé. [24, 39]

Effets indésirables :

Ils sont identiques aux effets indésirables rencontrés et décrits précédemment pour les dérivés morphiniques.

EI courants :

Fréquemment, le citrate de fentanyl peut être associé à certains EI que sont la somnolence, les nausées, les vertiges, la confusion, l'anxiété, les hallucinations, les troubles de la pensée, des céphalées ou encore des myoclonies. Généralement, ces EI sont dose-dépendants, toutefois, lors de la délivrance, il faut tout de même s'assurer que le patient connaisse ces EI. [41]

Pour rappel, le citrate de fentanyl peut être responsable d'hypertonie musculaire entraînant une rétention urinaire et un phénomène de constipation. A ce niveau, on peut conseiller aux patients traités par du fentanyl d'avoir une alimentation équilibrée riche en fibres (fruits et légumes secs, céréales complètes...), de conserver une hydratation suffisante, en moyenne 1,5 litre par jour en privilégiant les eaux riches en magnésium (HEPAR°, DONAT°), de conserver une activité physique comme la marche à pied ou enfin d'utiliser un laxatif osmotique afin de faciliter le transit intestinal. [42] [43]

EI sur le système respiratoire :

Le fentanyl peut avoir un impact sur le système respiratoire. En s'opposant à l'effet stimulant de l'augmentation de la pression artérielle en dioxyde de carbone (paCO_2),

il peut provoquer une décompensation respiratoire, notamment chez les patients dont la capacité respiratoire est réduite soit par l'atteinte¹⁶ du parenchyme pulmonaire, soit par une limitation des mouvements thoraciques (traumatismes, obésité). Chez l'asthmatique, le fentanyl peut être responsable de dyspnée aiguë. [24, 39]

Enfin, le fentanyl peut être responsable d'une dépression respiratoire. A ce propos, depuis 2006, la FDA (Food Drug Administration US) [36] recherche les causes de cette dépression et a émis les hypothèses suivantes :

- le fentanyl augmenterait ses effets en saturant les compartiments du patient en corps gras, en ayant à l'esprit que le patient cancéreux présente généralement une perte de masse graisseuse rapide et profonde ;
- en début de traitement, on aurait une libération de dioxyde de carbone qui entraînerait une vasodilatation cutanée menant à une libération augmentée de fentanyl (davantage vérifiée pour les formes patchs) et une acidose entraînant une dissociation du fentanyl avec les protéines plasmatiques.

El cérébraux :

Le fentanyl est responsable d'une élévation de la pression du LCR qui peut déclencher des vomissements, des convulsions notamment en cas d'hypertension intracrânienne ou d'œdème cérébral dû à un traumatisme. [24, 39]

Cependant, pour toutes les formes galéniques de fentanyl que l'on verra par la suite, il est difficile d'isoler avec certitude les effets indésirables dus à un seul traitement des ADP car les douleurs chroniques associées à ces ADP sont toujours prises en charge par un traitement opioïde de fond.

Contre-indications :

Toutes ces formes galéniques de citrate de fentanyl sont réservées à l'adulte, par conséquent, elles sont contre-indiquées avant 18 ans. De plus, les monographies du Vidal indiquent les contre-indications suivantes : une hypersensibilité au fentanyl ou à l'un des excipients, l'administration concomitante ou datant de moins de deux semaines d'un inhibiteur de la monoamine oxydase ou encore la dépression respiratoire sévère ou l'obstruction sévère des voies aériennes.

¹⁶ Emphysème, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO))

Certaines précautions d'emploi sont à prendre chez des patients à risque de dépression respiratoire, le fentanyl aggravant les troubles respiratoires, ou présentant une hypertension intracrânienne ou des troubles de la conscience car il augmente les effets cérébraux de l'hypercapnie¹⁷. [24, 39]

Interactions médicamenteuses :

Inhibiteur du CYP3A4

Les puissants inhibiteurs du CYP3A4 (macrolides, antifongiques azolés, inhibiteurs de protéases...) peuvent augmenter la biodisponibilité et donc la concentration du fentanyl exposant le patient à un surdosage. Fréquemment observé lors de la phase de titration d'un traitement antalgique ou lors d'un changement de traitement, ce surdosage peut aller jusqu'à induire des hallucinations et un ralentissement respiratoire.

Médicaments à action centrale :

Il existe un risque de potentialisation des effets dépresseurs du fentanyl en association avec des morphiniques, des médicaments sédatifs, hypnotiques, des anesthésiques généraux, des phénothiazines, des tranquillisants, des myorelaxants, des anti-histaminiques sédatifs ou encore avec l'alcool.

Médicaments modifiant l'activité du système nerveux végétatif :

Système sympathique :

A ce niveau, on peut retenir trois grandes interactions. L'association du fentanyl avec des alpha-bloquants peut favoriser les accidents hypotensifs alors que l'association avec des bêtabloquants renforce les effets bradycardisants et broncho-constricteurs du fentanyl. Enfin, la co-prescription de fentanyl et de clonidine CATAPRESSAN[®] (alpha-sympatomimétique) renforce les effets antalgiques et dépresseurs centraux du fentanyl, notamment la sédation.

Système parasympathique :

Il est important de prendre en compte que les parasympathomimétiques et anticholinestérasiques potentialisent l'analgésie morphinique, tandis que les anti-

¹⁷ L'hypercapnie est une surcharge du sang artérielle en dioxyde de carbone. En condition physiologique la PaCo₂ est comprise entre 35 et 45 mmHg d'après les normes des constantes biologiques de l'internat de pharmacie en 2009.

cholinergiques atténuent, voire suppriment, des modifications neurovégétatives induites par les opiacées telles que la sédation par exemple. [24, 39]

A fortiori, ces interactions médicamenteuses sont à prendre en compte et valables pour toutes les formes galéniques de fentanyl que nous présenterons dans la suite de l'exposé.

Précautions d'emploi dans certaines situations :

L'influence d'une insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du fentanyl n'a pas été étudiée. Cependant, on sait que l'administration IV de fentanyl altère sa clairance métabolique et sa liaison aux protéines plasmatiques ce qui impose une vigilance. [24]

Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître mais la toxicomanie iatrogène reste très rare dans le cadre d'une utilisation thérapeutique des morphiniques.

Surdosage et antidote :

Le surdosage est à surveiller chez le patient notamment en phase de titration. Le patient mais également son entourage doit en connaître les principaux symptômes que sont une léthargie, une hypothermie, un myosis, des convulsions, une dépression respiratoire voire un coma. La conduite à tenir devant de tels effets est lorsque cela est possible de retirer la forme galénique du site d'action. Par exemple, enlever le comprimé d'EFFENTORA° et le mettre hors de portée des enfants entre autres. Il faut continuer à maintenir le patient éveillé en le stimulant, en lui parlant et surveiller sa fonction respiratoire en attendant l'arrivée des secours.

Comme pour la morphine, en fonction de l'avancée du surdosage le patient est placé sous ventilation assistée et la naloxone pourra lui être administrée à l'hôpital en cas de besoin.

Le surdosage peut également survenir suite à l'ingestion accidentelle d'une dose, notamment chez l'enfant. En effet, chaque unité de médicament à base de citrate de fentanyl contient une dose de fentanyl mortelle pour un enfant. A ce propos, au

moment de la délivrance, il faut insister sur le rangement de ces spécialités pharmaceutiques hors de la portée des enfants. [24, 39]

b/ Caractéristiques physico-chimique du fentanyl :

Contrairement à la morphine, le fentanyl est un opioïde avec une excellente absorption particulièrement sublinguale. Cette absorption n'est pas dépendante de la concentration du produit mais du temps de contact. En effet, le fentanyl est une molécule très lipophile caractérisée par une latence et par une durée d'action brève. [24, 39]

Absorption :

Très lipophile, il peut être absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par la voie gastro-intestinale conventionnelle à l'origine d'un deuxième pic retardé. Par cette seconde voie, il subit un métabolisme par un premier passage hépatique relarguant des métabolites sans effets thérapeutiques.

Le mode d'administration et le site d'absorption (muqueuse buccale ou muqueuse nasale) déterminent le rapport fraction absorbée par voie transmuqueuse par rapport à la fraction déglutie. On verra par la suite que cette fraction déglutie est négligeable pour la voie nasale.

La galénique et la voie d'administration modifient le délai et la durée d'action. Les profils d'absorption des produits sont différents. De même, il n'existe pas de superposition de la durée de l'effet ni de la concentration plasmatique des différents produits. C'est pourquoi tout changement de la forme galénique d'administration de fentanyl transmuqueux impose une nouvelle titration systématique.

Pour chaque forme galénique, on présentera deux paramètres pharmacocinétiques : la concentration maximale (C_{max}) et le temps maximal (T_{max}). Concrètement, la C_{max} est la concentration maximale atteinte dans le plasma et le T_{max} , le temps nécessaire pour l'atteindre. Enfin, on détaillera la biodisponibilité de la chaque galénique qui représente la fraction de la dose qui atteint la circulation sanguine sous forme inchangée.

Distribution :

Le citrate de fentanyl a une bonne distribution extravasculaire avec un volume de distribution élevé. Après absorption, le fentanyl subit une équilibration rapide entre le plasma et les tissus fortement vascularisés comme le cerveau, le cœur et les poumons. L'excédent de fentanyl est par la suite redistribué entre les compartiments tissulaires profonds (tissus musculaires et adipeux) et le plasma sous forme ionisée libre.

La liaison aux protéines plasmatiques (alpha 1-glycoprotéine, albumine et lipoprotéine) est estimée entre 80 et 85%. [24, 39]

Métabolisation :

Toutes les voies de métabolisation ne sont pas encore élucidées, on sait néanmoins que le citrate de fentanyl est métabolisé en norfentanyl dans le foie et la muqueuse intestinale sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. A ce jour, le norfentanyl n'a montré aucun effet pharmacologique. On a également une biotransformation en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs. L'insuffisance hépatique légère ne semble pas modifier les résultats de la métabolisation, certainement compensée par le métabolisme extra-hépatique présent dans les nouvelles formes galéniques. [24]

Élimination :

Elle résulte de la redistribution du fentanyl entre le plasma et les compartiments profonds. Cette phase d'élimination est lente ce qui est à l'origine d'une demi-vie d'élimination terminale d'environ 22 heures.

Pour chaque forme galénique de fentanyl que l'on présentera par la suite de l'exposé, il n'en sera détaillé que l'absorption et l'élimination car la métabolisation et la distribution sont peu influencées par la galénique.

3/ Indications :

a/ Autorisation de mise sur le marché (AMM) :

Le citrate de fentanyl a reçu son AMM pour la première fois en 2002 avant d'être révisé en 2006 lors de la commercialisation de l'ACTIQ° pour le traitement des ADP chez les patients cancéreux ayant un traitement de fond bien équilibré par les morphiniques. L'AMM insiste donc sur le fait que le patient doit avoir un traitement de fond avant d'instaurer un traitement pour ses ADP.

<u>Traitement de fond aux opioïdes OBLIGATOIRE</u>			
≥ 60 mg/ jour			
30 mg oxycodone PO	8 mg hydromorphone PO	25 µg / heure de fentanyl transdermique	1 dose équi- antalgique à un autre morphinique fort, agoniste pur depuis au moins une semaine.

Types de traitement de fond aux opioïdes antérieurement obligatoire à l'instauration d'une prise en charge pour ADP

Le citrate de fentanyl peut être utilisé ponctuellement de manière préventive et hors AMM, en prémédication pour traiter des ADP prévisibles tels que les accès induits par les soins.

Le citrate de fentanyl transmuqueux n'est pas indiqué chez les patients traités avec des opioïdes administrés par voie IV et notamment avec une pompe d'analgésie autocontrôlée (PCA) qui par définition doit permettre le soulagement efficace des ADP.

b/ Règles de prescription et de délivrance du citrate de fentanyl :

Le citrate de fentanyl est un antalgique de palier III selon l'OMS. Sa prescription est limitée à 28 jours avec une délivrance fractionnée tous les 7 jours sauf mention expresse du prescripteur sur une ordonnance répondant aux spécifications fixées par

La titration est nécessaire pour connaître la sensibilité du patient au fentanyl transmuqueux et éviter les surdosages. La plus petite dose efficace bien tolérée permet de limiter les effets indésirables pour une forme donnée. Malheureusement, cette titration ne permet pas d'établir la dose d'équilibration de toutes les ADP car par définition, elles sont toutes variables. La titration doit toujours commencer par la plus faible dose de fentanyl transmuqueux disponible pour la forme galénique prescrite, il n'existe pas de corrélation entre la dose de fentanyl transmuqueux efficace et la dose du traitement opioïde de fond. Certaines spécialités proposent des conditionnements avec un nombre réduit d'unité adapté à la titration.

Si la douleur est insuffisamment soulagée, il convient de ré-administrer une dose supplémentaire selon la première dose administrée.

En théorie, après titration et une fois la dose analgésique trouvée, le patient ne doit pas dépasser plus de 4 prises par jour de traitement d'ADP. Dans le cas contraire, une consultation médicale est nécessaire pour réadapter le traitement des ADP, voire augmenter le traitement opioïde de fond. [24]

Un groupe de travail émet une réserve sur l'indication dans l'AMM : « une fois la dose trouvée, les ADP doivent continuer à être traités à la même dose » or la définition des ADP décrit la possibilité d'avoir des caractéristiques variables d'un accès à l'autre... En théorie, lors de chaque visite médicale le patient pris en charge pour ADP doit subir une batterie de questions afin de vérifier l'origine de la douleur et la nécessité de continuer le traitement. Le médecin doit toujours s'assurer de la présence d'une douleur de fond contrôlée, de la présence des caractéristiques des ADP et évaluer perpétuellement le degré d'autonomie, la qualité de vie et la satisfaction du traitement. [16] [47]

Dans la suite de l'exposé, on décrira la méthode de titration pour chaque forme galénique de fentanyl.

b/ Surveillance médicale lors de la titration :

La titration du fentanyl se fait sous étroite surveillance cardiorespiratoire. Comme tous les morphiniques, le fentanyl expose notamment à un risque de dépression respiratoire grave. Le fentanyl est donc contre-indiqué chez les patients n'étant pas sous traitement de fond par opioïdes. [47]

Ainsi, les patients doivent être surveillés avec attention jusqu'à obtention de la dose procurant une analgésie efficace et des EI acceptables, avec une seule dose pour un ADP. Cette dose est définie comme étant la dose efficace par ADP.

c/ Conseils de prise du traitement :

Enfin, lors de la délivrance de citrate de fentanyl pour les ADP, on doit préciser au patient quelques conseils notamment sur le moment de prise et la gestion des oublis. Les spécialités pharmaceutiques utilisées dans les ADP s'utilisent avant ou après le repas et non pendant, on doit éviter la consommation de jus de pamplemousse (IM) et d'alcool (augmentation des EI) avec cette molécule.

En cas d'oubli de prise en début d'ADP, si l'ADP est encore présent, le patient peut prendre la dose sinon il faut attendre le prochain ADP sans doubler la dose. [47]

C/ Les différentes formes galéniques :

La famille fentanyl à libération immédiate comporte six formes disponibles : quatre formes « sèches » et deux formes nasales.

1/ Les formes sèches :

a/ Etude de la muqueuse buccale :

La bouche est l'une des portes d'entrée du tube digestif, elle assure l'ingestion de nombreuses substances qu'elles soient alimentaires ou médicamenteuses. La voie orale fait figure de référence en médecine, la paroi du tube digestif est considérée comme le site d'absorption par excellence. Or, ce mode d'administration présente un certain nombre d'inconvénients, le métabolisme pré-systémique parfois intensif est responsable d'une biodisponibilité plus ou moins élevée du principe actif, on peut notamment constater des variations d'absorption en fonction du transit gastro-intestinal de l'individu. En pratique, le contournement de ces inconvénients passe souvent par l'utilisation de la voie injectable qui possède également certains inconvénients (douleurs au point d'injection, risque infectieux...). C'est ainsi que la muqueuse buccale a ainsi été considérée comme une plateforme d'absorption potentielle.

i/ Anatomie et histologie :

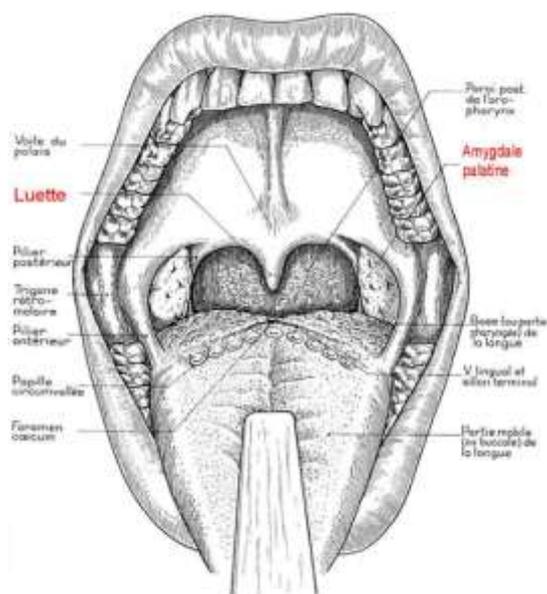


Schéma 16 : Anatomie de la bouche [48]

Contrairement à la muqueuse gastro-intestinale, la muqueuse buccale n'est pas un site d'absorption mais une barrière de protection isolant la cavité orale des tissus sous-jacents. Sur le plan mécanique, cette protection est permanente en raison de l'adéquation existante entre la structure du tissu conjonctivo-épithélial et la fonction digestive de la cavité orale. En revanche, d'un point de vue perméabilité, cette barrière n'est pas absolue et certaines régions comme la muqueuse sublinguale présentent une perméabilité. Ce potentiel d'absorption de la muqueuse passe par la mise au point de systèmes d'administration spécifiques dont les dispositifs bio-adhésifs. [32]

La cavité buccale est revêtue dans sa totalité par un épithélium squameux encore appelé malpighien stratifié, peu ou non kératinisé dont l'assise s'invagine de façon ondulée dans un tissu conjonctif : la lamina propria. La lame basale forme la séparation entre le chorion et le tissu épithélial. (Figure 1 ci-dessous)

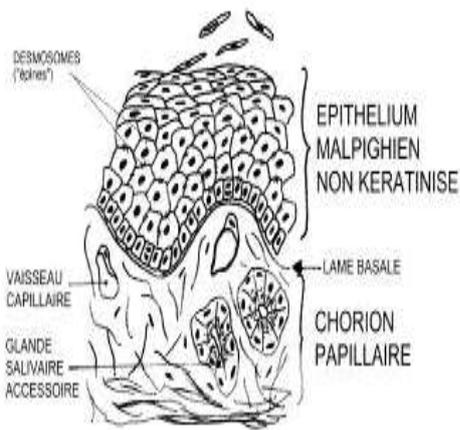


Figure 1

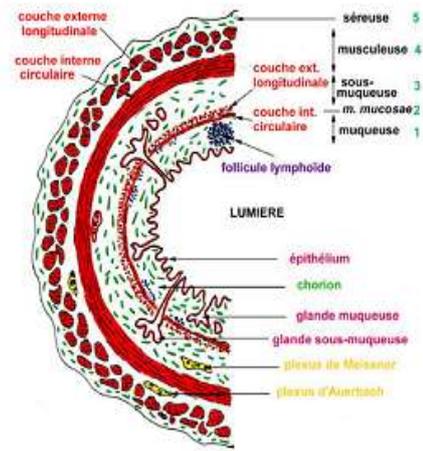


Figure 2

Schéma 17 : Histologie de la muqueuse buccale [49, 50]

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

Le chorion et la sous muqueuse hébergent des faisceaux neurovasculaires et des éléments impliqués dans le système immunitaire local tels que les lymphocytes et les plasmocytes. La sous-muqueuse renferme spécifiquement le tissu fibro-adipeux et les glandes salivaires. [39] (Figure 2 ci-dessus)

En raison de la spécificité fonctionnelle de certains de ses territoires, la muqueuse buccale présente d'importantes variations morphologiques et structurales la divisant en trois types : la masticatrice, la bordante et la spécialisée :

- la muqueuse masticatrice : inextensible, elle intervient dans la compression mécanique des aliments, elle possède un épithélium dont la partie superficielle est légèrement kératinisée ;
- la muqueuse bordante : elle se laisse distendre au cours de la mastication et présente une surface épithéliale dite non kératinisée visuellement ;
- la muqueuse spécialisée : présente sur le dos de la langue, elle intervient par l'intermédiaire de ses papilles dans la fonction gustative mais ne peut en aucun cas être envisagée comme un site d'absorption. Cette muqueuse présente un épithélium

kératinisé lui conférant une meilleure protection contre l'abrasion, résultat de la mastication. [4]

ii/ Caractéristiques du tissu épithélial :

* principales structures

- l'épithélium buccal :

La différenciation épithéliale microscopique fait apparaître trois compartiments fonctionnellement distincts respectivement de la profondeur vers la surface : un compartiment générateur, un compartiment de maturation et un compartiment externe fonctionnel.

Le renouvellement cellulaire est d'environ 25 jours sauf pour l'épithélium de jonction reliant le tissu gingival à la surface dentaire qui se renouvelle en 5 à 10 jours. En condition physiologique, la vitesse de production de nouvelles cellules contrebalance la vitesse de desquamation, l'épaisseur épithéliale moyenne est ainsi maintenue entre 100 et 600 micromètres selon la région envisagée. Il est important de signaler que cette épaisseur varie de façon considérable selon qu'elle est mesurée à l'aplomb ou non de la crête épithéliale. [51]

Région épithéliale	Epaisseur totale (µm)	Partie non différenciée (µm)	Partie différenciée (µm)
<u>Palais dur</u>	120 à 310	110 à 300	10 à 20
<u>Gencive</u>	90 à 300	80 à 290	8 à 15
<u>Muqueuse de la joue</u>	150 à 580	40 à 430	100 à 150
<u>Muqueuse alvéolaire</u>	100 à 300	190 à 200	100 à 115
<u>Plancher de la bouche</u>	110 à 190	115	50 à 100
<u>Muqueuse labiale</u>	140 à 550	70 à 480	65 à 75

Variation de l'épaisseur moyenne de l'épithélium buccal humain selon sa localisation

[51]

Par ce tableau on remarque que les muqueuses de la joue et des lèvres représentent une épaisseur importante dans la cavité buccale.

- les jonctions intercellulaires :

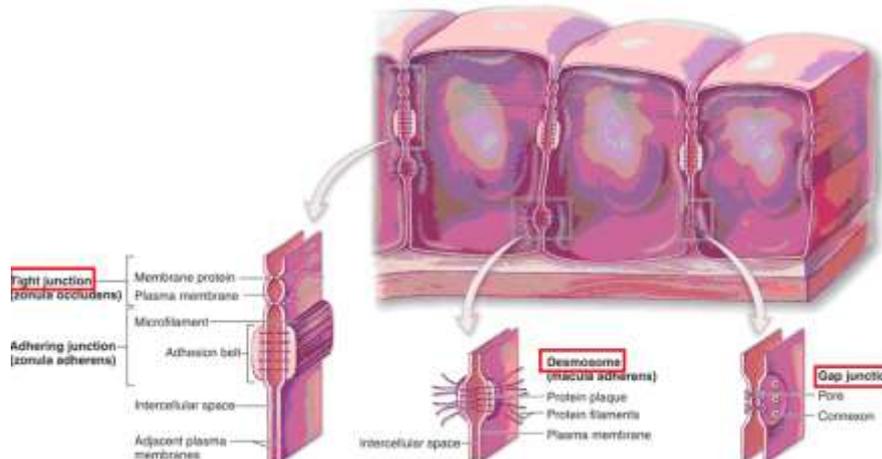


Schéma 18 : Illustration des différentes jonctions présentes dans l'épithélium buccal

[48]

Il existe trois types de jonctions dans l'épithélium buccal :

- les desmosomes : ce sont les jonctions les plus rencontrées dans l'épithélium buccal, ce sont des zones de contact circonscrites, circulaires ou ovales, d'un diamètre de 200 à 500 nm à la hauteur desquelles les membranes plasmiques de deux cellules adjacentes sont juxtaposées par une zone de matériel intercellulaire de 25 à 35 nm de large ;

- les jonctions communicantes (encore appelées « gap junctions ») sont des régions où les membranes plasmiques des deux cellules adjacentes sont juxtaposées tout en laissant entre elles un espace de 2 à 5 nm qui n'est comblé par aucun matériel spécifique, contrairement aux desmosomes. Elles sont très rares dans les régions non kératinisées ;

- les jonctions étroites (encore appelées « tight junctions ») : dans ce type de jonction circulaire, la juxtaposition entre les cellules adjacentes est telle que l'espace intercellulaire a disparu. Elles sont rares dans l'épithélium buccal mais comme on le

verra par la suite, elles sont un élément clé de la barrière de perméabilité de la muqueuse nasale.

Donc, malgré la variété et la densité, ces jonctions intercellulaires n'ont qu'un rôle secondaire dans la fonction de barrière de la muqueuse buccale du fait de la rareté des jonctions étroites.

- l'espace intercellulaire :

Le matériel intercellulaire joue un rôle dans la cohésion du tissu épithélial et sert de lubrifiant facilitant le glissement des cellules entre elles.

Au sein des compartiments non différenciés, l'espace intercellulaire est constitué principalement par des complexes macromoléculaires de protéines et d'hydrates de carbone de composition chimique similaire à celle des protéoglycanes rencontrés en abondance dans le tissu conjonctif. En utilisant les capacités de liaisons hydrogènes de leurs nombreux groupements hydroxyles, ces protéoglycanes peuvent fixer de grandes quantités d'eau, favorisant ainsi la diffusion de molécules hydrosolubles, on parle de la voie para-cellulaire. [39]

Au sein des compartiments différenciés, la maturation de l'épithélium fait intervenir les corps d'Odland¹⁸. Au fur et à mesure de la maturation de l'épithélium, le contenu de ces corps est libéré, les produits d'extrusion lipidiques se propagent dans l'espace intercellulaire le rendant beaucoup plus lipophile.

De nombreux travaux [51] ont montré que la fonction de barrière de la muqueuse buccale s'exerce principalement dans l'espace intercellulaire des couches épithéliales superficielles. Les substances hydrosolubles sont bloquées dans les premières couches cellulaires superficielles. A partir de la mise en contact avec le tissu conjonctif, elles diffusent dans l'espace intercellulaire de la couche germinative jusqu'à la jonction entre le compartiment de maturation et le compartiment différencié. Quels que soient le mode d'administration et le degré de kératinisation, la limite de pénétration est toujours la zone d'extrusion des corps d'Odland dans l'espace intercellulaire.

¹⁸ Petits organites ovoïdes d'environ 250 nm de longueur probablement issu de l'appareil de Golgi.

Plus on compte de corps d'Odland dans cet espace, plus la perméabilité de la muqueuse buccale est faible.

La formation de la barrière de perméabilité épithéliale découle donc de l'extrusion du contenu des corps d'Odland dans l'espace intercellulaire.

Par contre, la nature et l'arrangement des lipides déversés diffèrent selon le degré de kératinisation. Dans l'épithélium kératinisé du palais et des gencives, les corps d'Odland déversent des lamelles lipidiques qui vont fusionner dans l'espace intercellulaire pour former une barrière de perméabilité très dense, riche en lipides apolaires donc peu perméable à l'eau et aux substances hydrosolubles. Dans l'épithélium non kératinisé, les corps d'Odland renferment un matériel essentiellement amorphe, riche en lipides polaires (phospholipides et glycosylcéramides). Le degré de densification de ce matériel après extrusion est faible car la tête glycosylée des glycocéramides occasionne une gêne stérique empêchant la stratification lamellaire observée dans l'épithélium kératinisé. La barrière de perméabilité de l'épithélium buccal non kératinisé est sensiblement plus perméable aux substances hydrosolubles.

La perméabilité buccale du fentanyl utilise donc la voie transcellulaire via les 'tight junction'. Il diffuse directement à travers les membranes. Toutefois, on peut préciser que bien souvent une voie d'absorption prédomine mais un PA peut toujours emprunter les deux voies. [24, 39]

- le film salivaire : [4] [52]

A la différence de la muqueuse gastro-intestinale, la muqueuse buccale ne possède pas de cellules calciformes sécrétant des quantités importantes de mucus. Le film salivaire légèrement visqueux est sécrété par trois paires de glandes majeures. En d'autres termes, 90% du film salivaire est synthétisé à la fois par les glandes parotides situées le long de la branche montante des maxillaires inférieurs, par les glandes sous-maxillaires présentes sous la branche horizontale des maxillaires inférieurs et par les glandes sublinguales localisées sous la langue. Enfin, les 10% restants sont produits par de nombreuses petites glandes dites 'accessoires' disséminées dans la sous-muqueuse.

Les glandes sont entourées d'un système vasculaire accompagné de fibres nerveuses connectées aux systèmes sympathique et parasympathique. Ces glandes sont couplées à un appareil de drainage formé de canaux, notamment un canal excréteur. Ces derniers permettent l'écoulement de la salive vers la cavité buccale tout en modifiant la composition de la salive primaire dans le but de produire la salive définitive. Enfin, au niveau de chaque glande, on retrouve des acini formés de cellules séreuses sécrétant des grains de zymogène (vésicules cytoplasmiques issues de l'appareil de golgi contenant des proenzymes telles que le trypsinogène ou la procarboxypeptidase) et représentant un important lieu d'échanges sanguins.

Les substances lipophiles passent facilement dans la salive par diffusion à travers les membranes lipidiques. La diffusion des substances polaires est plus limitée et se fait à travers les pores aqueux.

La salive est constituée de 95 à 99% d'eau, les concentrations en électrolytes varient en fonction du débit salivaire et de l'état d'hydratation de l'organisme. En pratique, le pH salivaire oscille entre 5,8 et 7,6. Il est influencé à la fois par le débit salivaire (le mâchement d'un chewing-gum augmente le débit salivaire et peut augmenter le pH), l'âge (le débit salivaire diminue avec l'âge), les repas (un aliment ou une boisson acide peut faire chuter le pH) et les états pathologiques du patient. [48]

On retrouve aussi dans la salive des substances organiques comme des enzymes salivaires antiseptiques et protectrices, des mucines lubrifiantes et des immunoglobines antibactériennes. [52]

En l'absence de stimulation, les glandes salivaires n'ont pas d'activité sécrétoire significative. Le débit et la composition de la sécrétion sont fonction de commandes nerveuses. En pratique, la stimulation du système parasympathique entraîne la sécrétion continue d'une quantité modérée de salive maintenant les muqueuses humides. En revanche, la stimulation sympathique (dominant en période de stress) cause l'assèchement de la bouche. Cet assèchement est dû à une vasoconstriction des artérioles salivaires entraînant une diminution du débit sanguin à destination des glandes salivaires et par conséquent une diminution du débit salivaire.

- vascularisation de la muqueuse buccale :

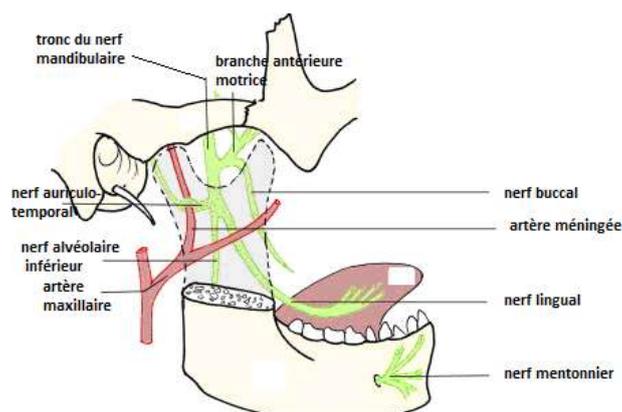


Schéma 19 : Anatomie vasculaire de la région buccale [53]

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 artères sub-terminales gagnent la sous-muqueuse ou à défaut, si elle est absente, le chorion conjonctif où elles donnent naissance à des artérioles qui forment un réseau plan de vaisseaux anastomosés. De ce dernier, naît un second réseau capillaire se localisant dans la couche papillaire du tissu conjonctif. La circulation de retour est assurée par un réseau veineux adjacent au réseau afférent. Les nombreuses veinules du tissu conjonctif confluent avec les veines linguales, faciales et rétro-mandibulaires ; le sang veineux transite ensuite par la veine jugulaire interne, la veine sous-clavière et la veine cave supérieure avant d'attendre le cœur droit. Un principe actif absorbé à partir de la muqueuse buccale ne sera donc pas soumis à un métabolisme pré-systémique hépatique.

- schéma général :

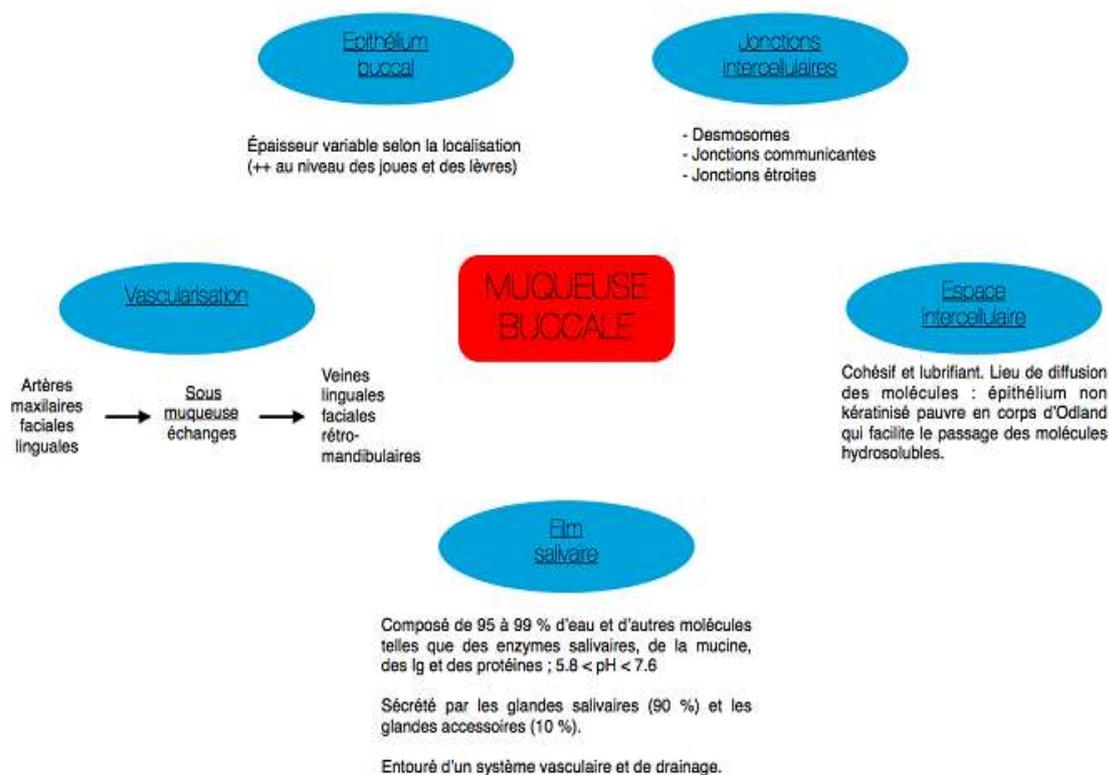


Schéma 20 : Acteurs de la muqueuse buccale

iii/ Pénétrabilité de la muqueuse buccale :

* Variation de perméabilité de la muqueuse buccale :

- influence du PA administré : [51]

Le poids moléculaire :

La perméabilité de la muqueuse buccale diminue avec l'augmentation du poids moléculaire. Cependant, l'influence du poids moléculaire ne peut être dissociée de la structure chimique du principe actif et de son degré d'hydrophilie. On considère ainsi que l'absorption buccale chute sensiblement au-delà d'un poids moléculaire de 300Da.

L'influence de la lipo-solubilité et du degré d'ionisation :

Les études montrent que la perméabilité épithéliale augmente avec la lipo-solubilité du principe actif. Cette relation croissante entre le transport et la lipo-solubilité n'est cependant pas systématique et souvent l'absorption est maximale pour une valeur de solubilité optimale de la substance administrée.

Une substance très lipophile tend à se concentrer dans la muqueuse au lieu de la traverser.

Dans le cas des substances ionisables, le transfert des acides et des bases faibles d'une solution aqueuse vers la muqueuse buccale croît avec le pourcentage de forme ionisée et liposoluble. Toutefois, une élévation du degré d'ionisation n'entraîne pas systématiquement une diminution proportionnelle de la perméabilité tissulaire. In vivo, cela a notamment été vérifié avec l'absorption buccale de fentanyl [54] et in vitro avec la morphine [55] et le fentanyl. [56] Ces résultats suggèrent la coexistence de voies de passage polaires et apolaires au sein des couches épithéliales. Ainsi, les substances présentant une solubilité biphasique, c'est-à-dire à la fois aqueuse et huileuse, seraient les plus aptes à pénétrer l'épithélium buccal.

- influence de l'épithélium

Comme démontré précédemment, un épithélium non kératinisé de faible épaisseur favorise la diffusion des PA lipophiles comme le fentanyl.

- conclusion

La biodisponibilité buccale sera donc conditionnée par les caractéristiques physicochimiques de la muqueuse et du PA. Les meilleurs résultats 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 aux caractéristiques moins favorables ou au contact d'une région épithéliale moins perméable, l'absorption chute considérablement.

La muqueuse palatine serait une excellente plateforme d'application mais elle présente une perméabilité insignifiante, y compris aux substances liposolubles.

Bien qu'elle soit très perméable, la muqueuse sublinguale se prête mal à la mise en place d'un dispositif de libération en raison de l'accumulation locale de salive et par l'inconfort que peut générer la présence d'un système à cet endroit.

La muqueuse tapissant la face interne des joues constitue donc le meilleur site d'application d'un système de libération tant en terme de perméabilité que d'acceptabilité.

** Système de diffusion : la muco-adhésion

- définitions et mécanisme d'action [51] [57]

La bio-adhésion traduit la capacité de certains matériaux d'origine synthétique ou naturelle d'adhérer à un tissu biologique pour une durée prolongée. La muco-adhésion est un cas particulier de la bio-adhésion où le substrat est représenté par une muqueuse de l'organisme. Sa particularité vient du fait qu'elle se déroule toujours en milieu humide. La muqueuse buccale est recouverte par un film salivaire. Ce film a une épaisseur trop faible pour jouer le rôle de support. Ce dernier servira donc de médiateur entre le dispositif et le tissu épithélial sous-jacent appelé support. Toutes les formes galéniques peuvent être formulées afin de présenter des propriétés de bio-adhésion par le choix des excipients, de structures et de morphologie.

- principe de la forme bio-adhésive :

Pour être active, la forme bio-adhésive est immobilisée au niveau d'une muqueuse de l'organisme, ici la muqueuse buccale constitue un site favorable à l'absorption systémique du fentanyl de part ses caractéristiques. En résistant aux mécanismes d'élimination, la bio-adhésion permet d'augmenter l'absorption systémique du principe actif.

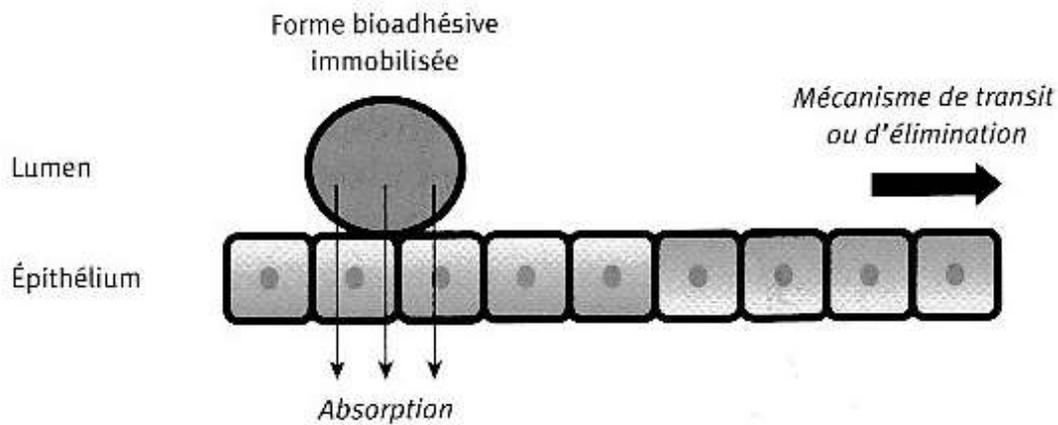


Schéma 21 : Principe d'absorption d'une forme bioadhésive [57]

Il existe plusieurs mécanismes de bio-adhésion, c'est la nature physico-chimique des polymères qui conditionnera le mécanisme.

En général, les polymères muco-adhésifs développent des liaisons électrostatiques ou des liaisons hydrogènes grâce à la présence de groupement fonctionnel type -OH, -NH₂ ou -COOH. A ces interactions, on peut ajouter les phénomènes d'inter-diffusion entre les chaînes des polymères hydrophiles et le réseau de glycoprotéines du substrat, renforçant ainsi la bio-adhésion.

- principe de la voie sublinguale :

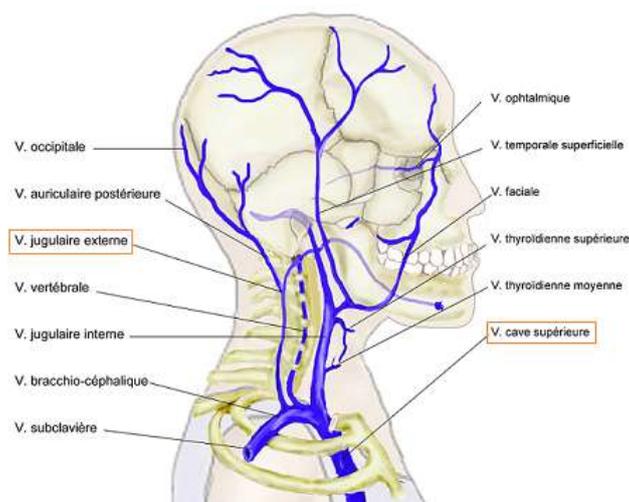


Schéma 22 : Système veineux de la tête d'après lookfordiagnosis.com

Après avoir traversé la muqueuse buccale, le principe actif va être transféré dans la circulation veineuse en passant par la veine linguale et maxillaire puis par la veine jugulaire externe pour enfin rejoindre la veine cave supérieure. Par cette voie, le passage hépatique est complètement shunté et le principe actif ne subit donc pas l'action des sucs gastro-intestinaux. [3]

- facteurs influençant sur la bio-adhésion :

- l'environnement :

L'environnement du système de bio-adhésion influe sur l'absorption du principe actif. En effet, la température corporelle module le film salivaire et l'état des polymères favorisant la diffusion des principes actifs. Le pH et la composition ionique de l'environnement entraîne une variation de pression osmotique exercée sur le substrat. Les ions monovalents tendent à diminuer la bio-adhésion alors que les ions divalents favorisent le passage des principes actifs. [51]

- caractéristiques polymère-substrat : [51]

Les propriétés du polymère et du substrat jouent un rôle majeur dans la diffusion du principe actif. Les polymères muco-adhésifs peuvent être définis comme des macromolécules organiques de haut poids moléculaire portant de nombreux groupements fonctionnels capables d'établir des liaisons de type hydrogène (exemples : -OH, -NH₂ et -COOH) à l'origine de la bio-adhésion. Au niveau de la muqueuse buccale, ces liaisons se font avec des polysaccharides du glycocalyx enveloppant les cellules épithéliales.

Selon leur structure chimique, les excipients muco-adhésifs se comportent comme donneurs et/ou accepteurs de liaisons hydrogènes. Ces excipients sont soit des polymères synthétiques comme les dérivés acryliques, les oxydes de polyéthylène ou naturels d'origine végétale comme les alginates, les pectines ou encore d'origine animale comme la gélatine ou les dérivés de la chitine. La synthèse de polymères muco-adhésifs reste aujourd'hui mal connue, par contre de nombreuses études sont menées afin d'optimiser les propriétés muco-adhésives de certains polymères notamment des polymères d'acides acryliques. On peut citer que l'introduction de chaînes latérales de polyéthylènes glycols dans un polymère acrylique augmente le potentiel de liaisons hydrogènes du muco-adhésif tout en lui conférant une flexibilité lors du contact avec la muqueuse.

En conditions idéales de bio-adhésion, on cherche à avoir un substrat hydraté cohésif et un polymère raisonnablement ramifié (plus le polymère est ramifié, moins il pénétrera le substrat), de structure la plus proche du substrat pour faciliter la diffusion.

- le transfert d'eau : [51]

Une autre composante fondamentale du processus de muco-adhésion est le transfert d'eau du tissu biologique vers le polymère muco-adhésif. La capacité d'adhésion initiale des bio-adhésifs en milieu hydraté dépend du degré d'hydratation interfaciale ainsi que de la vitesse et de la capacité d'absorption d'eau par le bio-adhésif. L'hydratation du muco-adhésif entraîne un déploiement de ses chaînes polymériques permettant aux groupes fonctionnels d'établir des liaisons avec la muqueuse. Le maintien d'un joint durable implique le gonflement du polymère muco-adhésif. Toutefois, il n'a pas été constaté que les joints muco-adhésifs étaient d'autant plus performants que le degré de gonflement des polymères impliqués était faible. Certains polymères anioniques neutralisés comme le carboxyméthylcellulose ou les polyacrylates de sodium ont des propriétés muco-adhésives flatteuses au départ (ils gonflent intensément après hydratation) mais la cohésion de leur joint muco-adhésif n'est pas maintenue dans le temps. Le recours à des dérivés thiolés de ces deux polymères renforcerait leur cohésion à l'état hydraté.

En résumé, le contact intime d'une préparation muco-adhésive sèche (film, comprimé...) avec la muqueuse buccale induit une désorption d'eau tissulaire. Les sites fonctionnels de l'hydrogel formé in situ établiraient presque instantanément des liaisons de type hydrogène avec les glycoprotéines épithéliales superficielles constituant le glycocalix. L'adhésion est d'autant plus intense que le nombre de groupes fonctionnels est élevé. L'appauvrissement en eau de la surface épithéliale est nécessaire à l'établissement des liaisons adhésives et maintient la cohésion du joint adhésif dans le temps. L'évolution dépendra des conditions d'hydratation et des contraintes mécaniques exercées sur ce joint. Si la préparation n'est pas isolée du fluide salivaire, le joint muco-adhésif sera progressivement lessivé à partir de sa périphérie.

- classification des systèmes de muco-adhésion : [52] [57]

La classification peut se faire selon deux critères. On peut classer ces systèmes selon leur mode de diffusion, ils peuvent être uni-directionnels, la libération du PA se fait alors dans la muqueuse buccale. Toutefois, dans la plupart des cas ce sont des systèmes de diffusion multi-directionnels c'est-à-dire à la fois buccale et salivaire. Avec ce deuxième type de système, il ne faut pas négliger qu'en cas d'inactivation du PA au cours du cycle entéro-hépatique, l'effet thérapeutique de la libération salivaire peut être diminué voir perdu.

Enfin, ils peuvent être classés selon le type de polymères ajoutés aux excipients, le recours aux polymères de première génération permet une bio-adhésion au contact de l'eau par la formation de liaisons physiques ou hydrogènes. Alors que l'utilisation de polymère de deuxième génération met à profit la liaison du système à un site d'action spécifique. **(cf Annexe 1)**

b/ Les molécules commercialisées :

ACTIQ° :

Galénique :

Commercialisé aux Etats-Unis depuis 1998 et en France depuis 2002 par les laboratoires Cephalon, c'est un dispositif de libération non invasif multi-directionnel. La forme pharmaceutique est une matrice de poudre comprimée en forme de losange fixée à l'aide d'une colle alimentaire (amidon de maïs, saccharose et eau purifiée) sur un applicateur buccal en plastique incassable sur lequel est inscrit le dosage du fentanyl.

Les unités sont dosées à 200, 400, 600, 800, 1200 ou 1600 microgrammes fournies en boîte de 3 ou 30 unités. Remboursée à 65% par la sécurité sociale, le prix de revient d'une dose tout dosage confondu est de 9,09 euros. [39]

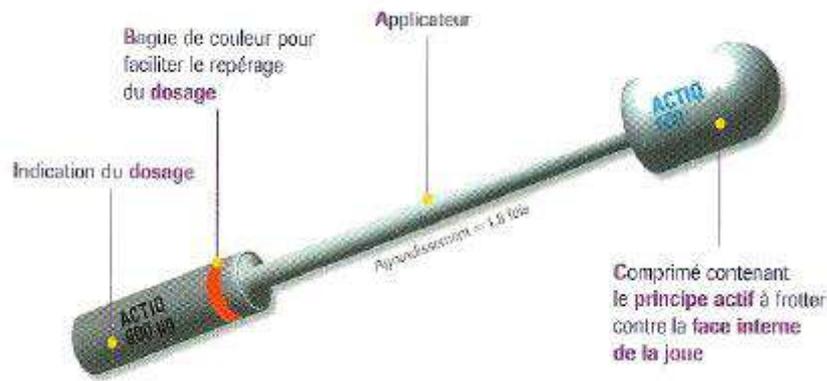


Schéma 23 : Dispositif de libération unitaire de fentanyl 400 microgrammes [58]

Pharmacocinétique :

Absorption : (cf ANNEXE 2)

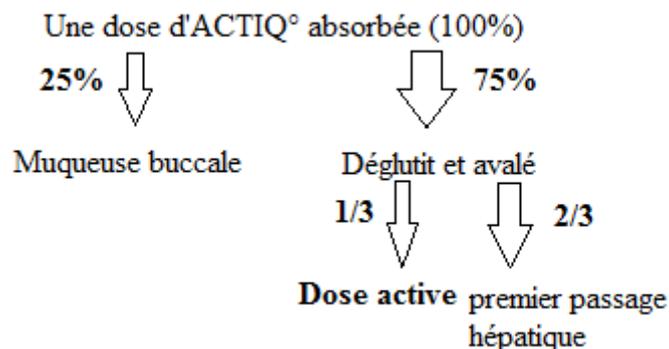


Schéma 24 : Profil d'absorption d'une dose d'ACTIQ°

Lors de l'administration d'une dose de fentanyl via ce dispositif, 75% de la dose est diluée dans la salive et déglutit par le patient. Il reste alors environ 25% de la dose absorbée par la muqueuse buccale. Parmi les 75% de la dose avalée, 2/3 seront éliminés lors du premier passage hépatique, il restera donc 1/3 soit 25% de dose active (équivalente à l'absorption transmucoale). Ainsi, la biodisponibilité d'une dose de fentanyl administrée par l'ACTIQ° est de l'ordre de 50%. L'Oral Transmucosal Fentanyl Citrate (OFTC) est absorbé en totalité via la muqueuse buccale et par déglutition en 14 à 17 minutes avec des variations individuelles allant de 6 à 31 minutes. [41] En moyenne, le Tmax de l'ACTIQ° oscille entre 40 minutes pour les plus faibles dosages à 20 minutes pour les plus fortes doses [59]. On observe une

concentration maximale (Cmax) variant de 0.4ng/mL à 25ng/mL et un temps de demi-vie de 3.2 à 6.4 heures pour des doses respectives de 200 et 800 microgrammes d'OFTC. [60]

Élimination :

Moins de 7% du fentanyl sera excrété dans les urines sous forme inchangée et environ 1% se retrouvera dans les fèces. Les métabolites, quant à eux, sont essentiellement éliminés via les urines. Le temps d'élimination du fentanyl administré via l'ACTIQ° est estimé à environ 7 heures. [39, 59]

Linéarité des paramètres pharmacocinétiques :

En cas d'administration de plusieurs doses, la pharmacocinétique reste indépendante à chaque dose.

D'après une étude clinique [61], la pharmacocinétique du fentanyl transmuqueux n'est pas modifiée chez douze volontaires âgés de 60 à 75 ans par rapport à douze volontaires âgés de 18 à 40 ans. Même si en pratique la personne âgée reste plus sensible au fentanyl que la personne jeune, il n'existe aucune variation dans la cinétique de la molécule.

Posologie :

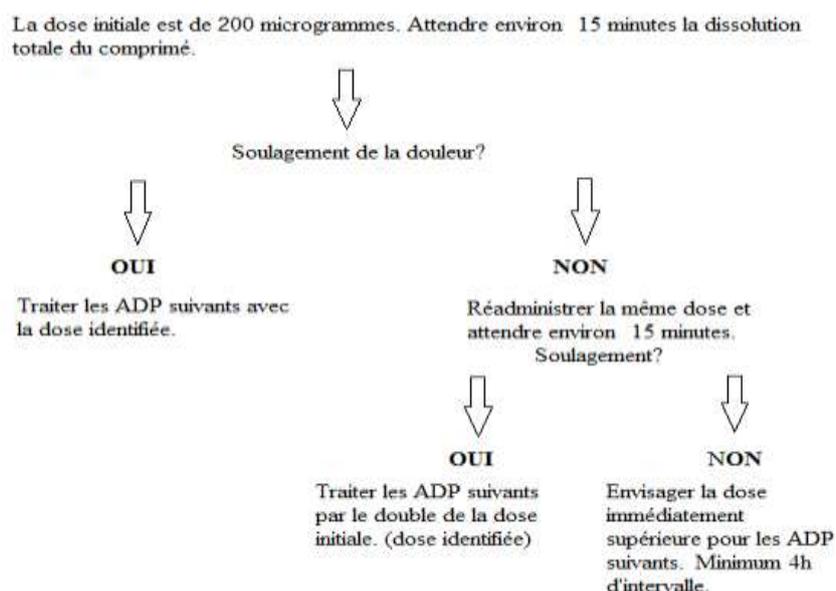


Schéma 25 : Méthode de titration de l'ACTIQ° en instauration de traitement

La dose initiale d'ACTIQ° est de 200 µg avec une augmentation de la posologie si nécessaire conforme à la gamme de dosages disponibles (200, 400, 600, 800, 1200 et 1600 µg). Pendant la titration, si l'analgésie n'est pas obtenue avec la première dose d'ACTIQ°, une seconde unité du même dosage peut être administrée mais il ne faudra jamais dépasser plus de deux doses pour traiter un ADP. Lorsque le traitement de plusieurs ADP consécutifs nécessite plus d'une unité d'ACTIQ° par ADP, il convient de passer au dosage immédiatement supérieur. Une fois la dose efficace établie, le patient doit utiliser cette dose et limiter sa consommation à un maximum de quatre unités d'ACTIQ° par jour. Dans le cas contraire, la posologie et par conséquent la titration sont à revoir le plus rapidement avec le médecin. Tout réajustement de dose doit être réalisé sous surveillance médicale. L'arrêt du traitement par l'ACTIQ° se fait dès que le patient n'en ressent plus le besoin, toujours sous avis médical. [39]

Mode d'emploi et conseils d'utilisation :

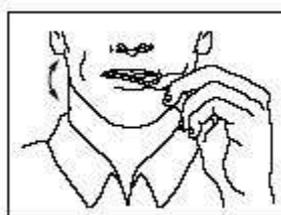
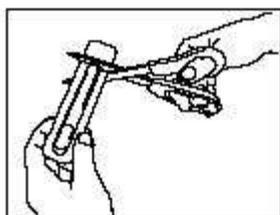


Schéma 26 : Conseils pour une bonne utilisation de l'ACTIQ° [47]

Le bâtonnet doit être sorti du blister en ôtant complètement l'opercule de protection. Une fois déemballé, le dispositif doit être immédiatement placé dans la bouche du patient. Le patient doit frotter (idéalement des mouvements demi-circulaires en 'va et vient') l'extrémité du bâtonnet contre sa muqueuse jugale, le fentanyl aromatisé aux baies rouges se dissout alors et est absorbé par la muqueuse. Il faut laisser fondre le comprimé au contact de la face interne de la joue et la face externe des gencives pour optimiser le degré d'exposition de la muqueuse au produit actif. Il ne faut ni le sucer, ni le mâcher, ni le croquer car l'absorption transmuqueuse est plus rapide que l'absorption par voie gastro-intestinale.

Quand le médicament est partiellement consommé, le reste du comprimé doit être dissout sous le robinet avec de l'eau chaude. L'applicateur est stocké dans le container prévu à cet effet qui est fourni par le laboratoire dans l'emballage de

l'ACTIQ°. Il est important que le pharmacien mentionne à chaque délivrance que ces produits doivent être conservés hors de la portée des enfants. En effet, de 1998 à 2007, l'ANSM (ex AFSSAPS) a recensé 3 enfants morts suite à la prise d'ACTIQ° délivré à leur grande mère. [62]

Contre-indications propre à l'ACTIQ° :

Mise à part les contre-indications classiques du citrate de fentanyl, depuis mars 2013, une contre-indication a été rajoutée au RCP. L'ACTIQ° est contre-indiqué dans le traitement de la douleur aiguë autre que les ADP (douleurs post opératoires, céphalée, migraine...) dans le but de dissuader au maximum les prescriptions hors AMM de cette forme pharmaceutique.

Effets indésirables propres à l'ACTIQ° :

Des réactions au niveau du site d'administration peuvent être décrites par les patients telles que des saignements de gencives ou des irritations locales. Il faut garder en mémoire que les patients cancéreux souffrent généralement à la base de mucites et de lésions bucco-gingivales, les effets indésirables peuvent donc accentuer certaines pathologies préexistantes. [47]

De plus, chaque comprimé d'ACTIQ° renferme environ 2 g de glucose qu'il faudra prendre en compte notamment chez le sujet diabétique. On devra également conseiller aux patients traités par ACTIQ°, une hygiène buccale irréprochable afin de prévenir toutes caries ou ulcérations dentaires. [47] [63]

Les effets secondaires ne sont pas plus fréquents qu'en cas d'administration de morphine intra-veineuse à des doses équianalgésiques. [39, 64]

EFFENTORA° :



Schéma 27 : Les différents dosages d'EFFENTORA° [45]

Galénique : [47]

Commercialisé en Europe depuis 2008 par le laboratoire Cephalon°, EFFENTORA° renferme du citrate de fentanyl sous forme de comprimé gingival oravescent.

Les comprimés gingivaux sont plats, ronds, à bords biseautés, portant l'inscription « C » d'un côté et de l'autre « 1 » pour EFFENTORA° 100 µg, « 2 » pour EFFENTORA° 200 µg, « 4 » pour EFFENTORA° 400 µg, « 6 » pour EFFENTORA° 600 µg et « 8 » pour EFFENTORA° 800 µg.

Les comprimés sont dosés à 100, 200, 400, 600, 800 microgrammes en boîte de 4 pour les dosages de 100 et 200 microgrammes ou 28 comprimés quelque soit le dosage. En boîte de 4 comprimés, la dose unique revient à 8,08 euros alors qu'en boîte de 28 comprimés elle est de 7,18 euros. EFFENTORA° est une spécialité pharmaceutique remboursée à 65% par l'assurance maladie.

Cette galénique est basée sur un système oravescent, quand le comprimé commence à se dissoudre, l'environnement s'acidifie grâce à une effervescence libérant de l'acide citrique et du dioxyde de carbone présents dans la formulation.

Dans un premier temps cette acidification permet la dissolution de la forme ionisée du fentanyl et au fur et à mesure que les réactions chimiques progressent, le pH deviendra alcalin et la forme non ionisée pourra se dissoudre. [65]

Pharmacocinétique :

Absorption : (cf ANNEXE 2)

La dissolution du comprimé gingival se fait en 14 à 25 min et ne demande aucune participation active de la part du patient. L'absorption fait suite à une réaction chimique du comprimé mis en contact avec la gencive. Il va fondre avant de libérer du dioxyde de carbone qui sera à la base de la synthèse d'acide carbonique responsable d'une augmentation de pH. Cette élévation de pH favorise la perméabilité du fentanyl à travers la muqueuse buccale. 50% de la dose administrée utilisera le passage transmuqueux alors que le reste de la dose sera déglutie, avalé et subira l'effet du premier passage hépatique. [60] Environ 30% de la fraction ingérée échappe à l'élimination lors du premier passage hépatique et devient alors disponible sur le plan systémique. Au final, on accorde une biodisponibilité de 65%. Pour EFFENTORA° 400 microgrammes, le T max a été évalué à 46,8 minutes avec une Cmax à 1,02 ng/ml. Ces valeurs sont applicables aux autres dosages car les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl sont dose-proportionnelle [24]. A noter que certains paramètres pharmacocinétiques, notamment la Cmax, varient en fonction du nombre de prises par ADP. Par exemple, quatre doses d'EFFENTORA° 100µg ne sont pas équivalentes en termes de Cmax à une unique dose d'EFFENTORA° 400µg.

Elimination :

Le temps de demi-vie terminale est de 22 heures. [24]

Linéarité des paramètres pharmacocinétiques :

La Cmax est plus élevée si on administre quatre doses de 100 microgrammes à la place d'une dose de 400 microgrammes. Cette différence peut s'expliquer par la différence de surface de contact entre un comprimé et quatre comprimés. [60]

Posologie :

Initiation du traitement : [24]

La dose initiale est de 100 microgrammes. Attendre environ 15 minutes la dissolution totale du comprimé.

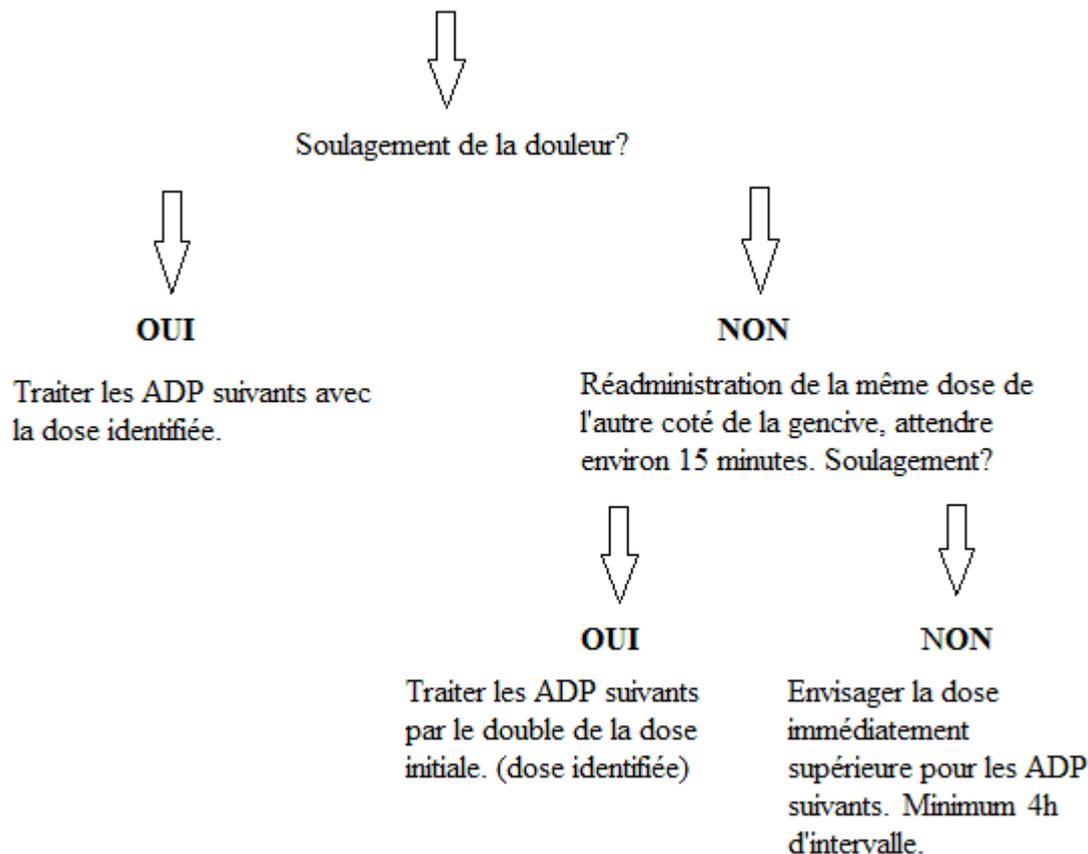


Schéma 28 : Méthode de titration pour l'EFFENTORA°

Pour les patients recevant pour la première fois du fentanyl par voie orale, on initie le traitement avec un comprimé de 100 microgrammes :

- si l'analgésie est suffisante au bout de 30 minutes : la dose efficace est déterminée, elle sera de 100 µg ;

- si l'analgésie est insuffisante au bout de 30 minutes : on utilise un second comprimé de 100 µg que l'on placera de l'autre coté de la bouche. Pour le prochain ADP, on passera immédiatement à la dose supérieure en utilisant un comprimé de 200 µg (ou 2 comprimés de 100 µg). Si dosage est encore insuffisant au bout de 30 minutes, on placera un deuxième comprimé de 200 µg (ou 4 comprimés de 100 µg) ... en respectant une dose maximale de 800 microgrammes par prise. Lors de la

titration, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre ADP par EFFENTORA°.

Lorsque l'on est en rotation d'opioïdes, c'est-à-dire que le patient bascule d'une forme orale de fentanyl comme de l'OXYNORM° vers l'EFFENTORA°, une dose initiale supérieure à 100 microgrammes peut être envisagée.

Une fois la dose efficace déterminée lors de la phase de titration, les patients doivent continuer d'utiliser un seul comprimé de cette dose. Les ADP peuvent varier en intensité et la dose requise d'EFFENTORA° peut augmenter avec le temps en raison de la progression de la maladie cancéreuse sous-jacente. Dans ce cas, un second comprimé de la même dose d'EFFENTORA° pourra être administré. Dans le cas où un second comprimé se serait avéré nécessaire, un réajustement de la dose d'entretien habituelle devra être réalisé selon les mêmes principes que lors de l'initiation du traitement. Pour ce réajustement, on applique le même principe que lors de l'initiation de traitement.

Si le patient présente plus de quatre ADP par jour, un réajustement du traitement morphinique de fond est indispensable.

Mode d'emploi et conseils d'utilisation : [45]

Pour sortir le comprimé de la plaquette thermoformée, le patient doit plier l'alvéole le long de la ligne indiquée et retirer la pellicule protectrice. Il ne faut pas essayer de pousser le comprimé à travers la feuille de couverture car cela pourrait endommager le comprimé gingival. En effet, le conditionnement des comprimés d'EFFENTORA° est soumis à un brevet qui permet une sécurité optimale pour les enfants, on parle du brevet 'child proof' [66]. Le comprimé doit ensuite être sorti de l'alvéole sans l'écraser ni le couper. Un comprimé ne doit jamais être conservé après être sorti de sa plaquette. En effet l'intégrité du comprimé pourrait être compromise et il existe un risque d'exposition accidentelle du médicament.

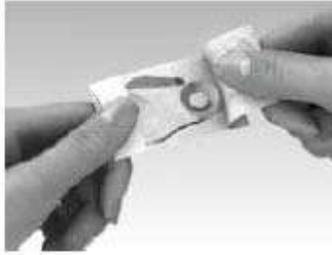


Schéma 27 : Déconditionnement d'une dose d'EFFENTORA°

[67]

Une fois sorti, le patient doit placer le comprimé entier dans la cavité buccale près d'une molaire entre la joue et la gencive ou sous la langue. Le comprimé se dissout généralement en l'espace de 14 à 25 minutes sans manipulation active.



Schéma 28 : Application buccale d'un comprimé d'EFFENTORA° [67]

Le temps de présence du comprimé ne semble pas avoir d'influence sur le passage précoce du fentanyl dans la circulation sanguine. Ainsi, si au bout de 30 minutes il reste des morceaux du comprimé dans la bouche, le patient peut les avaler sans risque avec un grand verre d'eau. Il est important de préciser au patient que le comprimé ne doit pas être sucé, mâché ni avalé et qu'il ne faut pas manger ni boire pendant la prise car les concentrations plasmatiques seraient alors inférieures à celles obtenues lors de l'utilisation selon les instructions.

En cas d'irritation des muqueuses buccales, il est recommandé de changer l'emplacement du comprimé.

Enfin, lors de la délivrance d'EFFENTORA°, on peut préciser au patient quelques conseils notamment sur le moment de prise et la gestion des oublis.

L'EFFENTORA° s'utilise avant ou après le repas et non pendant et on doit éviter la consommation de jus de pamplemousse (IM) et d'alcool (augmentation des EI) avec ce médicament.

En cas d'oubli de la prise d'EFFENTORA°, le patient peut prendre le comprimé si l'ADP est encore présente sinon il faut attendre le prochain ADP sans doubler la dose. [47]

Effets indésirables propres à l'EFFENTORA°: [24]

Comme pour tout traitement par opioïdes, si le patient ressent une sensation de vertige et/ou de somnolence avant la dissolution complète du comprimé, il faut lui conseiller de se rincer immédiatement la bouche avec de l'eau et de recracher les morceaux de comprimé restant dans le lavabo ou les toilettes. Lors de la prise, si le patient voit sa respiration modifiée devenant lente et/ou superficielle, une consultation du médecin traitant est alors recommandée. [47]

ABSTRAL ° :



Schéma 29 : Les différents dosages de l'ABSTRAL° d'après www.empr.com/abstral/drug/3819/

Galénique :

Commercialisé en France depuis 2009 par les laboratoires Prostakan, ABSTRAL° représente une gamme de comprimés sublinguaux de formes différentes selon le

dosage. De même, le conditionnement sous plaquettes thermoformées peut varier selon les dosages. [24, 68]

Dosages existants	Forme du comprimé	Conditionnement
ASTRAL° 100 µg	Comprimé rond blanc	Boite de 10 ou boite de 30 Couleur bleu clair
ASTRAL° 200 µg	Comprimé ovale blanc	Boite de 10 ou boite de 30 Couleur rouge
ASTRAL° 300 µg	Comprimé triangulaire blanc	Boite de 10 ou boite de 30 Couleur marron
ASTRAL° 400 µg	Comprimé en forme de losange blanc	Boite de 10 ou boite de 30 Couleur violet
ASTRAL° 600 µg	Comprimé en forme de « D » blanc	Boite de 30 Couleur indigo
ASTRAL° 800 µg	Comprimé oblong blanc	Boite de 30 Couleur bleu foncé

Formes et conditionnement des comprimés d'ABSTRAL° [24]

Cette spécialité est remboursée à 65% par l'assurance maladie, la boite de 10 comprimés est à 74,35 euros et la boite de 30 comprimés est à 213,37 euros.

Tous ces comprimés sont formulés de telle manière à avoir une désintégration rapide sublinguale muco-adhésive. Ils sont formés de particules hydrosolubles recouvertes de fentanyl et d'agents muco-adhésifs formant un système multi-directionnel. [60, 68]

Pharmacocinétique : [24, 60]

Absorption : (cf ANNEXE 2)

Le fentanyl présent dans l'ABSTRAL° est absorbé rapidement au cours des 30 minutes suivant l'administration. La biodisponibilité de cette forme galénique n'a jamais vraiment été étudiée, elle est estimée à environ 70%.

La C_{max} varie de 0,24 ng/mL à 1,3 ng/mL pour les dosages respectifs de 100 à 800 microgrammes. Le T_{max} pour une dose unique est compris entre 0,5 et 1 heure alors qu'il est de 0,5 à 2 heure(s) pour des doses répétées.

Elimination :

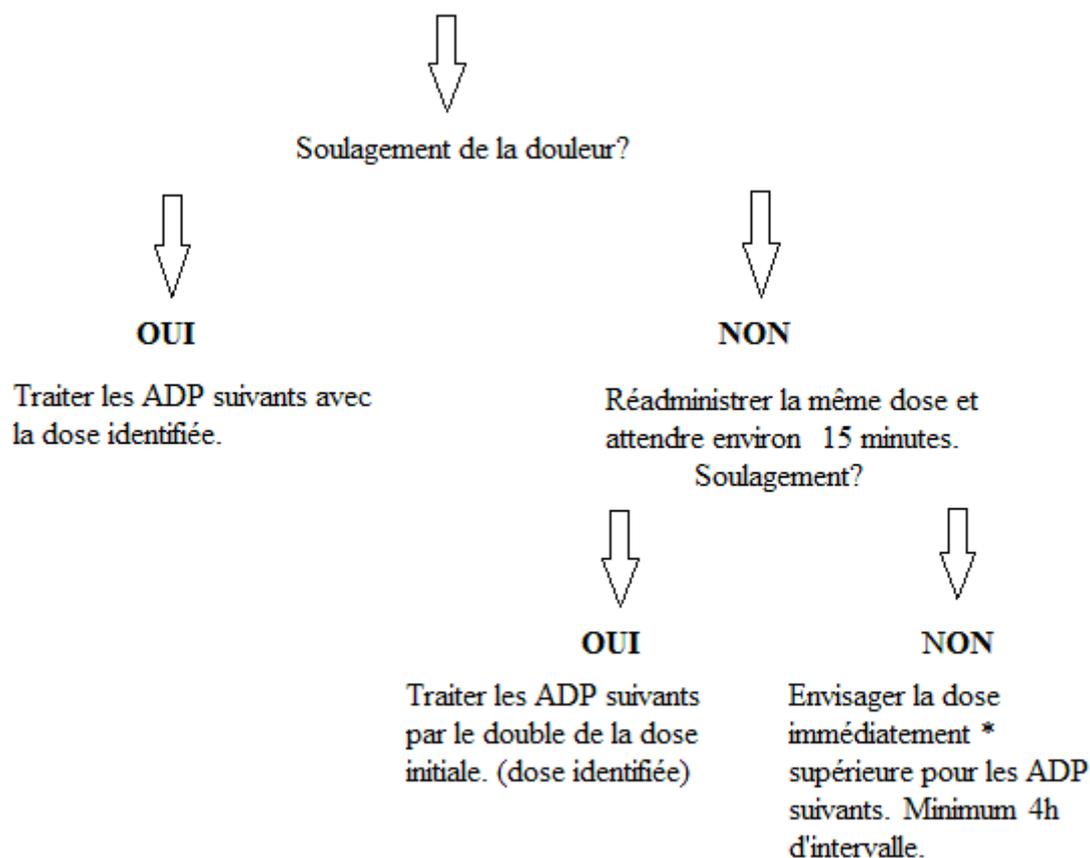
Le temps de demi-vie terminal est de l'ordre de 20 heures.

Linéarité des paramètres pharmacocinétiques :

Tous ces paramètres pharmacocinétiques sont dose-proportionnelle pour la gamme de dosages disponibles.

Posologie :

La dose initiale est de 100 microgrammes. Attendre environ 15 minutes la dissolution totale du comprimé.



*Pour des doses initiales supérieures ou égales à 400 microgrammes, le dosage du comprimé sublingual supplémentaire est de 200 microgrammes.

Schéma 30 : Méthode de titration de l'ABSTRAL° [47]

L'initiation de traitement se fait toujours par un seul comprimé sublingual de 100 µg. Si une analgésie adéquate n'est pas obtenue dans les 15 à 30 minutes suivant l'administration du comprimé sublingual, un comprimé sublingual supplémentaire de 100 µg peut être administré. Si une analgésie adéquate n'est toujours pas obtenue dans les 15 à 30 minutes suivant la première dose, pour le traitement du prochain ADP il faudra envisager d'administrer le dosage supérieur. L'augmentation posologique doit se poursuivre par étape jusqu'à obtention d'une analgésie adéquate.

Pour des doses initiales de 400 µg et plus, le dosage du comprimé sublingual supplémentaire doit être de 200 µg.

Pendant la phase de titration, le nombre maximal de comprimés sublinguaux administrés pour un seul accès douloureux paroxystique ne doit pas être supérieur à deux.

Mode d'emploi et conseils d'utilisation :

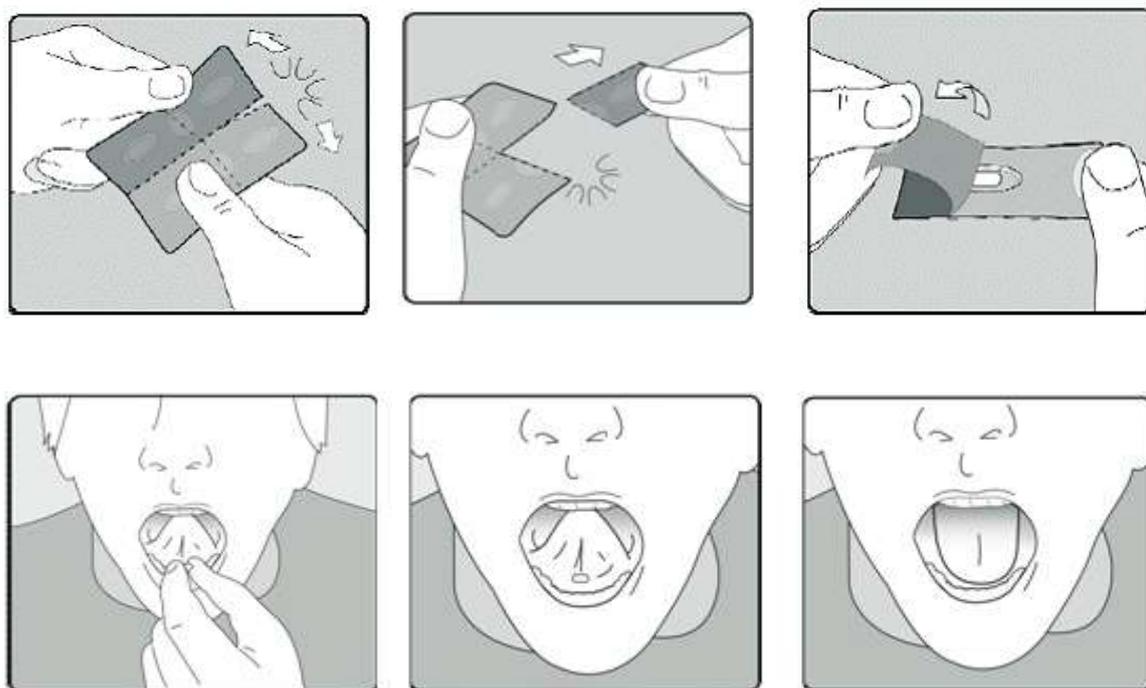


Schéma 31 : Conseils d'administration de l'ABSTRAL° [69]

Il est important de préciser au patient qu'il doit avant tout séparer une des alvéoles de la plaquette en la pliant pour la détacher le long des perforations. Il doit ensuite plier l'angle de l'alvéole pour faciliter la séparation de la feuille d'aluminium pour enfin

retirer délicatement le comprimé. Cette technique est décrite par le brevet 'child-proof' [66].

En aucun cas il ne faut pousser le comprimé d'ABSTRAL° à travers l'opercule comme l'utilisation des comprimés habituels.

Ensuite, le comprimé doit être placé sous la langue le plus loin possible (d'après l'AMM), la dissolution intervient souvent en moins d'une minute. Les comprimés sublinguaux d'ABSTRAL° ne doivent pas être avalés, mâchés ou sucés mais on doit les laisser fondre complètement sous la langue. Le patient ne doit pas manger ni boire avant la dissolution complète du comprimé sublingual.

Il est intéressant de conseiller aux patients souffrant de sécheresse buccale d'utiliser de l'eau pour humidifier la muqueuse buccale avant la prise d'ABSTRAL°.

Effets indésirables propres à l'ABSTRAL° : [24, 68]

En plus des effets indésirables classiques du citrate de fentanyl, on peut rencontrer des dysphagies, des ulcérations buccales, des stomatites ou encore des affections linguales notamment liées à la forme galénique.

BREAKYL° :

Galénique :

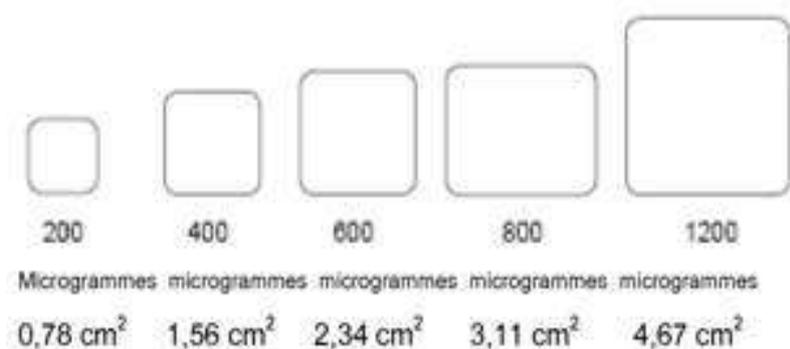


Schéma 32 : Les différents dosages de BREAKYL° [24]

Récemment commercialisé en 2012 par le laboratoire Meda Pharma, avec un SMR important et un ASMR V, le BREAKYL° se présente sous la forme d'un film oro-dispersible soluble en bouche rectangulaire avec une face rose renfermant la

substance active et une face blanche. Cette dernière face permet de minimiser la libération du fentanyl dans la salive afin d'éviter la déglutition de la substance. A l'heure actuelle, il existe 5 dosages, le BREAKYL° 200µg, 400µg et 600µg en boîte de 4, 10 ou 28 films et le BREAKYL° 800µg et 1200µg en boîte de 28 films. La boîte de 4 unités est au prix de 31,72 euros, la boîte de 10 unités est de 72.81 euros alors que la boîte de 28 unités est de 195,66 euros, toutes ces boîtes sont remboursables à 65% par l'assurance maladie.

La taille du film est fonction du dosage utilisé, plus le dosage est élevé, plus la surface du film est importante.

Le conditionnement des films est hautement protégé, chaque film est scellé individuellement dans un sachet avec une sécurité enfant selon le brevet 'child-proof'. [66] [24, 70]

Dans les mois à venir, on devrait voir la commercialisation d'un BREAKYL START ° recommandé dans la phase de titration de la douleur. Cette spécialité contient une unité de chacun des dosages de 200µg, 400µg, 600µg et 800µg. [70]

Pharmacocinétique :

Absorption:

51% de la dose administrée est absorbée par la muqueuse gingivale alors que 49% de la dose est déglutie et sera absorbée plus lentement par le tractus digestif. Les 2/3 de la dose déglutie seront éliminés via l'effet de premier passage hépatique pour ne laisser que 1/3 soit environ 16% de dose active. Au final, la biodisponibilité du BREAKYL° est estimée à 71%.

En fonction du dosage utilisé, la Cmax est comprise entre 0,38 et 2,19 ng/mL et le Tmax est estimé entre 45 à 240 minutes (pour des doses respectives de 200 et 1200 microgrammes).

Elimination :

Le BREAKYL° a un temps de demi-vie avoisinant les 14 heures. [24]

est limitée à 4 ADP par jour. Ce médicament ne doit être pris qu'une seule fois par accès et les doses doivent être espacées au minimum de 4 heures. [71]

Mode d'emploi et conseils d'utilisation : [72]



Schéma 34 : Conseils sur le bon positionnement du film BREAKYL°

Avant tout, il est important de conseiller au patient d'humidifier l'intérieur de la joue avec sa langue ou de boire un verre d'eau. Le film doit être sorti au moment de la pose avec des mains parfaitement sèches. Le film doit être pris entre l'index et le pouce, la face rose coté pouce pour plus de simplicité dans l'application. La face rose est à placer au contact de la muqueuse interne de la joue, on préconisera au patient d'appuyer au moins cinq minutes pour que le film reste en place. Si le patient a besoin de deux films, il doit s'assurer que chacun des films adhère directement à sa muqueuse buccale. Afin d'éviter que les deux films se recouvrent, le patient peut utiliser l'intérieur de la deuxième joue. La dissolution complète du film se fait en 15 à 30 minutes, pendant ce temps le patient doit éviter de toucher le film avec sa langue et encore moins avec ses doigts. Il peut boire après au minimum cinq minutes de temps de pose, par contre l'alimentation sera reprise seulement après dissolution totale du film.

Précautions d'emploi propres à BREAKYL° :

Pour des raisons développées précédemment, les patients présentant une mucite de grade I (mucite non douloureuse caractérisée par un érythème selon l'OMS) doivent être étroitement surveillés lors de la mise en place d'un traitement sous BREAKYL°.

Effets indésirables :

En plus des effets secondaires classiques des opioïdes, on risque de rencontrer des stomatites en raison de l'utilisation de la muqueuse buccale.

Le BREAKYL^o est la dernière forme de fentanyl commercialisée. Selon la revue Prescrire, elle n'apporte aucun progrès clinique comparativement aux formes déjà disponibles. [73]

c/ Avantages et inconvénients de l'administration buccale :

En résumé de la partie sur les formes sèches, il est intéressant de regrouper les avantages mais également les inconvénients de l'administration transmuqueuse buccale. [60, 68]

i/ Les avantages de la voie transmuqueuse buccale :

L'administration buccale apporte quelques solutions aux inconvénients des voies orales et injectables. Par cette voie, il n'y a ni d'inactivation possible dans le tractus gastro-intestinal, ni d'effet de premier passage hépatique. Par conséquent, la biodisponibilité du principe actif, entre autre le citrate de fentanyl, est supérieure par la voie transmuqueuse que par la voie PO classique.

La voie transmuqueuse buccale est une voie non invasive, simple et pratique, apportant un intérêt dans les traitements ambulatoires.

De plus, cette voie d'administration représente un avantage considérable pour les patients ayant des difficultés pour avaler ou déglutir, ou encore des patients présentant des nausées ou des vomissements.

La muqueuse buccale présente une excellente accessibilité avec une sécurité d'emploi importante car on peut retirer le dispositif à tout moment en cas d'urgence. On peut localiser avec précision le dispositif de libération.

Enfin, la muqueuse buccale présente une vascularisation développée et une robustesse facilitant l'emploi de promoteurs d'absorption. On constate de faibles variations de pH conférant une certaine stabilité dans l'absorption.

ii/ Les limites de la voie transmuqueuse:

Comme toutes les voies d'administration, le recours à la muqueuse buccale a ses limites. Nous avons en effet vu précédemment qu'il existe d'importantes variations régionales de perméabilité notamment en fonction du type d'épithélium.

La surface d'absorption reste limitée par rapport à la voie orale (tractus digestif) ou injectable (système artério-veineux). Le patient peut ressentir une gêne occasionnée par un système de libération localisé dans la bouche ainsi que des contraintes externes sur le système de libération comme des réactions au site d'application, une bouche sèche ou encore le développement de mucites. L'administration via la muqueuse buccale peut être gênante lors de certaines pathologies. En effet, les patients cancéreux ont généralement une diminution de production de salive (cause de certains traitements anti-cancéreux) diminuant la dissolution et l'absorption du principe actif à travers la muqueuse.

De plus, la biodisponibilité du fentanyl varie selon les formes transmuqueuses buccales ce qui implique d'ajuster la dose lors du passage d'une forme à une autre.

Pour finir, la facilité de prise et l'effet rapide du fentanyl peuvent entraîner chez certains patients un comportement de dépendance aux opioïdes.

Après avoir décrit les quatre formes sèches de fentanyl commercialisées nous allons nous attarder sur les deux formes nasales.

2/ Les formes nasales :

a/ Etude de la voie nasale :

i/ Caractéristiques de la muqueuse nasale :

La voie nasale met en jeu le système respiratoire du corps humain. Ce système comprend le nez, les cavités nasales, les sinus para-nasaux, le pharynx, le larynx, les bronches et les poumons. On s'intéressera particulièrement aux trois premières structures utiles dans la diffusion nasale.[3, 4, 51]

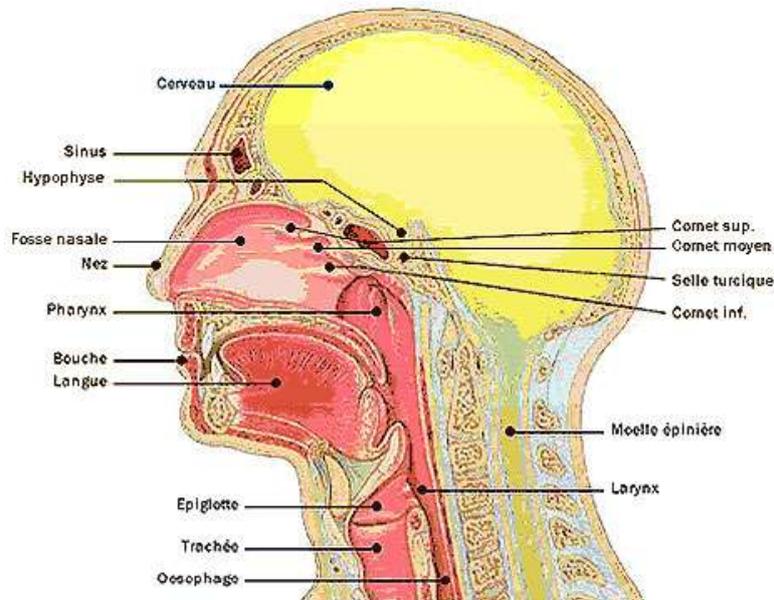


Schéma 35 : Anatomie ORL d'après santeglobale.htm

Le nez :

Il représente la seule partie visible du système respiratoire. Il permet le passage des gaz respiratoires, humidifie, réchauffe, filtre et nettoie l'air inspiré, il sert de caisse de résonance de la voix et abrite des récepteurs olfactifs.

Les sinus para-nasaux :

Ce sont des extensions aériques des fosses nasales situées au niveau d'un os.

Les cavités nasales :

Via les narines, l'air inspiré arrive au niveau des cavités nasales. Ces dernières sont séparées par le septum nasal, composé à l'avant par le cartilage septal du nez et à l'arrière par le vomer et par la lame perpendiculaire de l'ethmoïde. L'arrière de ces cavités communique avec le naso-pharynx par les choanes que l'on peut imaginer comme des entonnoirs.

La partie inférieure des cavités nasales (située au dessus des narines) est tapissée de peau contenant des glandes sébacées et sudoripares ainsi que de nombreux follicules pileux. Ces poils filtrent les grosses particules de l'air inspiré.

Le reste des cavités nasales (98%) est recouvert par la muqueuse nasale composée de deux types d'épithélium en fonction de leur localisation :

- **région olfactive** appelée aussi muqueuse jaune :

Elle représente la région supérieure des cavités nasales, composée d'un épithélium prismatique pseudo-stratifié cilié formé de trois types de cellules : des cellules de soutien, des cellules basales et des cellules réceptrices neurosensorielles.

Elle présente une unique fonction : une fonction olfactive. Ces récepteurs olfactifs sont des terminaisons nerveuses libres sur lesquelles vont se fixer les molécules odorantes. Les neurones olfactifs envoient alors les signaux vers le bulbe olfactif pour finalement aboutir au cerveau via le liquide céphalo-rachidien.

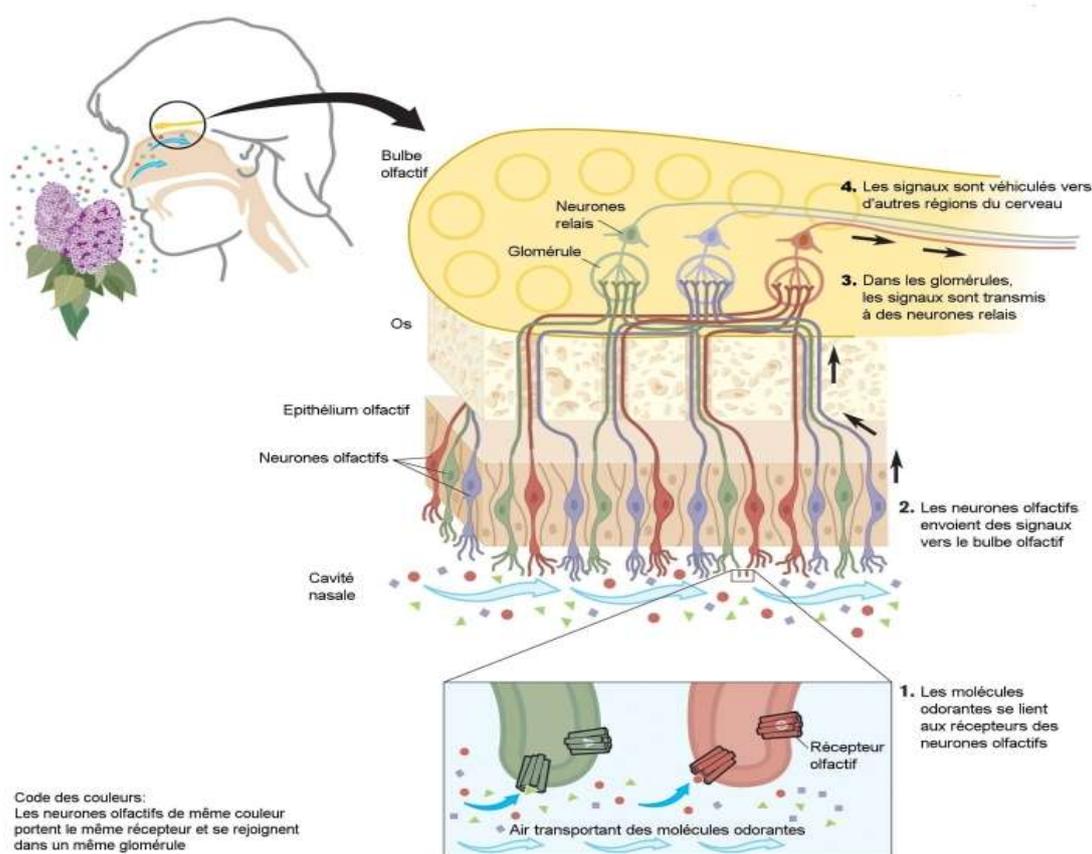


Schéma 36 : Passage des PA par la voie nasale [4, 74]

- **région respiratoire** appelé aussi muqueuse respiratoire ou muqueuse rose :

Elle est formée par un épithélium pseudo-stratifié prismatique cilié avec des cellules caliciformes éparses. Cette muqueuse repose sur une lamina propria riche en glandes muqueuses (environ 1L de mucus secrété par jour), en glandes séreuses (sécrétion de liquide aqueux contenant des enzymes anti-bactériennes) et en eau (humidification de l'air inspiré).

Les cellules ciliées de cette muqueuse créent un léger courant acheminant le mucus contaminé vers la gorge où il sera avalé, dégluti et détruit par les sucs gastriques. La couche de mucus protégeant l'épithélium est de l'ordre de 5 à 10 μm d'épaisseur. Biphasique, il se compose d'une couche profonde de type 'sol' représentée par un liquide péri-ciliaire dans lequel baigne la majeure partie des cils et une couche superficielle de type « gel » dans laquelle la pointe des cils prend appui pour propulser le mucus en direction du pharynx. Le mucus est composé principalement d'eau (95%), de mucines et de glycoprotéines de hauts poids moléculaires qui structurent le mucus et lui confèrent ses propriétés visco-élastiques. Il contient également de l'albumine, des immunoglobines, du lysozyme, des lactoferrines, des sels inorganiques et des lipides. Au niveau de la muqueuse nasale, ce mucus est renouvelé toutes les 20 minutes en moyenne, permettant une 'vidange' rapide du mucus contaminé.

Le pH des sécrétions nasales oscille entre 5.5 et 6.5 chez l'adulte et entre 5.1 et 6.7 chez l'enfant.

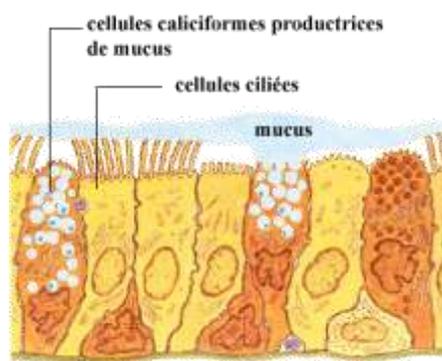


Schéma 37 : Illustration de la muqueuse nasale [74]

Les parois latérales des cavités nasales sont délimitées par 3 paires de cornets cartilagineux (projections osseuses) qui augmentent la turbulence de l'air dans les cavités et augmente la surface de la muqueuse exposée à l'air.

Le tissu épithélial est formé de plexus composés de capillaires et de veines aux parois minces. L'irrigation de la muqueuse est assurée par les artères sphéno-palatines, faciales et ophtalmiques du système carotidien alors que le retour se fait via les veines sphéno-palatines, faciales et ophtalmiques du système carotidien confluant toutes les trois vers la veine jugulaire interne qui va rejoindre directement le cœur droit. Une administration médicamenteuse via la muqueuse nasale permet donc d'éviter l'effet du premier passage hépatique.

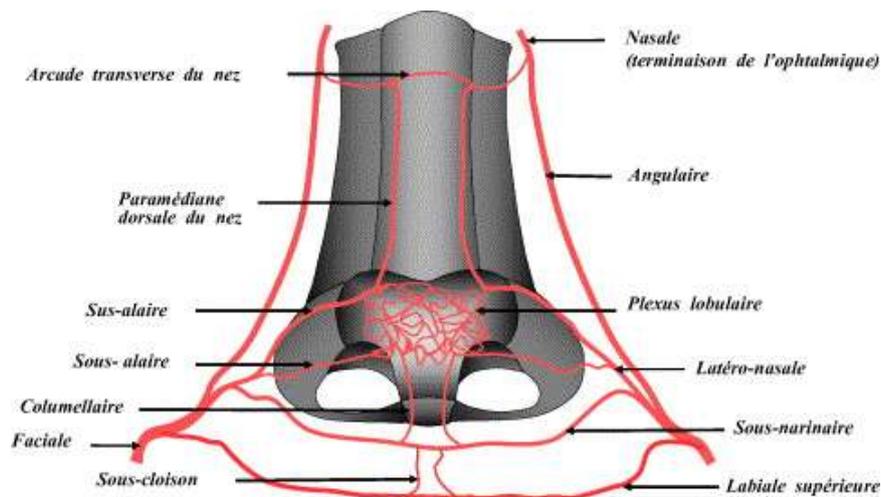


Schéma 38 : Vascularisation de la muqueuse nasale [75]

Ces réseaux artériels et veineux aboutissent à la formation d'un réseau capillaire sous épithélial doublé d'un réseau péri-glandulaire. Ces capillaires sont caractérisés par un endothélium de type fenestré, discontinu, autorisant un va et vient rapide des fluides et autres substances dissoutes à travers la paroi vasculaire.

On peut attribuer à cette région respiratoire, deux fonctions :

- une fonction respiratoire :

Dans un premier temps, la muqueuse nasale épure l'air inspiré dans lequel les grosses particules seront stoppées par les vibrisses et les cils. Puis, l'air tourbillonne dans le courant créé par les cornets, les particules non gazeuses (poussières, débris...) seront alors déviées vers le mucus où elles seront absorbées. Le mucus contaminé passe par l'oropharynx pour enfin être digéré dans le tractus gastro-intestinal.

A cette fonction, on peut ajouter un deuxième rôle de la muqueuse nasale notamment du réseau veineux. En effet, il assure le conditionnement de l'air inspiré en stabilisant sa température de l'air aux environs de 30-32°C et son taux d'humidité à 98% quelques soient les conditions extérieures. Cette humidification de l'air dépend également des sécrétions glandulaires, lacrymales et sinusiennes et de l'humidité véhiculée à la fois par l'air inspiré et expiré.

- une fonction immunitaire :

Au niveau de la muqueuse nasale, il existe une structure particulière, point de départ des réactions immunitaires qui est le MALT (Mucosae Associated Lymphoid Tissue) appelé aussi 'cercle ou anneau de Waldeyer'. Il se compose majoritairement des amygdales, des végétations et du tissu lymphoïde tapissant la trompe d'Eustache en deçà de l'oreille interne.

Les antigènes (Ag) pénètrent par les narines pour venir se déposer sur la muqueuse nasale où ils seront pris en charge par des cellules dendritiques de Langerhans (si Ag solubles) ou par des cellules M (si Ag particulières) qui migrent vers le tissu conjonctif de soutien pour activer les lymphocytes B et T d'où partira finalement une réponse immunitaire régionale puis systémique.

ii/ Paramètres influençant l'efficacité de la voie nasale :

Différents obstacles sont à franchir au niveau de la barrière mucoale, on peut noter la présence d'une couche de mucus plus ou moins épaisse, la perméabilité membranaire ainsi que la présence d'un système enzymatique.[4, 51]

- couche de mucus :

Le mucus nasal peut être qualifié de faible épaisseur, de faible viscosité ce qui lui permet de recevoir l'énergie transmise par les cils mais aussi d'avoir une vitesse de propagation élevée donc une épuration rapide des contaminants aériens. Ce mucus est élastique, propriété indispensable au niveau nasal car elle lui permet de conserver sa cohésion malgré les déformations imposées par la dynamique ciliaire. Enfin, le mucus peut être qualifié de mouillable et d'adhésif ce qui est nécessaire pour son interaction avec le tapis ciliaire et l'épithélium sous jacent ce qui permet l'absorption des contaminants aériens.

Ainsi, l'état pathologique peut influencer l'efficacité de la voie nasale. On retrouve une augmentation de l'épaisseur mucosale diminuant l'efficacité de la voie nasale, dans les gripes, les bronchites ou les sinusites...

- barrière de perméabilité cellulaire : [51, 76]

La perméabilité de cette barrière est assurée par trois types de passage mucosal :

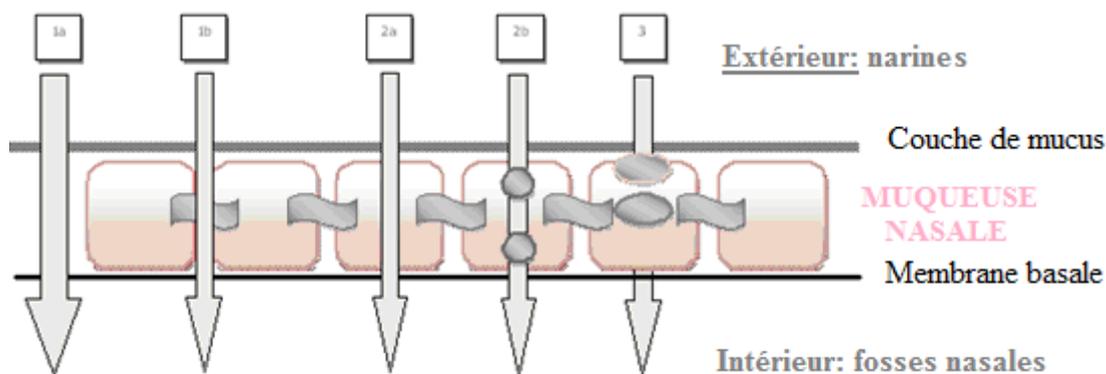


Schéma 39 : Différents types de passage à travers la muqueuse nasale [76]

- un transport paracellulaire : les molécules de moins de 1000 Da passent via les espaces intercellulaires (1a) et les jonctions serrées (1b) parsemées de pores aqueux. Plus la molécule est hydrophile plus le passage est favorisé ;
- un transport par diffusion passive (2a) ou transport actif (2b) : elle permet le passage de molécules notamment lipidiques ;
- un transport transcellulaire (3) : la molécule est dans ce cas incorporée dans une vésicule permettant le passage au travers les cellules.

Actuellement, pour palier aux problèmes de perméabilité notamment des grosses molécules hydrophiles de plus de 1000 Da, il existe des systèmes de nano ou de microparticules. Une particule enveloppant le principe actif permet le passage par la membrane et ainsi augmente le temps de rétention dans la cavité nasale. A ce niveau, on retrouve les mêmes types de passage qu'à travers la muqueuse buccale.

Il existe de nombreux facteurs influençant le passage à travers cette barrière : la surface, la taille, l'ionisation et l'hydrophobicité de la molécule. Plus cette dernière est de faible poids moléculaire, non ionisée, hydrophile (passage via le mucus aqueux),

ou lipophile (passage membranaire), plus le passage est facilité. Toutefois, la relation de proportionnalité entre la diffusion et l'hydrophilie ainsi que l'ionisation n'est pas systématiquement vérifiée.

Des auteurs ont même montré qu'une molécule hydrophile de bas poids moléculaire a une absorption nasale quasiment comparable à une absorption intraveineuse.

Tout comme la couche de mucus, la perméabilité membranaire peut être influencée par l'état pathologique du patient : une sécheresse nasale ou une fragilité de la muqueuse nasale peuvent augmenter l'absorption nasale des principes actifs.

- barrière de perméabilité enzymatique :

La muqueuse nasale contient deux grands types d'enzymes : les exopeptidases qui agissent sur les liaisons N-terminales et les endo-peptidases qui agissent sur les liaisons C-terminales. Cependant, toutes deux agissent sur les liaisons peptidiques internes. Les exopeptidases sont les plus actives, elles agissent aussi bien à la surface que dans le cytoplasme cellulaire. Ainsi, la molécule introduite par voie nasale pourra aussi bien être détruite si elle emprunte le transport para ou trans-cellulaire. L'utilisation concomitante d'inhibiteur enzymatique peut être une solution à la stabilité des principes actifs.

L'efficacité de la voie nasale dépend également de la zone olfactive. Au niveau de cette région on retrouve des enzymes du cytochrome P 450 qui auront une activité catalytique sur certains principes actifs. On parle parfois de « pseudo-effet de premier passage hépatique ». En plus, on retrouve à ce niveau des enzymes oxydatives comme les lactates déshydrogénases, les aldéhydes déshydrogénases, les époxydes hydrolases ou encore les carboxylestérases. Elles représentent parfois un avantage car certains principes actifs mal absorbés par voie nasale peuvent être ainsi administrés sous forme de pro-drogue : le principe actif sera libéré au-delà de la barrière de perméabilité.

- caractéristiques du PA : [24]

Les sécrétions nasales chez l'adulte ont un pH situé entre 5,5 et 6,5. Sachant qu'il existe une corrélation entre le pourcentage de produit absorbé et son poids moléculaire, on peut penser qu'il existe une implication de canaux ioniques, aqueux dans l'absorption nasale. En effet, l'absorption nasale est pH-dépendante : elle diminue lorsque le pH dépasse le pKa en raison de l'ionisation de la molécule.

A travers la muqueuse nasale, deux mécanismes de transfert ont été mis en évidence chez l'animal :

- un transport rapide lipophilie-dépendant : plus la molécule est lipophile, plus le transport est important ;
- un transport MM-dépendant à travers les canaux ioniques et les pores aqueux (molécules hydrophiles) : en l'absence de promoteur d'absorption, cette dernière sera d'autant meilleure que la MM est inférieure à 1000 Da.

- facteurs liés à l'administration nasale : [24]

La dose, le site de dépôt, les pertes vers l'œsophage ou vers les autres régions nasales peuvent modifier la diffusion de la molécule à travers la muqueuse nasale.

b/ Les molécules commercialisées :

INSTANYL° :



Schéma 40 : Conditionnement des trois dosages commercialisés en ville de l'INSTANYL° [77]



Schéma 41 : Conditionnement uni-dose hospitalier de l'INSTANYL° [78]

Galénique : [24]

En avril 2010, l'INSTANYL° présente le citrate de fentanyl sous forme de solution pour pulvérisation nasale. Les flacons pulvérisateurs commercialisés par les laboratoires Nycomed sont dosés à 50, 100 ou 200 µg par dose en flacon mono-dose ou multi-doses. Que ce soit en flacon mono-dose ou multi-doses, une dose correspond à 100µL contenant respectivement 50 µg, 100 µg ou 200 µg de fentanyl. L'emballage est thermoformé avec une sécurité enfant. La solution pour pulvérisation nasale est limpide et incolore.

Présentation des flacons multi-doses :

Le flacon de 10 doses est en verre marron de type 1 avec une pompe doseuse et un capuchon de protection dans un emballage extérieur avec une sécurité enfant. En ville, le prix du flacon, tout dosage confondu, est de 76,74 euros.

La composition quantitative des différents flacons est la suivante :

- un flacon d'INSTANYL° 50 µg/dose renferme un volume de 1,8 mL contenant 0,9 mg de fentanyl ;
- un flacon d'INSTANYL° 100 µg/dose renferme un volume de 1,8 mL contenant 1,80 mg de fentanyl ;
- un flacon d'INSTANYL° 200 µg/dose renferme un volume de 1,8 mL contenant 3,60 mg de fentanyl.

Présentation des flacons mono-dose :

Le flacon uni-dose est un flacon en verre transparent de type 1 intégré dans un système de pulvérisation nasale en polypropylène dans un emballage thermoformé avec une sécurité enfant. La spécialité peut contenir 2, 6, 8 ou 10 flacons pulvérisateurs.

A l'heure actuelle, cette forme mono-dose est exclusivement réservée à un usage hospitalier. Elle ne pourra donc pas être utilisée par le patient à son domicile sans surveillance médicale.

La composition quantitative des formes uni-doses d'INSTANYL° est décrite par :

- une dose d'INSTANYL° 50 µg/dose équivaut à 100 µL et renferme 50 µg de fentanyl ;

- une dose d'INSTANYL° 100 µg/dose équivaut à 100 µL et renferme 100 µg de fentanyl ;
- une dose d'INSTANYL° 200 µg/dose équivaut à 100 µL et renferme 200 µg de fentanyl

Quelque soit le nombre de dose par flacon, l'étiquette de l'INSTANYL° 50 µg/dose est orange, l'étiquette de l'INSTANYL° 100 µg/dose est violette alors qu'elle est de couleur verte pour le pulvérisateur de 200 µg/ dose. [78]

Pharmacocinétique : [24]

Avant tout, il est important de savoir qu'il existe une bioéquivalence entre les formes mono-dose et multi-doses d'INSTANYL°. Les paramètres pharmacocinétiques exposés par la suite seront donc valables pour tous les types de conditionnement d'INSTANYL°.

Absorption : (cf ANNEXE 2)

L'INSTANYL° possède une excellente biodisponibilité qui est de l'ordre de 89%. Pour une dose unique de 50 à 200 µg, on retrouve une C_{max} respective de 0.35 à 1.2 ng/mL et un T_{max} compris respectivement entre 12 et 15 minutes. Cette absorption mais surtout la C_{max} et le T_{max} peuvent être modifiés par l'administration nasale concomitante d'un vasoconstricteur, d'autant plus si le délai entre les deux administrations est inférieur à une heure. Le vasoconstricteur peut diminuer la C_{max} et augmenter voire doubler le T_{max}.

Elimination :

Le temps de demi-vie d'élimination de l'INSTANYL° est estimé entre 3 et 4 heures. Après administration d'INSTANYL°, 75% de la dose sont éliminés dans les urines sous forme de métabolites inactifs et moins de 10% se retrouvent sous forme inchangée. Enfin, environ 9% de la dose administrée est éliminée via les fèces sous forme de métabolites.

Linéarité des paramètres pharmacocinétiques :

Pour conclure, on peut signaler que le citrate de fentanyl contenu dans la spécialité INSTANYL^o a une cinétique linéaire quelque soit le dosage utilisé.

Posologie : [24]

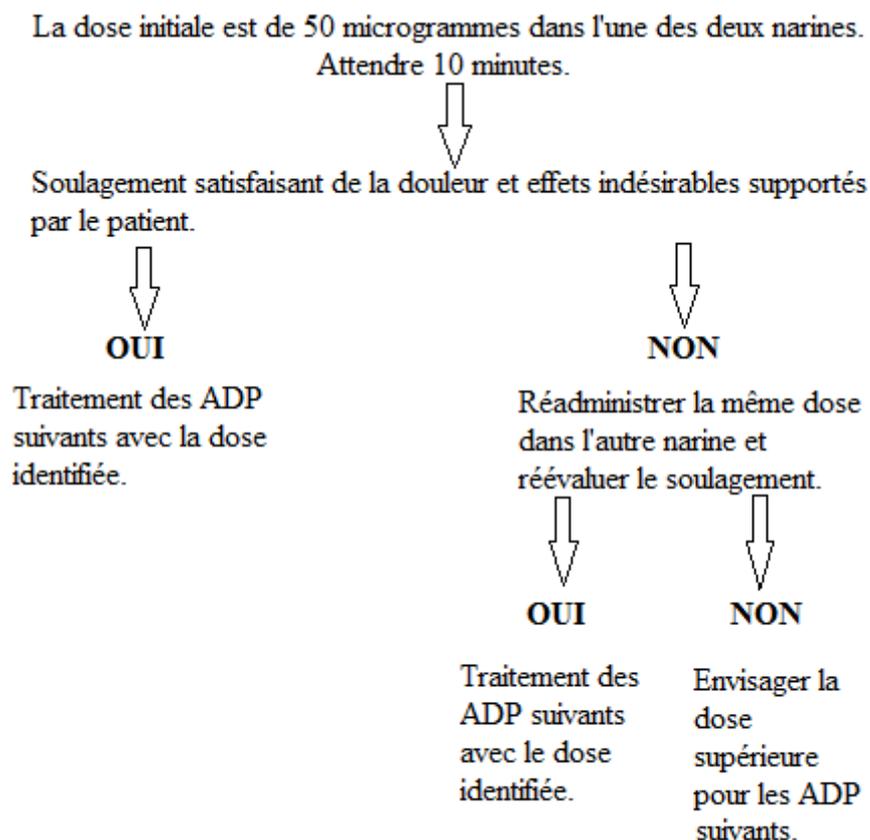


Schéma 42 : Titration de l'INSTANYL^o en initiation de traitement ou rotation des opioïdes. [24]

Le traitement doit toujours être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints de cancer, notamment durant la phase de titration.

Avant de déterminer la dose d'INSTANYL^o, il faut s'assurer que la douleur de fond soit contrôlée par un traitement opioïde chronique et que le patient ne présente pas plus de quatre ADP par jour.

La posologie initiale est de 50 µg dans une narine. Si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue, la même dose peut être ré-administrée dans l'autre narine, au plus tôt au bout de 10 minutes. Si le soulagement de la douleur n'est pas satisfaisant

après le traitement de plusieurs ADP consécutifs ou si le traitement de plusieurs ADP nécessite plus d'une dose, la dose immédiatement supérieure est utilisée pour les accès suivants. Si le patient a plus de quatre ADP par jour, il est nécessaire d'ajuster la posologie du traitement morphinique de fond.

En début de traitement, il est important de vérifier l'apparition d'éventuels signes de surdosage tels que la somnolence, la dépression respiratoire ou les confusions. Il convient également d'évaluer les fonctions hépatiques et rénales. [42]

Lors de la première délivrance, il faut que le pharmacien s'assure que le médecin a remis au patient un carnet de bord comportant des informations sur l'INSTANYL[®] et des fiches de suivi de la douleur. Le pharmacien peut, le cas échéant, en commander auprès du laboratoire pharmaceutique Nycomed.



Schéma 43 : Carnet de bord distribué au patient et fiche de suivi [78]

A l'intérieur de ce carnet, le patient retrouve les principales notions et conseils pratiques sur son traitement. Il renferme également des fiches de suivi des ADP. Une fiche doit être remplie à chaque ADP, le patient doit inscrire la date et l'heure de l'ADP, indiquer l'endroit où se situe la douleur et ce qu'il faisait à ce moment précis. Le patient doit également évaluer sa douleur sur une échelle de 0 à 10. Enfin, il doit préciser sur la fiche, la dose, le nombre de pulvérisations (1 ou 2) ainsi que les autres traitements éventuellement pris. [78]

Pour conclure cette partie sur la posologie, le traitement par INSTANYL[®] doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'ADP.

Mode d'emploi et conseils d'utilisation : [24, 42, 78]

A l'hôpital (flacon mono-dose) :



Schéma 44 : Conseils d'utilisation de l'INSTANYL[®] à l'hôpital [78]

Le soignant doit ouvrir la mono-dose seulement au moment de l'administration en découpant l'emballage thermoformé. En tenant le bord de l'aluminium, il faut détacher l'aluminium et sortir le flacon. En fonction de l'agilité et de la compréhension

du patient, l'administration se fait soit par le patient lui-même, soit par le soignant. Pour optimiser l'administration, le pouce supporte le piston en bas alors que l'index et le majeur sont positionnés de part et d'autre du pulvérisateur. En assurant une position tête droite, narine opposée bouchée, l'administration nasale peut se faire tout en conseillant au patient d'inspirer délicatement par le nez.

Au domicile du patient (flacon multi-doses) :



Schéma 45 : Conseils d'utilisation de l'INSTANYL° en ville [78]

Le flacon est contenu dans un étui (preuve d'inviolabilité) qu'il faut enlever avant l'administration. En plaçant le pouce et le majeur sur les onglets latéraux, le patient doit appuyer vers l'intérieur. Avec l'autre pouce, il peut facilement ouvrir le système de sécurité.

Avant d'utiliser l'INSTANYL° pour la première fois, il faut ôter le capuchon protecteur puis le flacon pulvérisateur doit être amorcé jusqu'à ce qu'une fine brume soit formée. Trois à quatre actionnements du flacon pulvérisateur sont généralement nécessaires.

Une précaution particulière est à prendre pour les flacons multi-doses. Si le flacon n'a pas été utilisé pendant plus de 7 jours, il doit être actionné une fois dans l'air avant d'administrer la dose suivante.

La solution est à pulvériser dans une seule narine. Il est recommandé que le patient se trouve en position assise ou debout lors de l'administration. En effet, il existe un risque de désamorçage du dispositif d'administration en décubitus. Le patient doit tenir le flacon droit, pencher la tête légèrement en avant puis il faut insérer l'embout du flacon à 1 cm dans une narine (l'autre étant fermée par pression du doigt) et appuyer une seule fois sur la pompe en inspirant par le nez. Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent ne pas sentir l'administration de la pulvérisation. En cas de doute, il ne faut pas renouveler l'administration.

Pour les flacons multi-doses, l'embout du flacon pulvérisateur doit être nettoyé après chaque utilisation et le flacon doit être replacé automatiquement dans son emballage sécurisé et conservé en position verticale. L'horaire de la prise d'INSTANYL° doit être reportée à l'endroit prévu à cet effet sur le dessus de la boîte de conservation ou encore sur le carnet de bord du patient. [78]

La durée de conservation de l'INSTANYL° est de 2 ans sauf pour l'INSTANYL° 50 µg mono-dose pour laquelle elle est de 18 mois. Les flacons doivent être conservés à une température ne dépassant pas 30°C et en position verticale. [78]

En raison des risques possibles de mésusage du fentanyl et de la quantité résiduelle de la solution dans le flacon, les solutions pour pulvérisation nasale utilisées ou inutilisées doivent être systématiquement remises dans leur emballage ou rapportées à la pharmacie en vue d'une destruction réglementée. [78]

CI propre à l'INSTANYL°:

Tout patient sous INSTANYL° ne pourra se voir prescrire une radiothérapie¹⁹ de la face antérieure du visage durant son traitement.

¹⁹ Implique également les œdèmes bilatéraux des fosses nasales, les antécédents de radiothérapie ou de chirurgie d'exérèse au niveau du nez ou des fosses nasales.

Effets indésirables propres à l'INSTANYL° : [24, 78]

L'INSTANYL° peut être responsable d'irritation de la gorge, d'hyperhydrose ou encore d'ulcérations spontanées résolutives.

Si le patient se plaint d'épistaxis ou d'une gêne récurrente au moment de l'utilisation d'INSTANYL°, il est préférable d'envisager un autre traitement pour les ADP. En cas de rhume et de non utilisation de vasoconstricteur nasal, il n'y a pas de précautions particulières à prendre quant à l'utilisation d'INSTANYL°.

Lors de l'instauration du traitement INSTANYL°, il faut éviter l'association d'autres médicaments par voie nasale et préférer l'utilisation d'autres voies d'administration.

PECFENT° :



Schéma 46 : Conditionnements de PECFENT° [79]

Galénique : [24]

Lancé en septembre 2011 par les laboratoires Archimedes Pharma, PECFENT° présente le citrate de fentanyl sous la forme d'une solution pour pulvérisations nasales.

C'est une solution incolore, limpide ou quasiment limpide. Elle est contenue dans un flacon en verre transparent muni d'une pompe doseuse et d'un bouchon protecteur. La pompe possède un compteur de pulvérisations qui émet un 'clic', ce qui permet d'entendre et de voir que la pulvérisation a bien été administrée.

Les flacons pulvérisateurs sont dosés à 100 et 400 µg par dose. Chaque flacon contient 1.55 mL soit 1.55 mg de fentanyl pour un flacon dosé à 100 µg soit 6.20 mg de fentanyl pour un flacon dosé à 400µg. Dans ces deux cas, les flacons garantissent chacun la délivrance intégrale de huit pulvérisations de 100 à 400 µg chacun.

Lorsque l'on pulvérise PECFENT° dans le nez, les petites gouttelettes vaporisées forment une fine couche de gel. PECFENT° est basé sur la technologie PecSys°.

A titre d'information, le nom de spécialité PECFENT° a remplacé le NASALFENT°, ce dernier a dû être remplacé car il était non conforme à la réglementation américaine qui n'autorise pas l'indication de la voie d'administration dans le nom de spécialité pharmaceutique. Ainsi le nom a mis à l'honneur la technologie utilisée PecSys°. [80]

Technologie PecSys° :

Principe :

Mise au point en 2010 par le laboratoire Archimedes Pharma, cette technologie consiste à administrer dans la cavité nasale une brume de gouttelettes composées de pectine c'est-à-dire un ensemble de polysaccharides qui au contact de la muqueuse nasale formera un gel. Ces polysaccharides sont hétérogènes, ils sont formés d'unités d'acide glucuronique reliées par des liaisons α 1-4 à des sucres neutres tels que le galactose, le xylose ou encore le rhamnose. La technologie PecSys° du PECFENT° utilise de la pectine formée par des LM (Low Méthoxy) polymères caractérisés par un degré d'estérification inférieur à 50%. [80, 81] Le gel est formé grâce à l'interaction entre les groupements libres COOH des polymères de pectine et les ions divalents calcium Ca^{2+} répartis à la surface de la muqueuse nasale. Cette gélification au contact de la muqueuse nasale transforme le polymère liquide fait de chaînes de pectine en un réseau tridimensionnel contenant les molécules de citrate de fentanyl. Ce dernier diffuse alors à travers ce gel et sera absorbé. La formulation PECFENT° à base de gel permet de diminuer le mouvement muco-ciliaire et de réduire les pertes de PA en proposant moins de risques d'écoulements antérieurs ou de déglutition par rapport à une solution aqueuse telle que dans l'INSTANYL°. [80, 82, 83]

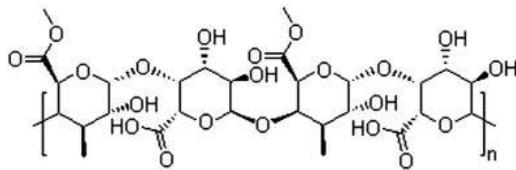


Schéma 47 :

Polysaccharides à la base de la pectine [81]

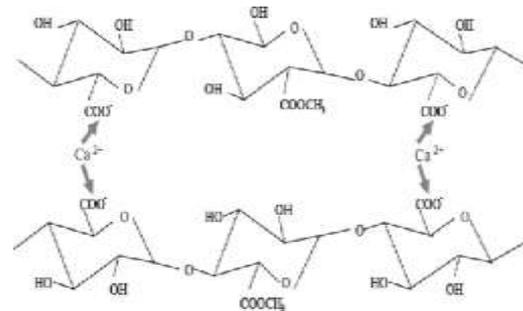


Schéma 48 :

Gélification entre les groupements COOH et les ions Ca²⁺ [84]

En résumé, on peut considérer le PecSys[°] comme un modulateur de la pharmacocinétique de certains médicaments à travers la cavité nasale ce qui se vérifie notamment pour les molécules lipophiles telles que le citrate de fentanyl. Ce n'est pas un système d'absorption à part entière car il requiert accessoirement la participation de la muqueuse nasale.

Avantages de cette technologie :

La formation d'un gel présente une plus grande viscosité par rapport à une solution aqueuse ce qui entraîne une absorption prolongée et un pic de concentration plus faible lui conférant une meilleure tolérance. [80]

Le PecSys[°] permet une délivrance rapide (T_{max} raccourci) par rapport au fentanyl transmuqueux oral [83], des concentrations thérapeutiques plasmatiques modulées et contrôlées au cours du temps et correspondant à la durée d'un ADP. [83]

Cette technologie optimise les paramètres pharmacocinétiques en augmentant la biodisponibilité tout en atténuant la C_{max} et en diminuant le T_{max}. [80]

Pharmacocinétique :

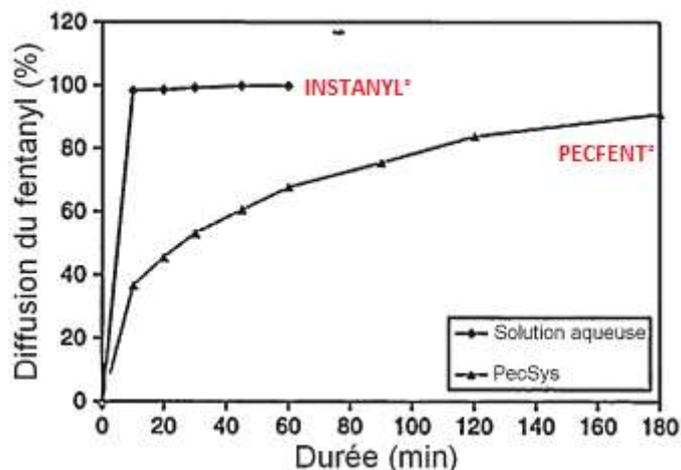


Schéma 49 : Pharmacocinétique comparée in vitro du citrate de fentanyl en solution aqueuse ou formulée en gel [80]

Absorption : (cf ANNEXE 2)

Par le graphique présenté ci-dessus, on peut voir que l'absorption est quasi immédiate pour le PECFENT°. Certaines personnes l'estiment même à environ 5 minutes alors que la majorité des patients voit l'efficacité 10 minutes après l'administration. Le pic de concentration C_{max} est très élevé pour la solution aqueuse de l'INSTANYL° alors qu'il est retardé et atténué avec la gélification de PECFENT°. [80]

La C_{max} varie de 351.5 pg/mL à 2844.0 pg/mL pour les dosages extrêmes c'est-à-dire respectivement PECFENT 100µg et 800µg.

Une linéarité entre les différents dosages (de 100 à 800 µg) a été montrée pour le PECFENT°. [24]

Cette C_{max} est sous l'influence de facteurs extérieurs. En effet, l'administration concomitante de vasoconstricteurs diminue la C_{max} et augmente le T_{max} [24]. Toutefois, une muqueuse enflammée (rhume, pathologie...) ne change en rien ces paramètres pharmacocinétiques. [82]

A ces C_{max} est associé un T_{max} environnant les 15 à 21 minutes et une biodisponibilité de 120% par rapport à l'OFTC.

Initiation de posologie :

Elle doit toujours se faire sous surveillance médicale étroite. Dans tous les cas, la dose initiale de PECFENT° est de 100µg. Si cette dose est apparue inefficace, la prochaine dose lors de l'ADP suivant (soit minimum 4 heures après le précédent) sera doublée, soit une dose de 200µg (une dose de 100µg dans chaque narine). Si l'analgésie reste insuffisante, le patient augmentera la dose en passant à une, voire deux pulvérisations de 400µg dans chaque narine.

Une fois que le patient a trouvé sa dose efficace, il utilisera cette dose à chaque ADP.

Cependant, un réajustement de dose est parfois nécessaire quand la dose de fentanyl administrée n'apporte plus de soulagement satisfaisant de la douleur au bout de plusieurs ADP consécutifs. Le terme 'plusieurs' est ici à discuter avec le médecin, il est fonction du patient (pathologie, balance bénéfice-risque...).

Comme vu précédemment avec les autres formes galéniques pour ADP, ce médicament doit être arrêté si le patient ne présente plus d'ADP tout en maintenant son traitement de fond. Ce dernier sera toujours suspendu après décision et sous surveillance étroite du médecin, toujours en mode dégressif pour éviter tout syndrome de manque lié à un sevrage rapide.

Mode d'emploi et conseils d'utilisation :

Un flacon neuf affiche deux traits rouges dans la fenêtre du compteur de dose située dans la partie supérieure en plastique blanc du flacon. Il faut commencer par retirer le capuchon transparent qui recouvre l'embout nasal. On conseille de tenir le pulvérisateur en position verticale avec le pouce positionné sous le flacon tandis que l'index et le majeur se positionnent sur les ailettes repose-doigt situées de chaque côté de l'embout nasal. Le patient doit ensuite appuyer fermement sur les ailettes jusqu'à entendre un « clic » puis relâcher pour entendre un deuxième « clic » : une seule barre rouge doit rester dans le compteur. Cette dernière étape doit être répétée 5 fois de suite afin de voir une barre verte dans le compteur signifiant que la dose de PECFENT° est prête à la délivrance. Il faut introduire l'embout nasal à environ un centimètre de l'entrée de la narine en l'orientant vers la racine du nez. On déconseillera au patient de se moucher dans la demi-heure qui suit l'instillation de PECFENT°.

Un flacon est conservable 60 jours après le premier amorçage s'il est utilisé au moins une fois tous les 5 jours. Si le produit n'a pas été utilisé depuis 5 jours, il faut réamorcer le flacon en exerçant une pulvérisation que l'on jettera en direction de l'évier ou des toilettes par exemple. A ce niveau, on peut ajouter un conseil pertinent lors de la délivrance qui est de noter la date d'ouverture du flacon sur l'emballage ou à l'endroit prévu sur le conditionnement.

On conseille au patient d'instiller le produit en position assise, tête bien droite, d'introduire l'embout nasal d'environ 1 cm dans la narine et de le diriger vers la paroi interne du nez ce qui aura pour effet d'incliner légèrement le flacon, de fermer l'autre narine avec un doigt puis d'appuyer fermement sur les ailettes. Il est possible de ne pas sentir la dose délivrée mais il ne faut pour autant doubler la dose. Il suffit de se fier au signal sonore et au compteur de doses. Enfin, il faut inspirer doucement par le nez et expirer par la bouche et rester en position assise au moins pendant une minute.

Pour maintenir la sécurité du patient et de son entourage, on peut lui conseiller de vider ses flacons non utilisés. S'il reste dans le flacon des doses thérapeutiques non destinées à être utilisées, le patient doit les expulser en dirigeant le pulvérisateur loin de lui et de toutes autres personnes ou animaux. Il doit vider le flacon jusqu'à ce que le chiffre « 8 » apparaisse sur le compteur, signifiant qu'il ne reste plus de pulvérisations thérapeutiques à pleine dose délivrables par le flacon. A ce moment, si le patient continue d'appuyer, aucun 'clic' ne retentit. A noter que des gouttelettes peuvent encore être libérées du dispositif mais en aucun cas ces doses ne représenteront une dose thérapeutique.

Dès que le patient a terminé d'utiliser son flacon, le pharmacien doit insister sur le fait qu'il doit remettre son dispositif directement dans son emballage sécurisé et rapporter à l'officine ce flacon vide afin de prévenir tout risque de mésusage.

EI propres au PECFENT° :

Plusieurs données ont été publiées [24] sur les EI de ce spray. Elles ont rapporté les EI suivants : une toux (13,2%), des troubles du goût (12,8%), un écoulement nasal (11,5%), un écoulement postérieur (10,1%), une formation de croûtes caractérisant une sécheresse (8,8%), une obstruction nasale (7,1%), une douleur dans la gorge

(6,2%), des démangeaisons et des éternuements (4%), des brûlures et un inconfort (3,5%) et enfin des épistaxis (1,3%).

CI propres au PECFENT° :

PECFENT° est contre indiqué en cas d'obstruction sévère des voies aériennes, d'épistaxis chroniques ou encore de radiothérapie de la face.

Enfin, il est déconseillé en cas de congestion nasale traitée par un vasoconstricteur local car on a un risque de diminution de l'absorption du fentanyl et une diminution de l'efficacité.

Il est également déconseillé en cas de rhinite chronique atrophique, d'obstruction nasale bilatérale d'origine cancéreuse, de chirurgie d'exérèse ou de radiothérapie, de certaines pathologies modifiant la résorption telles que la dyskinésie ciliaire, la mucoviscidose, le diabète ou un asthme ancien.

Interactions médicamenteuses propres à PECFENT° :

Il est déconseillé d'associer simultanément le PECFENT° avec de l'oxymetazoline contenue dans ATURGYL°, DETURGYLONE° ou PERNAZENE° car il y a un risque de diminution de l'absorption du fentanyl. Ainsi, il est conseillé de respecter un intervalle d'au moins 5 minutes entre les deux sprays nasaux. [85]

3/ Avantages et inconvénients de la voie transmuqueuse nasale :

a/ Avantages de la voie transmuqueuse nasale :

Tout comme la voie transmuqueuse buccale, l'administration via la muqueuse nasale évite l'effet du premier passage hépatique entraînant une meilleure disponibilité du principe actif et par conséquent une action pharmacologique et un soulagement de l'ADP plus rapide. Ces actions sont également renforcées par la bonne perméabilité des cellules de la cavité nasale.[60]

Par rapport à la voie qui utilise la muqueuse buccale, la muqueuse nasale permet l'administration de plus petits volumes (50 µg avec l'INSTANYL°) ce qui est intéressant lorsque le patient est naïf aux traitements pour les ADP.

Pour le patient, cette voie propose de nombreux avantages. Elle offre une accessibilité satisfaisante avec une administration non invasive, simple et économique et avec très peu de contre-indication. Le patient est indépendant d'un service de soins ce qui améliore l'observance de son traitement. Enfin, la voie nasale est une alternative pour les patients ne supportant pas les traitements per os ou les formes de fentanyl sèches, notamment pour les patients souffrant de sécheresse ou de pathologies buccales.

Pour terminer, la voie nasale a montré peu d'effets secondaires ou de cas de surdosage car le volume administré est très faible par rapport aux autres voies d'administration.

b/ Les limites de la voie nasale :

A l'inverse de ce qui a été vu précédemment, la muqueuse nasale présente une faible perméabilité pour les principes actifs hydrosolubles de poids moléculaires supérieurs à 1000 daltons (Da) types protéines ou peptides. Il y a donc une sélectivité importante à faire dans les principes actifs que l'on souhaite administrer par cette voie.[60]

De plus, cinq paramètres peuvent limiter l'absorption des PA :

- le temps d'absorption : il est lui-même limité par l'activité muco-ciliaire. On sait qu'en moyenne, le temps de contact avec la muqueuse nasale est de 30 minutes or on peut comprendre que certains principes actifs augmenteront leur biodisponibilité si le temps de contact est supérieur ;
- la surface d'absorption ;
- la sensibilité de la muqueuse aux promoteurs d'absorption ;
- l'activité enzymatique intense ;
- l'état pathologique chronique de la muqueuse nasale.

Il ne faut pas oublier également qu'en pratique, il n'est pas exclu que l'absorption nasale varie en fonction de la position de la tête pendant l'administration, ni que la solution s'écoule en partie à l'arrière de la gorge avec une absorption digestive du fentanyl. [86]

Il est évident que cette voie ne présente aucun avantage à être utilisée chez les patients souffrant de cancer à localisation nasale. La principale limite de cette voie d'administration est le petit volume d'administration, une narine peut recevoir au maximum un volume de 150 μ L par narine ce qui sous entend l'administration de PA très solubilisé.

Cette voie d'administration peut laisser un arrière goût désagréable en bouche après absorption.

Enfin, lors de l'utilisation de la muqueuse nasale, il est toujours difficile de doser le PA administré, il existe une variabilité de la dose administrée selon notamment le mode d'administration ou encore du patient.

Après avoir décrit toutes ces nouvelles formes galéniques, il est intéressant de montrer l'efficacité de ces formes puis de regrouper les apports et les limites qu'elles apportent en thérapeutique.

D/ Efficacité, apports et limites de ces nouvelles formes galéniques :

Avant de rentrer dans le détail, il est important de rappeler que ces formes galéniques représentent une vraie alternative aux voies orale et injectable. Elles permettent un 'switch' du passage hépatique pour une partie de la dose administrée, augmentant ainsi la biodisponibilité.

1/ Une efficacité certaine : études cliniques :

(Cf ANNEXE 3)

Les différentes études sur chaque forme galénique ont montré leur efficacité notamment par rapport au placebo. Toutes les études décrites ci-dessous ont été randomisées et réalisées en double aveugle croisé.

Toutefois, aucune forme n'a montré un avantage par rapport à une autre. Ainsi le choix de la forme repose sur les apports et les limites de chacune d'entre elles qu'il faut adapter à chaque patient.

2/ Description des avantages et des inconvénients de ces nouvelles formes galéniques :

a/ Apports et limites sur le plan galénique :

<u>Nom commercial</u>	<u>Rappel de la galénique</u>
ACTIQ°	Poudre comprimée et fixée sur un bâtonnet par une colle alimentaire
EFFENTORA°	Comprimé gingival 'oravescent'
ABSTRAL°	Comprimé formé de particules hydrosolubles recouvertes de fentanyl et d'agents muco-adhésifs
BREAKYL°	Film oro-dispersible soluble en bouche
INSTANYL°	Solution nasale aqueuse
PECFENT°	Solution nasale gélifiable 'PecSys°'

i/ Apport de la galénique :

Les nouvelles formes galéniques décrites précédemment mettent à profit deux voies transmuqueuses non invasives, non douloureuses et d'action rapide.

L'utilisation des muqueuses buccales et nasales est parfois nécessaire dans certaines pathologies telles que des troubles de la déglutition, de nausées ou de vomissements rendant la voie PO inutilisable.

La voie nasale permet l'administration de faibles volumes (50 µg au minimum avec l'INSTANYL°) permettant un ajustement posologique précis et limitant aussi les risques de surdosage. La technologie PecSys° utilisant une technique de gélification permet une analgésie prolongée et superposable à la douleur ressentie dans les ADP.

ii/ Limites de la galénique :

Afin d'optimiser l'absorption, les formes galéniques utilisées pour la voie transmuqueuse buccale ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni avalées, ni

mâchées, ni sucées pendant la durée de libération du principe actif. Il est également déconseillé de boire et de manger durant l'absorption du PA. [24]

La sécheresse buccale marque une limite de l'administration via la muqueuse buccale. La dissolution, notamment de l'EFFENTORA° ou de l'ABSTRAL°, est parfois insuffisante ce qui nécessite un changement de traitement. [13] La voie transmuqueuse buccale est également déconseillée en cas de troubles digestifs (nausées et/ou vomissements) et de mucites bucco-pharyngées pour lesquelles sera préféré le citrate de fentanyl par voie intra-nasale. [87]

La co-administration de vasoconstricteurs nasaux comme l'oxymétazoline, peut freiner et limiter l'absorption du fentanyl par la voie nasale. Dans les études de précommercialisation de l'INSTANYL°, la Cmax diminue de 50% et le Tmax double en cas d'administration simultanée. [24]

Enfin, pour certains dispositifs, le patient a besoin d'un certain niveau de compréhension, de dextérité et de pratique afin de pouvoir parfaitement utiliser son médicament. L'administration de l'ACTIQ° peut paraître 'enfantine' aux yeux de certains patients d'où le risque de non observance ou le risque de banalisation du médicament en 'sucette' ce qui est tout aussi dangereux. [60]

b/ Apports et limites sur le plan pharmacocinétique :

i/ Avantages de la pharmacocinétique :

Ces nouvelles formes galéniques possèdent une cinétique adaptée à la douleur caractéristique d'un ADP. Ces formes se caractérisent par une action plus rapide par rapport à une forme PO à libération immédiate et par une durée d'action plus courte par rapport à une forme PO à libération prolongée.

Spécialités pharmaceutiques	Gamme de dosages	Cmax* Tmax** Biodisponibilité***	Temps de demi-vie (moyenne)	Paramètres pharmacocinétiques dose-dépendant
ACTIQ°	200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg.	0.4 à 25 ng/mL* 20 à 40 minutes** 50 %***	7 heures	Non
ABSTRAL°	100, 200, 300, 400, 600, 800 µg.	0.24 à 1.3 ng/mL* 30 à 60 minutes** 70%***	20 heures	Oui
EFFENTORA°	100, 200, 400, 600, 800 µg.	≈ 1,2 ng/mL* ≈ 46 minutes** 65%***	22 heures	Non
BREAKYL°	200, 400, 600, 800, 1200 µg.	0.38 à 2.19 ng/mL* 45 à 240 minutes** 71%***	14 heures	?
INSTANYL°	50, 100, 200 µg.	0.35 à 1.2 ng/mL* 12 à 15 minutes** 89%***	3 à 4 heures	Oui de l'INSTANYL° 50 à 400 µg
PECFENT°	100, 400 µg.	0.35 à 2.8 ng/mL* 15 à 21 minutes** 120%***	20 heures	Oui

Résumé des paramètres pharmacocinétiques des nouvelles formes galéniques [24,

ii/ Limites sur le plan pharmacocinétique :

Le nombre de prise par ADP et par jour est limité du fait d'un temps de demi-vie long notamment par rapport à la forme intra-veineuse ($t_{1/2}$ moyen des nouvelles formes galéniques : 22 heures > $t_{1/2}$ IV : 7 heures). Le patient ne doit en aucun cas dépasser deux unités par ADP et quatre traitements pour ADP par jour en espaçant les prises d'au moins 4 heures. [24]

Par définition, les ADP ne sont pas tous semblables. Ils peuvent évoluer avec la pathologie, on peut donc se poser la question sur la nécessité d'une titration de la douleur à chaque ADP. En tout cas, la titration doit être refaite dès que le patient utilise son traitement pour ADP plus de 4 fois par jour d'où l'importance du suivi du patient lors d'un traitement pour ADP.

Le meilleur moyen d'assurer le suivi de patients cancéreux traités par opioïdes pour leurs douleurs consiste à effectuer une réévaluation qui peut être résumée par les quatre règles suivantes [45] :

<u>Analgésie</u>	
Quelle est l'intensité moyenne de la douleur du patient ? Le patient éprouve-t-il un soulagement à chaque épisode d'ADP ?	
<u>OUI</u> Il faut continuer le traitement d'ADP en conservant la même dose si la tolérance reste acceptable.	<u>NON</u> Il faut réévaluer la dose pour le traitement des ADP.
<u>Activités du patient</u>	
Quel est l'état fonctionnel du patient ? Comment le patient exerce t-il ses activités quotidiennes ?	
<u>AMELIORATION</u> Il faut continuer le traitement pour ADP en conservant la même dose si le rapport bénéfices/risques est acceptable.	<u>AUCUNE AMELIORATION</u> Il faut réévaluer et adapter le traitement de fond morphinique.
<u>Effets indésirables</u>	
Le patient a-t-il ressenti des effets indésirables ?	
<u>OUI</u> Il faut réévaluer le traitement pour ADP et titrer une nouvelle fois la dose en la diminuant progressivement.	<u>NON</u> Il faut poursuivre le traitement pour ADP en conservant la même dose si l'effet antalgique est approprié.
<u>Comportements aberrants</u>	
A-t-on observé des signes d'abus, de mésusage ou d'addiction ? Il s'agit de l'un des rôles des professionnels de santé de rester vigilant quant à la surveillance de traitement par opioïdes de fond et au risque d'exposition accidentelle.	

Tableau regroupant les principales notions à vérifier lors du suivi de traitement pour
ADP [45]

c/ Apports et limites dans le quotidien du patient :

i/ Amélioration de la qualité de vie du patient :

Les nouvelles formes galéniques permettent au patient une auto-administration du traitement au moment précis de l'ADP tout en permettant au malade de poursuivre l'activité en cours notamment avec les formes buccales. L'administration est réalisable en ambulatoire et elle reste discrète notamment pour les formes buccales par rapport aux formes nasales.

Les formes nasales sont intéressantes par rapport aux formes buccales pour les sujets souffrant de mucites ou de lésions bucco-gingivales. [88]

ii/ Perturbations du quotidien du patient :

Les avantages présentés ci-dessus peuvent devenir des inconvénients notamment à l'hôpital. En effet à domicile les patients s'auto-administrent ces médicaments mais lors d'une hospitalisation ces médicaments sont retirés au patient et placés dans une armoire dédiée aux stupéfiants. Aussi, quand un ADP survient, l'administration de citrate de fentanyl est retardée à l'hôpital par rapport au domicile du patient où le médicament est à portée de main, ce retard relatif à la procédure de sécurité hospitalière est préjudiciable pour le patient. Actuellement, des recommandations des SOR (Standards Options Recommandations) sont en cours de finalisation et détermineront entre autre la conduite à tenir dans le cas d'une hospitalisation d'un patient traité pour ADP. [87]

Malgré la facilité d'administration et la rapidité de leur efficacité, ces spécialités pharmaceutiques sont classées comme des stupéfiants. Leur délivrance suit donc des principes stricts, le patient a 3 jours pour présenter son ordonnance à la pharmacie, il doit être organisé et anticiper ses consultations médicales afin d'éviter de se retrouver sans médicaments lors d'un ADP.

En cas de départ à l'étranger, il faut conseiller au patient de conserver son traitement dans un endroit sec où la température ne varie pas (proche de 25°C). Si le patient prend l'avion pour se rendre dans un pays de l'espace Schengen, il doit transporter la quantité prescrite sur son ordonnance et il doit disposer d'une autorisation de

transport de stupéfiants valable 30 jours, délivrée par l'Agence Régionale de Santé (ARS) de la région où le médecin prescripteur est enregistré. Hors de l'espace Schengen, le patient doit juste être en mesure de présenter son ordonnance aux autorités de contrôle, chaque pays peut prendre des dispositions particulières de transport. Avant de partir hors de l'espace Schengen, le médecin et le pharmacien doivent insister auprès du patient à se renseigner à l'ambassade du pays de destination. [44]

d/ Avantages et inconvénients des spécialités vis-à-vis de la sécurité du patient :

i/ Les spécialités les plus sécurisantes:

Par rapport à l'INSTANYL°, le PECFENT° présente quelques avantages même si sa gamme de dosage est moins large. Les flacons de PECFENT° sont dotés d'un système de compte-dose qui diminue à chaque dose administrée. De plus un signal sonore est émis à chaque délivrance de dose. Ces deux repères sont faits pour rassurer le patient sur la dose délivrée. [89, 90]

A ce niveau, les flacons d'INSTANYL° uni-dose disponibles exclusivement à l'hôpital présentent quelques avantages. Ils possèdent un emballage de 'sécurité unitaire' à ouvrir juste avant l'administration et un maniement plus simple car ne nécessite pas d'amorçage du flacon pulvérisateur.

De plus, l'emballage de chaque flacon est un moule transparent obturé d'un film sécurisé. Selon les tests de la revue Prescrire, ce film a résisté à une tentative d'ouverture par déchirure manuelle mais il a pu être détaché à l'ongle à partir d'un coin mais pas très facilement. A l'heure actuelle, il apparaît donc regrettable que ces flacons mono-dose ne soient disponibles qu'à l'hôpital. [91]

ii/ Les spécialités les moins sécurisantes :

La principale limite de ces traitements est la sécurité du patient mais aussi de son entourage. Les risques de surdosage ou de prise par erreur sont à prendre en compte avec ces formes galéniques. On peut repérer davantage de risque avec les formes nasales notamment avec l'INSTANYL° qui présente un flacon multi-doses, peu sécurisé, certes contenu dans un emballage mais le dispositif d'administration est dépourvu de bouchon de sécurité, d'un compteur de dose (doute sur la prise) et

d'un système de blocage des doses en fin d'administration. De plus, le flacon doit être amorcé lors de la première utilisation et s'il y a une non utilisation du système pendant plus de 7 jours. Cet amorçage est également valable pour le PECFENT°. [88]

A cela, la revue Prescrire pointe le doigt sur l'absence de l'inscription 'fentanyl' sur les flacons pulvérisateurs et sur l'aspect d'un flacon en lui-même qui n'attire guère l'attention sur le fait que le fentanyl est un opioïde dangereux voire mortel en cas d'exposition accidentelle de l'entourage, en particulier les enfants. Dans l'opinion commune, un flacon pulvérisateur pour administration nasale est associé à l'idée de rhume et de traitement 'banal'. [86]

Enfin, les deux formes nasales présentes en ville sont entourées d'un conditionnement avec une sécurité mais elle est présente uniquement sur l'emballage et non sur le flacon en lui-même. D'où l'insistance que le pharmacien doit avoir lors de la délivrance sur le rangement immédiat après l'administration du flacon pulvérisateur dans son emballage extérieur. [89]

Depuis la commercialisation de l'ACTIQ° en 2002, cinq nouvelles formes galéniques ont reçu une AMM dans le traitement des ADP. La multiplication de ces formes et de dosages de fentanyl représente aujourd'hui une source de surdoses par confusion d'autant plus qu'il n'existe pas de bioéquivalence entre les différentes formes galéniques. [89]

Les patients doivent être formés à la bonne utilisation de ces médicaments, ils doivent être informés que toutes les formes galéniques vues précédemment contiennent du fentanyl, une substance active puissante susceptible d'être mal utilisée par certaines personnes qui abusent de médicaments ou de drogues illicites. Le patient doit donc conserver son traitement dans un endroit sûr au sein de sa plaquette thermoformée (jamais dans un pilulier pour les comprimés) hors de la portée des enfants, que ce soit à son domicile ou à l'extérieur, afin de prévenir tout risque de vol. Il ne doit pas partager son traitement avec une tierce personne même si cette dernière semble présenter des symptômes similaires. Si un enfant ou une personne 'naïve' aux opioïdes prend accidentellement un traitement à base de fentanyl, il faut appeler immédiatement les services de secours comme le centre anti-poison et essayer de garder la personne éveillée jusqu'à l'arrivée des secours. [45]

3/ Synthèse :

<u>Apports</u>	<u>Limites</u>
<u>Sur le plan galénique</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - administration non invasive. - administration non douloureuse. <li style="padding-left: 20px;">-rapidité d'action. - possibilité d'administration de faibles dosages (50µg). - arrêt facile d'absorption pour les formes buccales. 	<ul style="list-style-type: none"> - forme galénique buccale ne pouvant être coupée, écrasée, avalée, mâchée ou sucée. - sécheresse buccale et nausées/vomissements limitent la voie transmuqueuse buccale. - co-administration de vasoconstricteurs nasaux. - dextérité, compréhension et agilité du patient.
<u>Sur le plan pharmacocinétique</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - absorption rapide (en moins de 30 minutes en moyenne) : soulagement rapide. - Cmax et Tmax faibles. - utilisation du PecSys° 	<ul style="list-style-type: none"> - t1/2 long : nombre de prises par ADP et par jour limité. - ADP évolue : besoin d'adaptation et suivi de traitement.
<u>Au quotidien du patient</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - auto-administration. - administration discrète en ambulatoire. 	<ul style="list-style-type: none"> - auto-administration impossible à l'hôpital. - stupéfiant (prescription et délivrance réglementées). - risque de mésusage, dépendance et surdosage.
<u>Sécurité du patient</u>	
<ul style="list-style-type: none"> - opercule de protection pour EFFENTORA° et ABSTRAL° - compte-dose et signal sonore sur PECFENT°. - sécurité de l'emballage. 	<ul style="list-style-type: none"> - absence de compte-dose et signal sonore pour INSTANYL°. - nécessité d'amorçage pour les formes nasales. - manque de sécurité de la forme pharmaceutique en elle-même.

Avantages et inconvénients des formes thérapeutiques à base de citrate de fentanyl

Conclusion

La douleur est un phénomène complexe faisant intervenir de nombreuses structures périphériques ou centrales. Parallèlement au cheminement physiologique de l'influx douloureux, de nombreux mécanismes de contrôle peuvent moduler la douleur. L'analyse de ces phénomènes est primordiale pour une prise en charge personnalisée de la douleur.

Cette approche est d'autant plus importante chez le patient cancéreux, chez qui l'origine et les causes de la douleur peuvent être multiples. En effet, la douleur de fond peut être accentuée par des ADP.

Actuellement, le traitement de ces ADP passe par l'utilisation de six spécialités pharmaceutiques à base de citrate de fentanyl dont la galénique permet une prise en charge optimale du pic douloureux. Toutefois, cette prise en charge doit être régulièrement révisée et contrôlée par un professionnel de santé, le risque d'effets indésirables est à prendre en compte constamment.

Dans un futur proche, on peut suggérer que la rapidité d'action et l'efficacité de ces spécialités pharmaceutiques, étendent leur AMM à d'autres types de douleurs aiguës. Elles pourraient ainsi être prescrites lors de douleurs induites par les soins, par un changement de pansement ou encore par une toilette.

ANNEXE 1 : Classification en fonction du type de polymère : [52, 57]

Polymères de 1^{ère} génération : au contact de l'eau, ils développent des propriétés adhésives responsables de la bio-adhésion (liaison physique ou liaison hydrogène).			
	Molécules	Caractéristiques	Avantage/inconvénient
Anioniques	Dérivés de polyacrylate : carbomères et polycarbophil	-masse moléculaire élevée -degré de réticulation élevée	-Forte bio-adhésion -Faible toxicité
Cationiques	Chitosan	-peu ramifié : bonne flexibilité	-bonne biocompatibilité -faible toxicité
Non ioniques	Hydroxypropyle cellulose HPC Hydroxyéthyle cellulose HEC Polyvinylepirrolidone PVP Polyéthylène glycol PEG		
Polymères de 2^{ème} génération : ils se lient directement au substrat via un site d'action (moins fonction du pH).			
Lectines		Haute affinité pour les carbohydrates	-toxicité : réactions immunologiques fréquentes
Bactérie			-spécificité de lieu (ex : certains staphylocoques sont spécifique de couches de mucus)
Ajout de groupement thiol sur le polymère		Formation de liaison covalente (pont disulfure)	Augmentation du temps de résistance

ANNEXE 2 : Comparaison des constantes pharmacocinétiques des différentes formes galéniques de fentanyl [60]

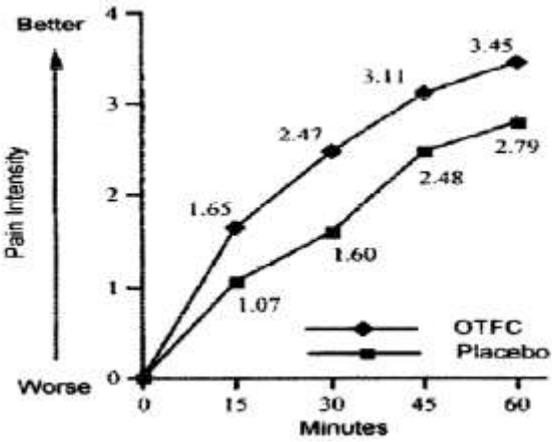
Formulation and dose (μ g)	t_{max} mean (median), min	C_{max} mean, ng/mL	$t_{1/2}$ mean (median), h	Bioavailability, %	References
OTFC					
200	(40)	0.4	3.2		
400	ACTIQ[®] (25)	0.6	6.4	40-50	51,53
800	(25)	1.6	6.4		
1600	(20)	2.5	6.0		
FBT					
100	(45)	0.3	(2.6)		
200	(40)	0.4	(4.4)		
400	EFFENTORA[®] (35)	1.0	(11.1)		
600	(78)	1.4	16.0	65	54,55
800	(40)	1.6	(11.7)		
1000	(84)	2.0	16.1		
1200	(96)	2.3	16.6		
1300	(60)	2.8	20.1		
FBSF					
600	BREAKYL[®] 60-120	1.0-1.1	9.8-12.7	71	56
800	90	1.3	19.0		
SLF					
100	ABSTRAL[®] 40	0.2	6.1		
200	49	0.4	6.3	NA	57
400	57	0.9	5.4		
NFS					
50	INSTANYL[®] 23 (15)	0.4	3.2		
100	24 (12)	0.6	4.3	89	58,59
200	13 (15)	1.2	3.5		
FPNS					
100	20	0.4	21.9		
200	PECFENT[®] 15	0.8	24.9	NA	60
400	21	1.6	15.0		
800	20	2.8	24.9		

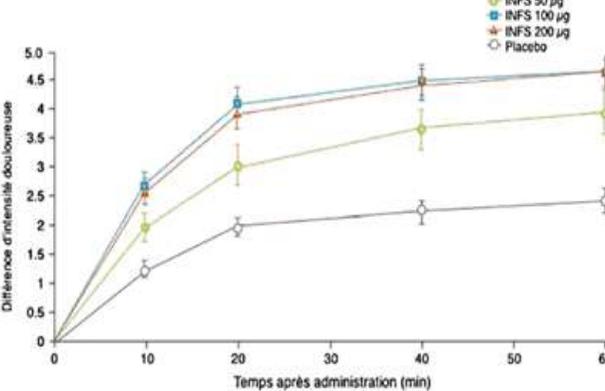
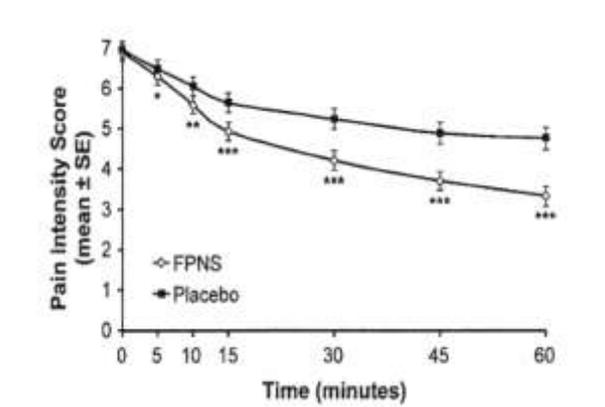
1. Results are from different studies in healthy volunteers and patients with chronic pain and therefore are not directly comparable.

C_{max} = maximal plasma concentration; **FBSF** = fentanyl buccal soluble film; **FBT** = fentanyl buccal soluble tablet; **FPNS** = fentanyl pectin nasal spray; **INFS** = intranasal fentanyl spray; **NA** = not available; **OTFC** = oral transmucosal fentanyl citrate; **SLF** = sublingual fentanyl; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time taken to achieve maximal plasma concentration.

Note : Dans ce tableau tous les dosages de chaque spécialité pharmaceutique ne sont pas représentés.

ANNEXE 3 : Etudes cliniques sur l'efficacité des nouvelles galéniques à base d'opioïdes

Nom de l'étude	Objectifs	Conditions	Modélisation	Conclusions
Farrar et al. [64]	Etude de l'efficacité de l'OFTC (ACTIQ ^o) comparée au placebo.	<p>92 patients de plus de 18 présentant au moins 1 ADP/jour et sous tt de fond : $\geq 60\text{mg/jr PO}$ ou $\geq 50 \mu\text{g/jr}$.</p> <p>A chaque patient, sur 10 ADP, 7 ADP sont traités par OFTC après titration et 3 ADP sont traités par placebo.</p> <p>Douleur évaluée toutes les 15' pendant une heure à chaque ADP.</p>	 <p style="text-align: center;"><u>Différence d'intensité douloureuse (pain intensity douleur PID) pour ACTIQ^o comparativement au placebo. [64]</u></p>	<p>-89 patients ont eu un soulagement plus rapide avec l'OFTC.</p> <p>-34 % des patients sous placebo ont eu recours à une solution de secours* pour soulager lors ADP.</p> <p>-15% des patients sous ACTIQ^o ont eu recours à une solution de secours* pour soulager la douleur.</p> <p>*traitement habituel de l'ADP.</p>
Etude 0099-14 de phase 3 [92]	Etude de l'efficacité de l'EFFENTORA ^o par rapport au placebo.	<p>Adultes sous tt de fond : 60 à 10 mg morphine PO ou 50 à 300μg fentanyl transdermique, souffrant de 1 à 4 ADP/jr.</p> <p>Après titration, sur 10 ADP par patient, 7 sont traités par EFFENTORA^o et 3 sont soulagés par placebo.</p>	 <p style="text-align: center;"><u>Comparaison du PID dans le temps selon la molécule utilisée [92]</u></p>	-Soulagement de la douleur à 15', 30', 45' et 60 minutes plus rapide avec l'EFFENTORA ^o par rapport au placebo.

<p>FT-018 Kress et al. [95]</p>	<p>Etude de l'efficacité de l'INSTANYL (In) comparée à un placebo (P).</p>	<p>111 patients cancéreux adultes présentant des ADP et tolérants les opioïdes (tt de fond : fentanyl (60 patients / 111) et morphine (51 patients /111)).</p> <p>Douleur évaluée à 10', 20', 40' et 60 minutes.</p>	 <p>INFS : fentanyl intranasal</p> <p><u>Différence d'intensité douloureuse pour INSTANYL 50, 100 et 200 µg par rapport au placebo. [96]</u></p>	<p>-Intensité de la douleur à 10 minutes est plus faible chez le patient sous In par rapport à P.</p> <p>-Soulagement de la douleur à 10', 20', 40', 60' plus rapide avec In que P quel que soit le dosage.</p> <p>-75% des patients évaluent l'efficacité de l'In comme bonne, très bonne et excellente à 60'. (p<0.001)</p>
<p>Portenoy et al.[97]</p>	<p>Etude de l'efficacité de l'FPNS (PECFENT°) comparée au placebo.</p>	<p>Patients américains venant de 36 centres anti-cancéreux. Les patients ont un tt de fond équivalent à une dose ≥60 mg de morphine /jr et souffrant d'au moins 1 ADP modéré à sévère/jr.</p> <p>Etude pendant 8 semaines.</p> <p>Douleur évalué à 5', 10', 15', 30', 45' et 60 minutes.</p>	 <p>FPNS : Fentanyl Pectin Nasal Spray 0 : pas de douleur 10 : douleur maximale</p> <p><u>Comparaison de la réduction de l'intensité de la douleur chez les patients traités par PECFENT° et les patients mis sous placebo. [98]</u></p>	<p>-Diminution de l'intensité de la douleur significativement plus importante avec le PECFENT° à partir de 5 minutes.</p> <p>-A 30 minutes, on estime que 6,57 des patients sous PECFENT° sont soulagés, alors que seulement 4,45 des patients sous placebo sont soulagés.</p>

Bibliographie

1. LAVALADE C. consulté le 13.01.13; disponible sur www.sfetd-douleur.org/douleur/notionsGenerales/index.phtml.
2. DEMARCHIEZ.M. consulté le 13.01.13; disponible sur www.biologiedelapeau.fr.
3. TORTORA G.J., D.B., *Manuel d'anatomie et de physiologie humaine*. 1ère ed. 2009: De boeck.
4. MOUSSAKOVA L., L.R., MARIEB E., HOEHN K., *Anatomie et physiologie humaine*. 8ème ed. 2010: Pearson. 934-936, 993-995.
5. SOL J-C., C.P., LAZORTHE Y. *Douleurs: bases anatomiques, physiologiques et psychologiques*. consulté le 04.10.12; disponible sur www.medecine.ups-tlse.fr.
6. LAZORTHE Y., *Les douleurs rebelles: évolution et stratégie thérapeutiques*. 1ère ed. 1993: Maloine.
7. *La prise en charge de la douleur*. consulté le 02.10.12; disponible sur: www.hopital.fr/Hopotaux/Vos-dossiers-santé/Fin-de-vie/La-prise-en-charge-de-la-douleur.
8. Consulté le 20.01.13; disponible sur www.jle.com.
9. Consulté le 04.10.12; disponible sur www.setd-douleur.org.
10. Consulté le 29.09.13; disponible sur <http://evaldouleur.free.fr/07.htm>.
11. Consulté le 29 09 13; disponible sur http://www.instit-upsa-douleur.org/fr-FR/id-948/Echelle_des_visages_mesure_de_la_douleur_par_l_echelle_visuelles_analogique_adaptee_a_l_enfant_4_a_10_ans.igwsc.
12. BOUHASSIRA A. et al., *Development and validation of neuropathic pain symptom inventory*. Pain, 2004. **108**(3): p. 248-257.
13. Laboratoire Cephalon. *fiche de bon usage 2011* consulté le 29.0.13; disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1439696/fr/les-medicaments-des-acces-douloureux-paroxystiques-du-cancer-fiche-bum?xtmc=&xtcr=1.
14. PORTENOY, R.K., *Histoire, définition et caractéristiques des accès douloureux paroxystiques*. EM consulte, 2010. **11**: p. 1-4.
15. Consulté le 08.10.12; disponible sur www.caducee.net/actualite-medicale/6835/cephalon-recoit-l-approbation-de-la-comission-europeenne-pour-effentora-tm-dans-le-traitement-des-acces-douloureux-paroxystiques-chez-les-patients-souffrant-de-cancer.html.

16. Consulté le 14.11.12; disponible sur www.mbiland.com/NEW/page/9.
17. PORTENOY R.K, P.D., JACOBSEN P., *Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain*. Pain, 1999. **81**: p. 129-134.
18. CLEELAND C., R.K., *Pain assesement : global use of the brief pain inventory*. The brief pain inventory, 1994.
19. Consulté le 19.03.13; disponible sur www.memoireonline.com/04/11/451/m_Mesure-de-limpact-toxique-du-paracetamol-a-doses-therapeutiques-chez-11-alco3.html.
20. Consulté le 13.01.13; disponible sur www.cnrdr.fr/Le-Paracetamol.html.
21. Consulté le 18.01.13; disponible sur www.kcl.ac.uk/newsevents/news/newrecords/2011/11November/First-study-reveal-paracetamol-works-could-lead-less-harmful-pain-relief-medicines.aspx.
22. Consulté le 31.03.13; disponible sur <http://en.wikipedia.org/wiki/NAPQI>.
23. ANSM, *Rappel sur la sécurité d'emploi des coxibs*. Juillet 2013.
24. *RCP monographie dans Vidal*. 2013.
25. BEAULIEU P., *Pharmacologie de la douleur* 1ère ed. 2005: Les presses de l'université de Montréal, collection Médecine.
26. Consulté le 29.01.13; disponible sur [www.institut-upsa-douleur.org/frFR/id47/Pratique du traitement de la douleur.igwsc](http://www.institut-upsa-douleur.org/frFR/id47/Pratique%20du%20traitement%20de%20la%20douleur.igwsc).
27. Consulté le 29 01 2013 disponible sur www.douleurs.org/encyclopedie-morphine.
28. Consulté le 29 01 13; disponible sur www.inserm.fr/espace-journalistes/la-morphine-un-jour-sans-effets-secondaires.
29. *Liens métaboliques entre la codéine et la morphine*. Sciences et sports, Août 2005. **20** (numéro 4): p. 218-221.
30. ENGL N., M.J., *Réévaluation codéine pour enfant en post-op*. 2004. p. 2827-2831.
31. ECKHARDT K, e.a., *Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation*. Pain, 1998. **76**: p. 27-33.
32. LE HIR A., C.J.-C., BROSSARD D., *Abrégés de pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. Masson, ed. 9. 260.
33. Consulté le 18.08.13; disponible sur [http://www.reseau-spes.com/pdf/protocoles/V2/Antalgiques palier3 hydromorphone oxycodone %20V2.1.pdf](http://www.reseau-spes.com/pdf/protocoles/V2/Antalgiques%20palier3%20hydromorphone%20oxycodone%20V2.1.pdf).

34. J.CONE E., A.H.E., et al., *Evidence of morphine metabolism to hydromorphone in pain patients chronically treated with morphine*. Journal of analytical toxicology, january-february 2006. **30**.
35. SIXOU M., *Prescrire en odontologie*, CdP. p. 84.
36. Consulté le 8.10.12; disponible sur [www.news-medical.net/health/Fentanyl-Chemistry-\(French\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Fentanyl-Chemistry-(French).aspx).
37. GUILLARD P., D.S., MOISAN A., et al. , *Mésusage du fentanyl*. Le pharmacien hospitalier et clinicien, Décembre 2012. **47(4)**: p. 263.
38. DELACRE G., R.X., et al., *Evènements indésirables liés à l'usage du fentanyl délivré par dispositif transdermique*. La revue de médecine interne, juin 2008. **29**: p. 65.
39. *Le fentanyl revisité, ou comment concilier puissance antalgique à risques et usage courant*, dans *Actualités pharmaceutiques hospitalières*. Mai 2010.
40. Consulté le 13.10.13; disponible sur:
<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fentanyl-2D-skeletal.png>.
41. LICHTOR J.Lance., S.F.B., et al. , *The relative potency of oral transmucosale fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain*. Anesthesia & Analgesia, September 1999. **89(9)**: p. 732.
42. dans *Le moniteur des pharmacies*. 30.04.11.
43. *Pourquoi faut-il boire de l'eau?* consulté le 03.08.13; disponible sur <http://www.hepar.fr/les-conseils-qui-font-du-bien/le-premier-reflexe>.
44. Consulté le 29 03 13; disponible sur www.ameli.fr.
45. CEPHALON, I., *Guide à destination des professionnels de santé EFFENTORA°*.
46. *Comment déconditionner Instanyl° 50µg/dose (spray nasal) si l'ordonnance date de plus de 3 jours? Comment déconditionner?* dans *Le moniteur des pharmacies*. 25.06.11.
47. *Notices*. consulté le 14.11.12; disponible sur <http://ansm.sante.fr/>.
48. Consulté le 23.04.13; disponible sur <http://keepinapbiologyreal.wikispaces/Extracellular+Components>.
49. Consulté le 24.10.12; disponible sur www.db-gersite.com.
50. Consulté le 24.10.12; disponible sur www.zeschool.com.
51. FALSON-RIEG F., F.V., PIROT F., *Nouvelles formes médicamenteuses*. 1ère ed. 2004: Médicales internationales. 28, 25-70.

52. CHINNA REDDY P., C.K., et al., *A review on bioadhesive buccal drug delivery systems : current status of formulation and evaluation method*. Journal of pharmaceutical sciences, 2011. **19**(6): p. 385-403.
53. ESPITALIER F., D.A.-F., GOGA D., et al., *Bloc percutané du nerf mandibulaire à travers l'échacrure sigmoïdienne, guidé par neurostimulation, en chirurgie de la face*, dans *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale*. 2012. p. 43-45.
54. TOUITOU E., G.B., *Enhanced delivery of drugs into and across the skin by ethosomal carriers*. Drug.Dev.Res, 2000. **50**: p. 406-415.
55. VAN DEN BERGHN BAI., B.J.P., et al., *Elasticity of vesicles affects hairless mouse skin structure and permeability*. Journal of controlled release, 1999. **62****132**: p. 367-379.
56. VAN HAL DA., J.E., et al. , *Encapsulation of lidocaine base and hydrochloride on non-ionic surfactant vesicles (NSVS) and diffusion through human stratum corneum*. Journal of pharmaceutical sciences, 1996. **4**: p. 147-157.
57. WEHRLE P., *Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique*. 1ère ed. 2012: Maloine.
58. Consulté le 03.01.13; disponible sur: <http://headaches.about.com/od/allthingsmeds/ig/Headache-Migraine-Med-Photos/Actiq.htm>.
59. CEPHALON, I., *Mean serum fentanyl levels following administration of the four strengths of OTFC (200, 400, 800 and 1600µg) in adult subjects*. . 2003.
60. *A comprehensive review of rapid-onset opioids for breakthrough pain*. Pubmed, June 2012.
61. KHARASCH et al., *Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamic of oral transmucosal fentanyl citrate*. Anesthesia & Analgesia, 2004.
62. *Actiq®: pas pour les enfants* dans *Prescrire*. Juillet 2008. (297). p505.
63. *Actiq®: risque d'accidents mortels chez les enfants* dans *Prescrire*. Mars 2013. (33)353. p184.
64. FARRAR J.T., C.J., RAUCK R., *Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer institute*. Journal of the national cancer institute, 1998. **90**(8): p. 611-616.
65. DARWISH M., H.E., MESSINA J, *Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough, pain : pharmacokinetics of buccal mucosa delivery and clinical efficacy*, dans *Perspectives in medicinal chemistry*. 2010.
66. *Child-proof medication package*. consulté le 25.08.13; disponible sur <http://www.google.com/patents/US4398635>.

67. Consulté le 12.11.12; disponible sur www.medipedia.ro/Partenerisievenimente/tabid/114/Defaults.aspx.
68. *Abstral sublingual tablets in U.S, a novel, best-in-class treatment approved for breakthrough cancer pain.*, dans *Galena biopharma acquires*. March 18, 2013.
69. Consulté le 02.07.13; disponible sur www.drugs.com/pro/abstral-sublingual-tablet.html.
70. *Breakyl°: du fentanyl en film orodispersible* dans *Le moniteur des pharmacies*. 27.04.13. N°2981.
71. A. Davies, A.F., L. Tagarro, *Intra and interindividual variabilities in the pharmacokinetics of fentanyl buccal soluble film in healthy subjects: a cross study analysis*. Pubmed, 2011. **31**(5): p. 317-324.
72. PAITRAUD D., *BREAKYL film orodispersible, nouvelle spécialité antalgique à base de fentanyl*, dans *Vidal actualités*. 16.04.13.
73. *Fentanyl: films buccaux (breakyl°), pics douloureux, forme buccale sans progrès* dans *Prescrire*. Juin 2013. **33** (356). p 413.
74. Consulté le 29.03.13; disponible sur www.cours.cstj.net.
75. Consulté le 29.03.13; disponible sur www.sciencedirect.com.
76. MCMARTUN C., H.L.-E.-F., et al., *Analysis of structural requirements for the absorption of drugs and macromolecules from the nasal cavity*. Journal of pharmaceutical sciences, 1987. **76**: p. 535-540.
77. Consulté le 19 03 13 disponible sur www.takeda.com.pl.
78. Laboratoire NYCOMED, *Carnet de bord distribué au patient sous INSTANYL°*. 2013.
79. Consulté le 14 11 12; disponible sur www.pharmasite.fr.
80. FRENAY M., *PecSys° et PECFENT° : apport de la galénique dans l'amélioration de la performance du fentanyl dans le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP)*. Douleurs, Décembre 2010. **11**(6): p. 307-311.
81. CASTITE J., C.Y.-H., et al., *Development of in vitro models to demonstrate the ability of PecSys°, an in situ nasal gelling technology, to reduce nasal run-off and drip*. Drug Dev Ind Pharm., Mai 2013. **39**(5): p. 816-824.
82. M. Perelman, S.L., *Considerations in selecting rapid-onset opioids for the management of breakthrough pain*. Journal of pain research, Juin 2013. **6**: p. 435-436.
83. FALLET C., *L'apport de PECFENT°, spray nasal de fentanyl pectiné*. Elsevier Masson : Douleur Evaluation Diagnostique, 2011. **12**: p. 16.

84. FALLET C., *Une galénique innovante qui optimise l'absorption du fentanyl*. Elsevier Masson : Douleur Evaluation Diagnostique, 2011. **12**: p. 8-9.
85. *Pecfent°*, un second fentanyl en pulvérisation nasale dans *Le moniteur des pharmacies*. 01.10.13.
86. *Fentanyl nasal: Instanyl°, pics douloureux des patients cancéreux: un conditionnement trop peu sécurisé* dans *Prescrire*. Juillet 2010. **30** (321). p. 486-487.
87. Consulté le 13.06.13; disponible sur <http://www.eurocancer.com/>.
88. *Fentanyl nasal en mono doses: à l'hôpital uniquement* dans *Prescrire*. Janvier 2012. **32** (339). p.21.
89. *Fentanyl nasal (Pecfent°): toujours pas d'avantage tangible à la voie nasale* dans *Prescrire*. Septembre 2011. **31** (335) p. 651.
90. *Pecfent°: un second fentanyl en pulvérisation nasale* dans *Le moniteur des pharmacies*. 01.10.11, n° 2899.
91. *Fentanyl nasal en monodose: à l'hôpital uniquement*. *Prescrire*, Janvier 2012. **32**(339): p. 21.
92. MERCADANTE S., P.G., CASUCCIO A., *The use of sublingual fentanyl for breakthrough pain by using doses proportional to opioid basal regimen*. *Anesthesia and intensive care unit & pain relief and palliative care unit*, 2013. **29**(11): p. 1527-1532.
93. *Avis du 1 avril 2009 de la commission de transparence de l'HAS*. 2009.
94. *Avis du 5 septembre 2012 de la commission de transparence de l'HAS*. 2012.
95. KRESS HG., O.A., KACZMAREK Z., et al., *Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 microgram for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period*. *Clinical therapeutics*, 2009. **6**: p. 1177-1191.
96. LABREZE L., B.L., FILBET M. et al., *Fentanyl intranasal: données cliniques dans le traitement des ADP en cancérologie*. Elsevier Masson : Douleur Evaluation Diagnostique, 2011. **12**: p. 65-71.
97. PORTENOY R.K, B.A.W., GABRAIL N., TAYLON D., *A multicenter, placebo controlled, double blind, multiplecrossover study of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain*. *Pain*, Décembre 2010. **151**(3): p. 617-624.
98. PICARD S., V.M.L., *Fentanyl et ADP chez les patients souffrant de cancer*. Elsevier Masson : Médecine palliative - soins de support - accompagnement - éthologie, 2011. **10**: p. 265-271.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2013/1014

Nom : KUCHARSKI
Prénom : Camille

Titre de la thèse : Apports thérapeutiques des nouvelles formes galéniques des opioïdes dans la prise en charge des douleurs.

Mots-clés : Prise en charge de la douleur - ADP – opioïdes – nouvelles formes galéniques

Résumé :

La douleur est actuellement définie comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel. Son évaluation et son origine sont indispensables à connaître pour une prise en charge optimale, il existe ainsi des échelles d'évaluation et questionnaires spécifiques.

Dans le terme général de 'douleur' on peut distinguer les accès douleurs paroxystique (ADP). Ce sont des exacerbations passagères de douleur chronique cancéreuse contrôlée par un traitement de fond opioïde. Les ADP se caractérisent par un pic douloureux d'apparition rapide, entre 3 à 5 minutes et durant en moyenne 32 minutes. Bien que rapide ces accès ont un véritable impact physique et physiologique sur la vie des patients.

Actuellement six spécialités pharmaceutiques à base de citrate de fentanyl ont reçu une autorisation de mise sur le marché pour la prise en charge de ces ADP, on compte quatre spécialités utilisant la voie transmuqueuse buccale et deux spécialités ayant recours à la voie nasale. La galénique et la pharmacocinétique de toutes ces formes cherchent à assurer un emploi du citrate de fentanyl facile, pratique, non invasif et superposable au pic de douleur court et rapide. Toutefois, ces nouvelles formes galéniques montrent certaines limites, notamment en termes de sécurité pour le patient avec un risque élevé de surdosage.

Membres du jury :

Président : Monsieur le professeur Bernard GRESSIER, professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille 2, praticien hospitalier au centre hospitalier d'Armentières.

Assesseur(s) : Monsieur le Professeur Thierry DINE, professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Lille 2, praticien hospitalier au centre hospitalier d'Haubourdin.

Membre extérieur : Monsieur PERSONNE Gilles, pharmacien d'officine.

