

Université de Genève

Ecole de Pharmacie Genève – Lausanne

Département d'anesthésiologie, de pharmacologie et de soins intensifs

Service de Pharmacie, Service de Pharmacologie et toxicologie cliniques

Hôpitaux universitaires de Genève

Y a-t-il un rationnel à combiner le paracétamol et un AINS ?

Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées en Pharmacie Hospitalière

Kuntheavy-Roseline ING

Genève, janvier 2007

Supervision

Dr Jules Desmeules et Pr Pierre Dayer, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont permis, de près ou de loin, la réalisation de ce travail.

Un grand Merci au superviseur direct et investigateur principal de cette étude, le Dr Jules Desmeules, pour tout le temps qu'il m'a accordé, dès la conception de l'étude, en passant par la réalisation pratique de l'étude et l'analyse des résultats.

Merci au Pr Dayer pour la confiance qu'il m'a accordée en me proposant d'effectuer cette étude dans son service, ainsi que pour son aide dans la conception de l'étude.

Merci à l'ensemble du service de pharmacologie et toxicologie cliniques, en particulier au Dr Jocelyne Chabert pour m'avoir initiée aux tests pharmacodynamiques et aux prélèvements de sang ; à Florence et Frédérique pour tous les plateaux repas des volontaires ; au Dr Youssef Daali pour ses conseils et supervision future dans les aspects pharmacocinétiques ; au Dr Victoria Rollason pour son aide sur SPSS, au Dr Marie Besson pour son aide dans l'évaluation de l'hyperalgésie secondaire, au Caroline Samer pour tous ses précieux conseils.

Je remercie infiniment toutes les infirmières de la douleur pour la pose des cathéters périphériques et les prises de sang.

Merci à l'unité de photothérapie pour leur collaboration, en particulier au Dr Salomon pour ses conseils, et à l'infirmière référente Carmen Cuesta pour son accueil si chaleureux.

Merci au Dr Marianne Gex-Fabry-Pun pour sa disponibilité et son aide dans la compréhension et la réalisation des tests statistiques.

Je tiens également à remercier le Dr Pascal Bonnabry pour son encadrement et son soutien tout au long de ces 3 années de DESS, ainsi que pour la lecture critique du présent manuscrit. Merci aussi à tous mes collègues de la pharmacie des HUG, et bien sûr à mes collègues et amis DESS pour les bons moments partagés. Je remercie tout spécialement ma chère binôme du CHUV, Catherine Suard, pour son amitié durant ces 3 années.

Je remercie bien évidemment tous les volontaires pour leur participation. Sans leur motivation et assiduité, rien n'aurait été possible.

Finalement, je remercie mes chers parents, famille et amis pour leur soutien inconditionnel. Merci particulièrement à Fabien pour son amour et ses encouragements durant toutes ces années.

Résumé

La douleur est un phénomène complexe, et les cibles de traitement sont multiples. Le succès d'un traitement provient souvent de la combinaison de plusieurs approches, tel qu'on le pratique dans l'analgésie multimodale, en associant différentes classes d'analgésiques, opioïde + antalgique faible, ou paracétamol + anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Le rationnel de la seconde association a fait l'objet de plusieurs études. Si ces études sur l'animal, chez des volontaires sains et des patients arthrosiques suggèrent un bénéfice à associer ces deux types de médicaments, les résultats d'études dans le domaine postopératoire font encore l'objet de controverses. D'autre part, le mécanisme de leur interaction reste à éclaircir.

Nous avons réalisé une étude clinique de type randomisée contrôlée, croisée chez des volontaires sains afin d'investiguer le mécanisme de cette interaction. Un AINS purement périphérique, le kétorolac, a été choisi de façon à pouvoir distinguer les contributions respectivement périphérique et centrale de l'AINS et du paracétamol sur un modèle de douleur inflammatoire impliquant l'induction d'une hyperalgésie par des rayons ultraviolets B. La combinaison a montré un effet anti-hyperalgésique supérieur aux molécules administrées seules et au placebo dans la zone d'hyperalgésie primaire, celle-ci étant expliquée par une sensibilisation périphérique. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer l'effet du paracétamol dans la zone primaire lorsqu'il est associé au kétorolac, alors que son mécanisme d'action est supposé central. Une inhibition périphérique de la synthèse des prostaglandines via l'isoforme 2 de la prostaglandine H₂ synthase par le paracétamol a été démontrée. D'autre part, la contribution d'un mécanisme central dans l'hyperalgésie primaire, ainsi qu'une interaction pharmacocinétique entre le kétorolac et le paracétamol ne peuvent être exclues. Bien que non significative statistiquement, une tendance anti-hyperalgésique de la combinaison et du paracétamol a été observée dans la zone d'hyperalgésie secondaire, traduisant peut-être un mécanisme d'action central. Un manque de puissance et une absence d'effet central sur le réflexe nociceptif de flexion expliquent en partie que l'effet observé n'ait pas été significatif. Les résultats sur le modèle inflammatoire ont été soutenus par ceux obtenus dans le test de tolérance au froid. Finalement, le site d'action périphérique du kétorolac a été confirmé par son absence d'effet sur le réflexe nociceptif de flexion. Toutefois, ce modèle ne s'est étonnamment pas montré sensible au paracétamol, contrastant ainsi avec les résultats d'autres études. Une divergence de pénétration centrale entre le propacétamol, utilisé dans les autres études, et le paracétamol ne peut être exclue. Les analyses pharmacocinétiques fourniront peut-être des pistes pour des éléments de réponse.

LISTE DES ABREVIATIONS FREQUENTES

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANOVA	Analyse de variance
ATP	Adénosine triphosphate
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CGRP	Calcitonin-gene-related peptide
Combi	Combinaison kétorolac + paracétamol
COX	Cyclo-oxygénase
CV	Coefficient de variation
dAUC	Aire sous la courbe (Area Under the Curve), t0 soustrait
dEmax	Effet maximal, t0 soustrait
EI	Effet indésirable
EMA	Agence européenne pour l'évaluation des médicaments
EVA	Echelle visuelle analogique
GABA	Acide gamma amino-butyrique
GI	Gastro-intestinal
IC	Intervalle de confiance
IRA	Insuffisance rénale aiguë
Kéto	Kétorolac
LCR	Liquide céphalorachidien
MED	Dose minimale érythémateuse (Minimal erythema dose)
NAPQI	N-acétyl-p-benzoquinoneimine
NFR	Réflexe nociceptif de flexion (Nociceptive Flexion Reflex)
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
Para	Paracétamol
Pbo	Placebo
PD	Pharmacodynamie
PK	Pharmacocinétique
RC	Rapport de cotes
SNC	Système nerveux central
t _{1/2}	Demi-vie d'élimination
UGT	UDP-glucuronosyltransférase
UVB	Ultra-violets de type B
V _D	Volume de distribution
VF0 / VF1 / VF2	Seuil mécanique déterminé par le Von Frey, zone contrôle / primaire / secondaire

Table des matières

1	La douleur	1
1.1	Définition	1
1.2	Les types de douleur	1
1.3	Mécanismes de la douleur.....	2
1.4	Les voies de la douleur.....	3
1.4.1	Mécanismes périphériques	3
1.4.2	Mécanismes spinaux	6
1.5	Mécanismes de contrôle de la nociception.....	9
1.6	Génération d'une réponse douloureuse consciente.....	10
1.7	Perspectives.....	10
2	Pharmacologie des analgésiques.....	13
2.1	Introduction	13
2.2	Palier I	14
2.2.1	Paracétamol.....	14
2.2.2	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	16
2.2.3	Paracétamol ou AINS ?.....	18
2.3	Les récepteurs opioïdes	19
2.4	Palier II : opioïdes faibles	20
2.5	Palier III : opioïdes majeurs.....	22
2.6	Rotation des opioïdes	25
2.7	Combinaison d'analgésiques.....	26
2.7.1	Principe de l'analgésie multimodale	26
2.7.2	Paracétamol et AINS.....	26
2.7.3	Opioïde + analgésique de palier I	26
2.8	Que retenir ?.....	28
3	Douleur et essais cliniques chez le volontaire sain.....	29
3.1	Introduction	29
3.2	Evaluation du paracétamol et des AINS, quels modèles ?.....	29
3.2.1	Généralités.....	29
3.2.2	Test objectif : le réflexe nociceptif	30
3.2.3	Stimulus mécanique	32
3.2.4	Stimulus thermique.....	32

3.2.5	Test de tolérance au froid	33
3.2.6	Garrot	33
3.2.7	Induction d'une hyperalgésie ou d'une allodynie	34
3.3	Que retenir ?	37
4	Combinaison paracétamol et AINS : revue de la littérature.....	39
5	Description de l'étude	47
5.1	Objectif de l'étude	47
5.2	Choix d'un AINS	47
5.2.1	Etudes PD : réflexe nociceptif de flexion.....	48
5.2.2	Etudes PK dans le LCR	49
5.2.3	Propriétés physico-chimiques.....	50
5.3	Dessin de l'étude	52
5.4	Taille de l'étude et sujets	53
5.5	Déroulement des séances.....	55
5.6	Evaluation de la pharmacodynamie	56
5.6.1	1 ^{er} modèle périphérique de douleur : modèle UVB	56
5.6.2	2 ^{ème} modèle périphérique de douleur : test de tolérance au froid	60
5.6.3	Modèle central de douleur : réflexe nociceptif	61
5.7	Statistiques	62
5.8	Evaluation de la pharmacocinétique	63
5.9	Médicaments à l'étude	64
5.9.1	Paracétamol.....	64
5.9.2	Kétorolac.....	67
6	Résultats	73
6.1	Données démographiques	73
6.2	Effets et évènements indésirables	73
6.3	Maintien du double aveugle	74
6.4	Distribution.....	74
6.5	Valeurs de base	75
6.6	Modèle UVB	75
6.6.1	Caractéristiques de l'hyperalgésie induite	75
6.6.2	Effets des médicaments sur l'hyperalgésie	78
6.7	Test de tolérance au froid	84
6.8	Réflexe nociceptif de flexion	86

7	Discussion	89
7.1	Modèle UVB	89
7.2	Cold pressor test.....	94
7.3	Réflexe nociceptif de flexion	95
8	Conclusion de la première partie du travail et perspectives.....	99
9	Bibliographie.....	103
	Annexes.....	117

1 La douleur

Ce chapitre est basé sur les articles suivants, sauf mention d'autres références:

- Bader Charles. Polycopié La Douleur 2006.
- Besson JM. La complexité des aspects physiopharmacologiques de la douleur. Drugs. 1997; 53 Suppl 2: 1-9.
- Guirimand F, Le Bars D. Physiologie de la nociception. Ann Fr Anesth Réanim 1996 ; 15 :1048-79.
- Schaible HG. Peripheral and central mechanisms of pain generation. Handb Exp Pharmacol. 2007; (177):3-28
- Woolf CJ; American College of Physicians; American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. Ann Intern Med. 2004 Mar 16;140(6):441-51.

1.1 Définition

La définition donnée par l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) est : « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage ». Cette définition explicite que la douleur est perception subjective et est un phénomène sensoriel qui intègre une expérience personnelle complexe influencée par l'éducation, les circonstances, l'attention, la culture ainsi qu'un certain nombre d'autres paramètres psychologiques (Melzack 1997).

1.2 Les types de douleur

Plusieurs types de douleur peuvent être distingués selon le mécanisme sous jacent. La douleur aiguë par excès de nociception physiologique résulte de l'application d'un stimulus aigu et douloureux à des tissus normaux. La finalité biologique est celle d'éviter aux tissus de subir des dommages supplémentaires.

La douleur par excès de nociception physiopathologique survient lorsque les tissus sont enflammés ou lésés. Elle peut se manifester sous forme de douleur spontanée en absence de toute stimulation, ou sous forme d'hyperalgésie. L'hyperalgésie est une réaction douloureuse exagérée à un stimulus normalement douloureux. L'allodynie est une réponse douloureuse à un stimulus qui n'est habituellement pas douloureux. Lorsqu'elle est présente en l'absence d'un processus inflammatoire, elle signe une dysfonction du système de la nociception et souvent la traduction d'un phénomène de sensibilisation centrale.

La douleur neuropathique résulte d'une lésion du système nerveux central ou périphérique. Son caractère clinique est spécifique et se caractérise par des descripteurs et adjectifs verbaux comme « brûlant » ou « électrique » qui sont habituellement employés par les patients. Elle peut être soit persistante soit survenir par épisodes courts. Elle peut être combinée à une hyperalgésie et une allodynie. Les causes des douleurs neuropathiques sont multiples : traumatiques, infectieuses, tumorales, métaboliques, inflammatoires comme la sclérose en plaque. L'intérêt d'une telle taxonomie est l'orientation de la prise en charge thérapeutique symptomatique. Les douleurs nociceptives ne répondent pas ou peu aux AINS et aux opioïdes.

Cette classification simple des douleurs fait l'objet d'adaptations constantes tenant compte des mécanismes physiopathologiques impliqués.

Un autre aspect important est la distinction entre douleur aiguë et chronique. Une douleur est habituellement définie comme chronique lorsqu'elle dure plus de six mois.

1.3 Mécanismes de la douleur

Des mécanismes multiples pouvant produire une douleur ont été identifiés. Ils incluent la nociception, la sensibilisation périphérique, le « switch phénotypique », la sensibilisation centrale, l'excitabilité ectopique, la réorganisation structurelle et une diminution de l'inhibition. La nociception est l'unique mécanisme qui peut causer une douleur nociceptive. Elle correspond au codage et au traitement de stimuli douloureux dans le système nerveux et comprend des processus de transduction, conduction, transmission et perception.

La *transduction* est la conversion de stimuli douloureux thermiques, mécaniques ou chimiques en activité électrique dans les terminaisons périphériques des nocicepteurs. La *conduction* est le passage des potentiels d'action depuis les terminaisons périphériques, le long des axones, jusqu'aux terminaisons se trouvant dans le système nerveux central. La *transmission* est le transfert synaptique et la modulation de l'influx d'un neurone à l'autre.

L'excitabilité ectopique, la réorganisation structurelle et une diminution de l'inhibition sont uniques aux douleurs neuropathiques, tandis que la sensibilisation périphérique intervient dans la douleur inflammatoire et certaines formes de douleurs neuropathiques (névralgie post-herpétique). La sensibilisation centrale contribue aux douleurs inflammatoires et neuropathiques.

1.4 Les voies de la douleur

1.4.1 Mécanismes périphériques

1.4.1.1 Les nocicepteurs

Le message nociceptif résulte de la mise en jeu de terminaisons libres amyéliniques (nocicepteurs) constituant des arborisations plexiformes dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires et dans les parois des viscères. Les messages nociceptifs sont ensuite véhiculés dans les nerfs par des fibres appelées nocicepteurs et classées selon leur diamètre et l'existence ou non d'une gaine de myéline. Les fibres C ont un diamètre de 0.3 à 1.5 microns et sont dépourvues de myéline. Les fibres A δ dont le diamètre est compris entre 1 et 5 microns, sont faiblement myélinisées. Certaines de ces fibres sont polymodales, c'est-à-dire qu'elles sont activées par diverses stimulations intenses : mécaniques, thermiques et chimiques. Les fibres C sont très nombreuses, constituant près de 80% de l'ensemble des fibres afférentes cutanées et la quasi-totalité des fibres afférentes viscérales. Les nocicepteurs polymodaux C jouent un rôle majeur dans la détection et le codage de l'intensité de la douleur cutanée. Leur seuil d'activation correspond à celui de la sensation douloureuse, dont par ailleurs l'intensité est bien corrélée avec le niveau d'activité de ces nocicepteurs. En plus des nocicepteurs polymodaux, les nerfs de la peau, des viscères et des articulations contiennent des fibres A δ et C nommées nocicepteurs

silencieux. Ces fibres ne sont pas activées par des stimuli nociceptifs mécaniques ou thermiques dans les tissus normaux. Néanmoins, ils sont sensibilisés durant l'inflammation, et répondent alors aux stimuli mécaniques et thermiques. Cette classe de nocicepteurs joue un rôle particulier dans l'initiation d'une sensibilisation centrale.

1.4.1.2 Mécanismes moléculaires de l'activation et de la sensibilisation des nocicepteurs

Les nocicepteurs expriment des canaux ioniques pour la transduction de stimulus et la génération des potentiels d'action, ainsi que de nombreux récepteurs pour divers médiateurs, notamment de l'inflammation. Les récepteurs pour les divers médiateurs sont soit couplés à un canal ionique (récepteurs ionotropiques), soit activent des systèmes de second messenger (récepteurs métabotropiques).

Les canaux ioniques transducteurs incluent des canaux non spécifiques à un cation particulier et des canaux sodiques. Lorsqu'ils sont activés, ils s'ouvrent, laissant entrer des ions calcium et sodium dans la terminaison périphérique du nocicepteur, ce qui produit un courant entrant qui dépolarise la membrane. Si le courant dépolarisant est suffisant, les canaux sodiques voltage-dépendant peuvent s'ouvrir, ce qui dépolarise d'avantage la membrane et génère une « explosion » de potentiels d'action, dont la fréquence et la durée reflètent l'intensité et la durée du stimulus douloureux.

Le premier canal ionique nociceptif cloné a été le récepteur TRPV1 (récepteur aux vanilloïdes 1), exprimé par environ 40% des cellules des ganglions de la racine postérieure, originellement appelé VR1. Ce canal ionique est ouvert par la liaison de capsaïcine. Un influx de calcium induit alors une dépolarisation de la cellule. Le TRPV1 est considéré comme l'un des transducteurs de la chaleur nocive, car il est ouvert par la chaleur (>43°C). Une régulation à la hausse de son expression durant l'inflammation explique une hypersensibilité qui perdure lors de l'exposition à la chaleur.

Les canaux sodiques voltage-dépendant exprimés par les neurones sensoriels incluent des canaux qui peuvent être bloqués par la tétrodotoxine, ainsi que des canaux résistants à cette toxine et qui sont uniques aux nocicepteurs, les Nav1.8 et Nav1.9. Le courant sodique dans les canaux résistants à la tétrodotoxine est

influencé par des médiateurs inflammatoires, ce qui suggère que ces canaux jouent un rôle dans le processus de transduction des stimuli nocifs. Des travaux récents ont d'ailleurs montré que le Nav1.9 était un effecteur majeur dans la sensibilisation périphérique produite par divers médiateurs inflammatoires (Amaya 2006).

Lors d'une inflammation, on assiste à une régulation à la hausse des TRPV1 et des canaux sodiques (Woolf 2000), qui peuvent ainsi augmenter la sensibilité aux médiateurs et la susceptibilité à une sensibilisation périphérique.

Finalement, il existe des canaux ioniques sensibles à l'acidité. Ce sont des canaux sodiques ouverts sous l'influence d'un pH bas, ce qui est intéressant, car de nombreux exsudats inflammatoires présentent un pH bas. Les protons activent directement ces canaux, avec pour conséquence la génération d'un potentiel d'action.

Les médiateurs de l'inflammation sont produits par des cellules inflammatoires et des cellules de tissus non neuronaux. Les médiateurs pour lesquels il existe des récepteurs dans les neurones sensoriels sont nombreux : adénosine triphosphate (ATP), glutamate, acétylcholine, sérotonine, adrénaline, dopamine, acide gamma aminobutyrique (GABA), prostanoïdes, bradykinine, histamine, adénosine, endothéline, neuropeptides (par exemple substance P, somatostatine, opioïdes), protéases, neurotrophines, cytokines inflammatoires etc. Ces médiateurs agissent de diverses manières. Certains activent directement les neurones (par ex. l'application de bradykinine évoque un potentiel d'action) et/ou sensibilisent les neurones à des stimuli mécaniques, thermiques et chimiques (par ex. la bradykinine et les prostaglandines augmentent l'excitabilité des neurones). La bradykinine active de nombreuses fibres A δ et C et les sensibilise à des stimuli mécaniques et thermiques. D'ailleurs des antagonistes de ce récepteur ont pour effet de renverser une hyperalgésie thermique. Des récepteurs pour plusieurs neuropeptides ont été identifiés dans les neurones afférents primaires, dont des récepteurs pour des neuropeptides excitateurs (substance P, calcitonin-gene-related peptide) et inhibiteurs (opioïdes, somatostatine et neuropeptide Y). Il a été proposé que l'activité ou le seuil d'un neurone résulte d'un équilibre entre les composés excitateurs et inhibiteurs. L'expression des récepteurs aux neuropeptides excitateurs dans les neurones peut être augmentée dans des conditions d'inflammation. De plus, l'induction de nouveaux gènes est également une caractéristique importante. Lors de l'inflammation, les fibres A β peuvent acquérir la capacité d'exprimer la

substance P et le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) (Neumann 1996, Woolf 2000). Ce changement phénotypique contribue à la capacité de stimuli tactiles appliqués à un tissu enflammé à induire une sensibilisation centrale.

1.4.2 Mécanismes spinaux

1.4.2.1 Les neurones spinaux

Les fibres afférentes rejoignent le système nerveux central par les racines rachidiennes postérieures ou leurs équivalents au niveau des nerfs crâniens. Les neurones qui reçoivent les messages nociceptifs induits en périphérie sont situés dans les couches superficielles et profondes de la corne dorsale et ventrale. Deux groupes de cellules sont activés, les neurones nociceptifs spécifiques et les neurones nociceptifs non spécifiques ou polymodaux. Les premiers ne répondent qu'à des stimulations des fibres A δ et C et à des stimuli intenses. Les seconds reçoivent des afférences des fibres A β , A δ et C et répondent à des stimulations d'intensité variable, à la fois légères ou nociceptives.

Les axones de certains neurones de la corne dorsale se projettent dans des sites supraspinaux. Les faisceaux ascendants constitués par ces axones sont multiples. Ils incluent le faisceau spinothalamique, spinoréticulaire et spinomésencéphalique.

1.4.2.2 Plasticité du processus nociceptif dans la corne dorsale

Les neurones de la corne dorsale peuvent montrer des modifications de leur réponse lorsque les tissus périphériques sont suffisamment activés par des stimuli douloureux, lorsque des fibres fines d'un nerf sont stimulées électriquement ou lorsque des fibres nerveuses sont endommagées. Cette plasticité contribuerait de façon significative à des états douloureux.

Lorsqu'un stimulus nociceptif bref, généralement électrique, est répété à fréquence rapide, la réponse augmente d'un stimulus au suivant. Ce phénomène, appelé « *wind up* », illustre l'existence de mécanismes de sommation qui modulent la transmission des messages nociceptifs. Le *wind up* disparaît rapidement lorsque la

stimulation répétitive est stoppée. Ce phénomène est dû au fait que les potentiels postsynaptiques générés par l'activation des fibres C sont lents, et que l'arrivée d'une nouvelle volée afférente produit son effet avant que le neurone ne soit entièrement revenu à son potentiel de repos. Ainsi la succession de volées afférentes se traduit par des dépolarisations de plus en plus importantes.

Cette plasticité contribue à la sensibilisation centrale. Cette forme de neuroplasticité est expliquée ci-dessous. Les changements typiquement observés dans les neurones sont une augmentation des réponses à une stimulation des tissus enflammés, un abaissement du seuil des neurones nociceptifs spécifiques qui deviennent comme des neurones non spécifiques et une augmentation des réponses à des stimuli appliqués aux tissus non enflammés qui entourent le site enflammé.

1.4.2.3 Transmission synaptique des afférences nociceptives dans la corne dorsale

De nombreux transmetteurs et récepteurs sont impliqués dans la transmission de l'information douloureuse provenant d'une stimulation nociceptive. Le glutamate est le principal neurotransmetteur des neurones afférents primaires et de la corne dorsale. Il active plusieurs types de récepteurs ionotropiques : au NMDA (N-méthyl-D-aspartate), au S-alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone propionate, au kaïnate et au 2-amino-4-phosphonobutyrate. Le récepteur au NMDA a particulièrement retenu l'attention. A l'état basal, il est inactif car son canal ionique est obstrué par des ions magnésium. Suite à un stimulus nociceptif intense et soutenu, la dépolarisation du neurone conduit à l'ouverture du canal ionique et à une entrée massive de calcium dans la cellule, qui contribue finalement à accélérer la dépolarisation. Ce récepteur est impliqué dans les mécanismes centraux d'hyperalgésie. Le glutamate active également des récepteurs métabotropiques, liés à une protéine G et couplés à la phospholipase C. La liaison du ligand induit la formation de messagers secondaires (inositol triphosphate et diacylglycérol) et une cascade d'évènements, dont la synthèse de monoxyde d'azote (NO).

De nombreux peptides sont présents dans les couches superficielles de la moelle. Parmi eux, le plus étudié est la substance P, un peptide de 11 acides aminés. Celle-ci est libérée principalement dans la corne dorsale superficielle suite à une stimulation électrique des fibres non myélinisées et durant une stimulation douloureuse

mécanique, thermique ou chimique de la peau ou des tissus profonds. Le CGRP (calcitonin-gene-related peptide) est un peptide de 37 acides aminés qui dérive du même gène que la calcitonine. Il jouerait un rôle excitateur dans la transmission des messages nociceptifs au niveau spinal. Le CGRP potentialise les effets de la substance P en inhibant sa dégradation enzymatique et en potentialisant sa libération. Les autres neuropeptides excitateurs de la corne dorsale sont le peptide intestinal vasoactif, la cholécystokinine, la TRH (thyrotropin-releasing hormone), la CRH (corticotropin-releasing hormone) et le PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide).

Des neurones inhibiteurs GABAergiques sont localisés dans la moelle épinière. Ils peuvent être activés par des fibres afférentes primaires. Le GABA peut activer des récepteurs ionotropiques et métabotropiques dont la localisation est présynaptique sur les neurones afférents primaires, ou postsynaptique sur les neurones de la corne dorsale. La réponse à des stimuli légers et douloureux peut être réduite par des agonistes des récepteurs GABA. Certains effets inhibiteurs sont dus à la glycine. De nombreux neurones expriment des récepteurs nicotiniques et muscariniques. Ainsi l'application d'acétylcholine produit des effets pro- ou anti-nociceptifs.

La corne dorsale contient également de la leu-enképhaline, de la met-enképhaline, de la dynorphine et des endomorphines. Des récepteurs opioïdes (μ , δ , κ) sont localisés dans les interneurons et dans les fibres afférentes primaires.

Le processus spinal est influencé par de nombreux autres médiateurs, entre autres des prostaglandines, des cytokines et des neurotrophines, qui sont produits dans les neurones et/ou les cellules gliales.

1.4.2.4 Mécanismes impliqués dans la sensibilisation centrale

La sensibilité du processus nociceptif spinal peut être modifiée par des événements complexes se déroulant dans la moelle épinière. Durant l'inflammation périphérique, on assiste à une augmentation de la libération spinale de médiateurs tels que le glutamate, la substance P, la neurokinine A et le CGRP par les nocicepteurs. Les neurones de la moelle épinière sont sensibilisés par l'activation des récepteurs NMDA, et ce processus est soutenu par l'activation des récepteurs métabotropiques au glutamate. Des antagonistes des récepteurs NMDA peuvent prévenir la

sensibilisation centrale et réduire une hyperexcitabilité existante. L'influx de calcium à travers les récepteurs NMDA et les canaux calciques est une étape importante de la sensibilisation. En effet, ce cation active des kinases calcium-dépendantes qui phosphorylent par exemple les récepteurs NMDA. De plus, l'expression des gènes codant pour les opioïdes endogènes (dynorphine et enképhalines) augmente, ce qui suggère une régulation à la hausse compensatoire des mécanismes inhibiteurs. Cependant, il faut noter que la dynorphine exerce à la fois une action inhibitrice via les récepteurs κ , et une action excitatrice impliquant les récepteurs NMDA. D'autres médiateurs tels que les prostaglandines et les cytokines modifient l'hyperexcitabilité centrale.

1.5 Mécanismes de contrôle de la nociception

Dans tous les systèmes sensoriels, il existe des mécanismes modulateurs qui modifient le seuil et le gain des sensations, jouant un rôle de filtre ou d'amplificateur. Le système nociceptif n'échappe pas à cette règle, entre un stimulus périphérique et la sensation de douleur, de multiples mécanismes de contrôle, périphériques, spinaux puis centraux modulent la transmission du message.

Un premier système de modulation est une interaction, au niveau de la moelle, entre la transmission nociceptive et non nociceptive. Cette interaction, appelée « gate control », contrôle la transmission de l'information nociceptive vers les centres supérieurs. Ce mécanisme de contrôle est lié à l'interaction entre des fibres somatosensorielles myélinisées de gros diamètre, notamment de type $A\alpha$, β et des fibres nociceptives. Les collatérales des fibres de gros diamètre exercent, au niveau segmentaire, une influence inhibitrice sur les neurones de projection spinothalamique de la corne postérieure, via un interneurone inhibiteur. Ainsi, il est possible de diminuer l'intensité du signal transmis par un neurone de la corne dorsale aux centres supérieurs en activant les fibres de gros diamètre. C'est ce qu'on fait spontanément en frottant ou en massant une zone qui vient d'être traumatisée.

La substance grise périaqueducule est une région clé dans les contrôles inhibiteurs descendants, qui se projette sur la région bulbaire rostroventrale incluant le noyau raphé magnus, le noyau paragigantocellulaire et le noyau gigantocellulaire. Parmi

les neuromédiateurs impliqués dans les contrôles descendants, la sérotonine occupe une place de choix, car la substance grise périaqueducule et le noyau raphé magnus sont des structures riches en sérotonine. La noradrénaline joue également un rôle clé, via des récepteurs α_2 présents dans la corne postérieure de la moelle. Les opioïdes sont également impliqués, car des opioïdes exogènes peuvent induire une analgésie en agissant sur la substance grise périaqueducule et la région bulbaire rostroventrale en plus de la corne dorsale.

Une forme particulière de contrôle inhibiteur descendant des neurones non spécifiques est le DNIC (contrôle inhibiteur diffus induit par stimulations nociceptives). Lorsqu'un stimulus douloureux et fort est appliqué à une région du corps, de puissants phénomènes inhibiteurs sont déclenchés par la mise en jeu de fibres A δ et C. La puissance des DNIC est directement liée à l'intensité du stimulus conditionnant, et leur durée persiste largement au-delà de la période de son application, du moins pour les plus intenses d'entre eux.

1.6 Génération d'une réponse douloureuse consciente

La réponse douloureuse consciente est produite par le système thalamocortical. Très schématiquement, il existe deux types de voies, les voies se terminant dans le thalamus latéral et celles se terminant dans le thalamus médian. On admet classiquement que la composante sensoridiscriminative de la douleur s'exprime grâce aux neurones présents dans le système thalamocortical latéral qui fournissent des informations sur la stimulation en termes de durée, d'intensité et de localisation. La seconde composante de la sensation douloureuse, l'aspect affectif, est produite dans le système thalamocortical médian. Les structures de ce système font partie du système limbique.

1.7 Perspectives

La transmission des messages nociceptifs et la création de l'expérience douloureuse ne résultent pas de l'activation d'un système câblé, unidirectionnel, spécifique. Dans le système nociceptif, les messages sont véhiculés et modulés dans des voies aptes à

saisir des informations de nature diverses, ceci à tous les étages, périphérique, spinal ou cérébral. Le cerveau, du moins dans les conditions normales, est ensuite capable de décoder les informations pour générer la sensation douloureuse en intégrant le vécu de l'individu, son contexte culturel et psychosocial. Des phénomènes opposés, excitateurs et inhibiteurs, se complètent pour la reconnaissance du message douloureux, et la sensation douloureuse est générée par des gradients d'activité de différentes populations neuronales. L'organisation de ces gradients dépend de mécanismes périphériques, spinaux et supraspinaux. Il est concevable que la désorganisation d'un système physiologique aussi complexe à quelque niveau que ce soit puisse conduire à des états pathologiques, tels que la douleur chronique.

La douleur représente l'un des premiers motifs conduisant un patient à consulter (Brasseur 1997). Dans les douleurs aiguës, elle a une signification particulière, d'alerte. Mais son côté néfaste pour l'individu lorsqu'elle dure ainsi que son coût pour la société commencent à être appréhendés. En pratique clinique, les progrès sont venus d'une meilleure connaissance de produits « anciens » comme la morphine. Mais la recherche continue dans l'optique de trouver l'antalgique « idéal », efficace dans la plupart des situations et dépourvu d'effets indésirables, ce qui semble quelque peu utopique compte tenu du fait qu'il existe de nombreuses causes de douleur. Le développement d'analgésiques se heurte à la multiplicité des cibles et des interactions. Il est souvent illusoire de tenter d'obtenir un résultat par le recours à un traitement unique, et le succès vient souvent de l'association de différentes approches, en particulier en ce qui concerne les traitements pharmacologiques.

2 Pharmacologie des analgésiques

Ce chapitre se limitera aux analgésiques utilisés pour le traitement des douleurs par excès de nociception.

2.1 Introduction

La douleur représente un motif majeur conduisant un patient à consulter (Brasseur 1997). Il n'existe pas d'approche thérapeutique unique, et le succès provient fréquemment de l'association de plusieurs d'entre elles. Les traitements pharmacologiques sont cependant la manière la plus habituelle de prendre en charge la douleur.

Une échelle à trois paliers, en fonction de l'intensité de la douleur, a été établie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour les douleurs cancéreuses. Cette méthode a fait l'objet de nombreux débats depuis la publication de la première édition il y a 20 ans, car elle est appréciée pour sa simplicité et sa clarté, mais critiquée pour ses omissions. L'approche OMS est également utile pour les douleurs par excès de nociception en général. Le niveau I correspond aux analgésiques non opioïdes (paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens), agents de premier choix dans les douleurs légères à modérées. Le niveau II comprend les opioïdes faibles (codéine, tramadol etc.), et le niveau III les opioïdes majeurs (morphine, fentanyl etc.). Les opioïdes peuvent être associés ou non à des analgésiques non opioïdes.

Le choix d'un antalgique pour le traitement d'une douleur nécessite de prendre en compte plusieurs critères : efficacité, effets indésirables, observance, profil pharmacocinétique, coût et impact sur l'évolution clinique (Kehlet 2003). L'efficacité antalgique est volontiers mesurée par le nombre de patients qu'il est nécessaire de traiter pour obtenir chez l'un d'entre eux une diminution de la douleur d'au moins 50% pendant une durée définie, en comparaison avec un placebo ou un comparateur actif. Ceci est exprimé sous le terme de NNT, ou « number needed to treat » dans la littérature anglo-saxonne.

2.2 Palier I

2.2.1 Paracétamol

Le paracétamol est l'un des analgésiques les plus utilisés au monde en raison de son excellent rapport bénéfice/risque et de son faible potentiel d'interactions médicamenteuses aux doses usuelles.

Le mécanisme d'action antinociceptif du paracétamol demeure peu connu. Certaines études ont montré que les isoenzymes 1 et 2 de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2) étaient relativement insensibles au paracétamol (Ouellet 2001), tandis que dans d'autres études, ce composé a montré une inhibition de l'activité des COX-1 et -2 dans des tissus et cellules isolés, ainsi qu'une réduction de la synthèse in vivo de prostaglandines (Prescott 2000). Actuellement, des évidences suggèrent également la contribution majeure d'un mécanisme d'action central qui pourrait notamment impliquer une inhibition centrale des COX et/ou une interaction avec le système sérotoninergique (Bonfont 2003).

En 1999, une variante de la COX-2, la COX-2b a été découverte (Simmons 1999). Cette nouvelle enzyme n'a pas été isolée ni clonée, mais elle s'est révélée être liée à la COX-2 du point de vue immunologique, et sensible au paracétamol. Cette enzyme a alors été considérée comme une variante de la COX-2 ou comme une 3^{ème} COX. Cette variante ne semble pas avoir fait l'objet d'autres investigations, comme en témoigne l'absence d'autres publications (Davies 2004).

Quelques années plus tard, une variante de la COX-1 a été découverte chez le chien et également nommée COX-3 (Chandrasekharan 2002). Cette COX-3 est constituée du même gène que la COX-1, mais elle contient un intron supplémentaire dans son ARN messager (intron 1). Cette COX-3 canine a montré une sensibilité accrue au paracétamol par rapport aux COX-1 et -2. L'existence de cette variante de la COX-1 a également été rapportée chez l'humain (Kis 2005). L'intron 1 retenu comporte 94 nucléotides chez l'humain. Etant donné qu'il faut 3 nucléotides pour former un acide aminé, la séquence d'acides aminés prédite est totalement différente de celle de la COX-1, et la protéine qui en résulte ne possède pas une activité de cyclo-oxygénase. Une interaction sélective entre paracétamol et variante de la COX-1, proposée comme l'un des sites d'action du paracétamol, n'est donc probablement pas pertinente cliniquement (Graham 2005a).

En conclusion, les articles publiés par Simmons (1999) et Chandrasekharan (2002) orientent donc les scientifiques dans deux directions différentes (Davies 2004). La « COX-3 » a dans un premier temps été démontrée comme étant une variante de la COX-2, puis de la COX-1. Mais il n'existe finalement, à l'heure actuelle, aucune preuve scientifique concrète dans la littérature qui démontre l'existence d'un 3^{ème} gène indépendant codant pour la cyclo-oxygénase (Davies 2004). Selon plusieurs auteurs, le nom de « COX-3 » devrait être réservé au produit d'un 3^{ème} gène indépendant qui n'a toutefois pas encore été identifié (Davies 2004, Kis 2005).

Une implication de la sérotonine dans le mécanisme antalgique central du paracétamol a également été proposée (Bonfont 2003). Le paracétamol pourrait activer les voies sérotoninergiques inhibitrices descendantes. Par ailleurs, l'existence d'un mécanisme sérotoninergique a également été démontrée au niveau spinal. L'effet antinociceptif du paracétamol est en effet réduit par des administrations intrathécales d'antagonistes des récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, et 5-HT_{2C} dans différents tests nociceptifs. L'implication de la sérotonine dans l'action du paracétamol a récemment été confirmée dans une étude chez l'humain (Pickering 2006). En effet, l'administration concomitante d'un antagoniste du récepteur 5-HT₃ (tropisetron et granisetron) a conduit à un blocage de l'effet analgésique du paracétamol chez des volontaires sains.

Du point de vue efficacité, le NNT de 1 gramme de paracétamol est de l'ordre de 4 (Kehlet 2003, Barden 2004). Ce NNT a été estimé pour différents types de douleurs aiguës, essentiellement consécutives à des extractions dentaires ou autres interventions chirurgicales. La dose unitaire recommandée de paracétamol intraveineux tel qu'il est utilisé dans les douleurs postopératoires est de 1 g (Remy 2006). Cependant, une étude chez le volontaire sain a montré que l'effet antinociceptif du paracétamol était dose-dépendant, sans effet « plafond », même avec 2 g (Piguet 1998). Récemment, une étude dans le domaine postopératoire, après extraction des dents de sagesse a confirmé ces résultats en montrant qu'une dose de 2 g de paracétamol intraveineux permettait l'obtention d'une analgésie meilleure et plus longue, sans conséquence immédiate sur la tolérance du produit (Juhl 2006).

Le paracétamol est un médicament très bien toléré lorsqu'il est administré à des doses thérapeutiques (jusqu'à 4 g/jour chez l'adulte) (Graham 2005b). Une overdose peut conduire à une atteinte hépatique grave ou fatale. Certains patients à risque

(alcooliques par exemple) sont susceptibles de développer des lésions du foie après un surdosage modéré ou des doses thérapeutiques élevées (Medical Letter 2004). Il faut cependant mentionner qu'une récente étude a mis en évidence une augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, alanine aminotransférases) chez des volontaires sains ayant ingéré du paracétamol à raison de 4 g par jour (Watkins 2006). Dans cette étude, l'adjonction d'un opioïde n'a pas semblé aggraver l'augmentation des ALAT.

2.2.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

De nombreux composés constituent la classe des AINS, médicaments fréquemment utilisés dans les douleurs inflammatoires (Burian 2005). La douleur aiguë a un rôle de protection de l'organisme contre des dommages potentiels. La douleur inflammatoire est caractérisée par la présence d'une sensibilisation périphérique, processus impliquant une diminution du seuil d'activation, une augmentation de la réponse à un stimulus donné et l'apparence d'une activité spontanée des nocicepteurs. Cliniquement, elle se manifeste sous forme d'hyperalgésie (réponse augmentée à des stimuli douloureux) ou d'allodynie (sensation douloureuse à un stimulus initialement non douloureux). Les deux phénomènes sont une expression de la plasticité neuronale, qui constitue une réponse du système nerveux à une lésion tissulaire périphérique et à l'inflammation. La sensibilisation survient au niveau périphérique mais aussi au niveau central, où les prostanoïdes sont de puissants agents sensibilisants impliqués dans la modulation de la transduction (sensibilisation périphérique) et transmission (sensibilisation centrale) des informations nociceptives. L'effet antinociceptif des AINS est principalement dû à leur propriété d'inhiber les cyclooxygénases impliquées dans la biosynthèse des prostanoïdes. Ces agents normalisent le seuil douloureux associée à l'inflammation plutôt qu'ils n'augmentent un seuil douloureux, c'est pourquoi leur action antinociceptive est décrite comme anti-hyperalgésique plutôt que comme analgésique. D'autre part, leur action n'a pas lieu qu'en périphérie, mais parfois également au niveau du système nerveux central comme en témoignent diverses études chez l'animal et l'humain (Cf. Burian 2005 pour une revue complète).

La biosynthèse des prostanoïdes a lieu à partir d'acide arachidonique libéré par les membranes lorsque les cellules sont activées par un traumatisme mécanique, des

cytokines, des facteurs de croissances etc. La cyclooxygénase existe sous deux isoformes, les COX-1 et COX-2, qui possèdent 60-65% d'homologie de séquence (Garavito 1999). La COX-1 est exprimée de façon constitutive dans la plupart des cellules, à des niveaux particulièrement élevés dans les cellules endothéliales vasculaires, les plaquettes, les cellules rénales, l'estomac et le muscle lisse (Miller 2006). Sa fonction majeure serait donc la synthèse des prostaglandines nécessaires à la régulation homéostatique de nombreux systèmes. La COX-2, dont l'expression est normalement faible mais dont le niveau augmente de façon dramatique lors de conditions pathologiques, a été proposée comme étant une isoforme inductible responsable de la production de prostaglandines durant l'inflammation. Cette distinction entre les effets protecteurs de la COX-1 et inflammatoires de la COX-2 a conduit à l'hypothèse que la COX-1 était la « bonne » et la COX-2 la « mauvaise ». Cependant, selon des recherches plus récentes, la COX-2 serait aussi une enzyme constitutive et posséderait un rôle important dans le bon fonctionnement de nombreux systèmes, notamment les reins, le cerveau, le système reproducteur féminin et les os.

L'existence de deux isoformes de la COX permet de distinguer deux classes d'AINS, les classiques (non isoforme-spécifique), et les inhibiteurs de la COX-2 (Garavito 2002). Ces derniers ont été développés dans le but de réduire le risque d'évènements digestifs hémorragiques liés à l'inhibition de la COX-1. Cependant, ces agents pourraient pour certains augmenter le risque d'évènements cardiovasculaires, car au contraire de l'aspirine ils n'exercent pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire, et diminuent en plus la synthèse des prostacyclines, composés ayant un rôle important dans le flux sanguin, la pression sanguine et l'anti-agrégation plaquettaire (Desmeules 2006). Ces problèmes de sécurité ont par ailleurs conduit au retrait du marché du rofécoxibe et du parecoxibe.

Selon les données disponibles, aucun AINS ne semble être plus efficace qu'un autre (Sachs 2005) et seules leur puissance et leurs propriétés pharmacocinétiques diffèrent. Du point de vue efficacité, le NNT de 400 mg d'ibuprofène dans les douleurs dentaires et postopératoires se situe entre 2 et 3 (Collins 2000, Barden 2004). Le profil de sécurité des AINS est relativement bien connu. Des études épidémiologiques indiquent que les AINS augmentent le risque de complications gastro-intestinales de 2 à 6 fois (Laine 2004). Chez les patients atteints d'arthrite, l'incidence annuelle de complications sérieuses touchant la partie supérieure du

tractus (hémorragie importante, perforation) est de 1 à 1.5%, tandis que celle d'évènements (complications et ulcères symptomatiques) est approximativement de 2.5 à 4.5%. Les facteurs qui augmentent les risques de développer de tels évènements sont un antécédent d'ulcère, un âge avancé, l'usage de doses élevées ou de multiples AINS, une anticoagulation concomitante et l'usage simultané de corticostéroïdes. Outre des effets indésirables gastro-intestinaux, les AINS sont également responsables d'effets rénaux (Gambaro 2003). Les plus fréquents sont un œdème périphérique, une élévation de la pression sanguine, mais les AINS peuvent aussi induire une insuffisance rénale aiguë, une hyponatrémie, une hyperkaliémie, une néphrite interstitielle et une nécrose médullaire rénale. Les patients à haut risque de tels effets sont ceux traités par diurétiques et agents agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, les patients en déplétion volumique, les personnes âgées, et les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, de diabète, de lupus ou d'insuffisance rénale.

2.2.3 Paracétamol ou AINS ?

Dans les lombalgies aiguës, les données quant à la supériorité de l'une ou l'autre classe sont contradictoires (Van Tulder 2000). La préférence devrait être donnée au paracétamol compte tenu d'un meilleur profil de sécurité (Van Tulder 2006). Dans les lombalgies chroniques, aucune étude randomisée contrôlée comparant ces types de médicaments n'a été réalisée (Airaksinen 2006).

Dans les dysménorrhées, selon des revues systématiques, il n'existe pas de différence entre AINS et paracétamol, ni dans le soulagement des douleurs ni dans les effets indésirables (Marjoribanks 2003, Proctor 2006). Mais seules deux études randomisées contrôlées comparant AINS et paracétamol ont été identifiées. En comparaison avec un placebo, une revue n'a pas montré de supériorité du paracétamol. En revanche, tous les AINS évalués ont permis un soulagement significatif de la douleur par rapport au placebo.

Dans la prise en charge des douleurs postopératoires, les AINS semblent être plus efficaces que le paracétamol. Mais selon une revue systématique qualitative, l'amplitude de cette différence dépend du type d'intervention (Hyllested 2002). Les AINS sont supérieurs au paracétamol lors d'opérations mineures de type chirurgie

dentaire, tandis que l'efficacité de ces deux classes de médicaments semble similaire lors d'interventions majeures ou orthopédiques.

2.3 Les récepteurs opioïdes

Il existe trois types de récepteurs opioïdes, μ , δ , κ , tous clonés dans les années 1990 (Przewlocki 2001). D'autres types de récepteurs ont été proposés (sigma, epsilon, orphanine), mais ils ne sont pas considérés comme récepteurs « classiques » (Zollner 2007). Les récepteurs opioïdes appartiennent à la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G et ont pour ligands endogènes des opioïdes endogènes de nature peptidique (Przewlocki 2001). Les ligands endogènes du récepteur μ semblent être les endomorphines. Les enképhalines sont considérées comme ligands endogènes du récepteur δ , et les dynorphines seraient les ligands endogènes des récepteurs κ . Des neurones contenant les opioïdes endogènes sont présents dans des régions impliquées dans la réponse nociceptive, par exemple le thalamus, la matière grise périaqueducule, le système limbique, le cortex et la moelle épinière. De plus, les centres du système nerveux autonome sont innervés par des neurones opioïdergiques centraux et périphériques.

Les opioïdes utilisés en thérapeutique peuvent être classés de différentes manières (Brasseur 1997) :

- opioïdes faibles ou forts
- agonistes purs, agonistes partiels, agonistes-antagonistes ou antagonistes
- selon leur nature chimique (dérivés naturels, semi-synthétiques ou synthétiques)

Ces molécules agissent au niveau des récepteurs opioïdes. Les ligands des récepteurs μ produisent une analgésie puissante, mais également des effets indésirables tels que dépression respiratoire, constipation, dépendance physique et tolérance (Zollner 2007). Les agonistes partiels et les agonistes-antagonistes se distinguent de la morphine par le fait qu'ils activent partiellement les récepteurs, et qu'au-delà d'une certaine dose, leur effet antalgique n'augmente plus, c'est l'effet plafond (Brasseur 1997). Le site d'action des opioïdes est principalement spinal et supraspinal, bien que des mécanismes périphériques aient été décrits (Junien 1992).

2.4 Palier II : opioïdes faibles

Ce palier comprend principalement la codéine, le propoxyphène, le tramadol, la pentazocine et la nalbuphine. Ces agents peuvent être associés ou non à un analgésique non opioïde.

La codéine est une prodrogue dont l'effet analgésique dépend son métabolisme en morphine par le cytochrome P450 2D6 (Dayer 1988, Desmeules 1991, Sindrup 1995), enzyme présentant un polymorphisme génétique, dont la conséquence est un manque d'efficacité chez environ 10% de la population caucasienne. Ce médicament a montré une efficacité faible dans les douleurs aiguës, postopératoires ou dentaires, avec un NNT de 16.7 (Sachs 2005).

Le propoxyphène, dont on utilise en thérapeutique l'énantiomère dextrogyre, le dextropropoxyphène, est un composé chimiquement apparenté à la méthadone (Miller 1977). En France, plus d'une trentaine de spécialités associant cet opioïde au paracétamol sont commercialisées. Or cette association n'offre qu'un bénéfice minime par rapport au paracétamol seul (Sachs 2005). De plus, cette combinaison a davantage d'effets indésirables, y compris graves : effets cardiaques dont des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et bradycardies. La longue demi-vie d'élimination du métabolite du dextropropoxyphène peut conduire à son accumulation en cas de prises rapprochées et à un risque de convulsion. Le profil de sécurité douteux de cette association a conduit à son retrait du marché en Suisse, Grande Bretagne et Suède (200 décès par an dans ce pays), alors que les autorités françaises n'envisagent actuellement aucune mesure particulière (Afssaps 2005). L'utilisation de ce médicament est donc fortement remise en question (Barkin 2006). Le tramadol est un analgésique central structurellement apparenté à la morphine et à la codéine (Grond 2004). Il est commercialisé sous forme d'un mélange racémique dont chacun des énantiomères possède des propriétés différentes, que ce soit pour la liaison aux récepteurs opioïdes, la capacité à inhiber le recaptage des monoamines, ou au niveau de leur métabolisme (Dayer 1994). Le tramadol possède une affinité modeste pour le récepteur μ et aucune affinité pour les récepteurs δ et κ . Son affinité pour le récepteur μ est 6000 fois inférieure à celle de la morphine. En revanche, son métabolite M1 se lie avec 300 fois plus d'affinité que la molécule mère, mais son affinité demeure plus faible que celle de la morphine. Comme dans le cas de la codéine, le métabolite actif M1 est produit par le CYP 2D6 (Paar 1997).

De plus, le tramadol inhibe le recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine, neurotransmetteurs impliqués dans les effets antinociceptifs des voies inhibitrices descendantes dans le système nerveux central (Grond 2004). Ses effets monoaminergiques interdisent l'administration simultanée d'inhibiteurs de la monoamine oxydase et d'antidépresseurs tricycliques ou sérotoninergiques (Aeschlimann 2005). De nombreuses études ont démontré l'efficacité analgésique et la bonne tolérance du tramadol. Ce composé s'est révélé supérieur à un placebo, et comparable à divers analgésiques opioïdes et non-opioïdes. Certaines études ont cependant montré son infériorité dans différentes situations. Le principal avantage du tramadol par rapport aux autres opioïdes serait son effet minime sur la fonction respiratoire pour une efficacité analgésique donnée. De plus, son potentiel d'abus serait théoriquement plus faible. La rédaction de la revue Prescrire est cependant moins enthousiaste quant au réel bénéfice du tramadol par rapport aux autres antalgiques de palier II déjà disponibles. De plus, comme d'autres opioïdes, le tramadol exposerait à des risques de dépendance et d'usage abusif.

La pentazocine et la nalbuphine sont de faibles antagonistes μ et des agonistes partiels κ (Hoskin 1991). Les agonistes-antagonistes ont été développés dans l'espoir de maintenir une bonne analgésie tout en réduisant les effets indésirables sérieux tels que dépression respiratoire, ainsi que le potentiel d'abus. Le profil de courbe dose-réponse de ces agents est similaire à celui des agonistes partiels, avec un effet maximal limité par rapport à la morphine (Guirimand 1997). Cet effet plafond limite la dépression respiratoire mais également l'analgésie. Ce sont en fait des antagonistes en terme d'effet, car administrés après un agoniste pur, ils déplacent ce dernier de son site récepteur en raison d'une forte affinité, et compte tenu de leur activité intrinsèque faible voire nulle, ce déplacement se traduit par une levée de l'analgésie. La nalbuphine présente un effet plafond pour la dépression respiratoire équivalent à environ 30mg/70kg de morphine (Bowdle 1998). Pour la pentazocine, la courbe dose-effet pour la dépression respiratoire est moins raide que pour la morphine, mais il n'a pas été possible d'observer un plateau car une dysphorie intense a limité la dose maximale.

Seule la nalbuphine est commercialisée en Suisse. La pentazocine, à raison de 30 à 60 mg par voie intramusculaire ou sous-cutanée produit une analgésie similaire à 10 mg de morphine administrée par les mêmes voies (Hoskin 1991). Par voie orale, son activité est faible et difficile à prédire. Il a été prétendu que ce médicament

produisait moins d'effets indésirables (nausées, vomissements, sédation, hypotension). Mais à doses équianalgésiques, la pentazocine n'offre aucun avantage par rapport à la morphine ou la péthidine. La nalbuphine est chimiquement apparentée à la naloxone, un antagoniste opioïde. Elle n'est disponible que pour une administration parentérale. 12 mg de ce composé équivalent à 10 mg de morphine. Son profil d'analgésie est assez semblable à celui de la morphine. Dans les douleurs postopératoires, la nalbuphine semble produire une analgésie moins fiable que la morphine ou la buprénorphine.

2.5 Palier III : opioïdes majeurs

Ce palier comprend principalement la morphine, la buprénorphine, l'hydromorphone, l'oxycodone, la méthadone, le fentanyl.

La morphine constitue le médicament de référence de la classe des opioïdes. Après administration orale, la morphine est bien absorbée, mais un métabolisme hépatique important réduit sa biodisponibilité à environ 35%. Son délai d'action est d'une heure dans les formulations orale à galénique normale, tandis que les formes retard ont un délai de deux à quatre heures (Sachs 2005). Ces formes à libération prolongée ont une durée d'action de 8 à 24 heures. La morphine est également disponible pour administration parentérale (voies sous-cutanée, intraveineuse ou intrathécale). Le profil de sécurité de la morphine est représentatif de celui de tous les opioïdes. Ainsi constipation, nausées, vomissements, dépression respiratoire et cardiovasculaire, ainsi que tolérance et dépendance physique peuvent survenir lors de l'utilisation de ce type de médicament. La morphine devrait être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, car il en résulte une accumulation de morphine-6-glucuronide, un métabolite actif pouvant causer des effets indésirables.

La buprénorphine est un agoniste partiel à haute affinité des récepteurs opiacés μ , et un antagoniste des récepteurs κ (Johnson 2005). Elle est disponible pour une administration parentérale mais également sublinguale. Son activité est faible après administration orale en raison d'un métabolisme présystémique important. La buprénorphine produit une longue analgésie, de l'ordre de 6 à 9 heures, ce qui pourrait être dû à son affinité importante pour les récepteurs μ . La buprénorphine

constitue l'analgésique de choix en cas d'insuffisance rénale sévère (Aeschlimann 2005).

L'hydromorphone est un dérivé semi-synthétique de la morphine (Murray 2005). Comme cette dernière, elle est également disponible sous forme retard, avec une durée d'action de 12 heures. Par voie parentérale, elle peut être injectée en iv, im ou sc. Son profil, en termes d'efficacité analgésique et effets indésirables, est équivalent à celui d'autres opioïdes (Quigley 2002). L'hydromorphone est en grande partie métabolisée en conjugués glucuronides dont certains pourraient être responsables d'effets indésirables.

L'oxycodone est un dérivé semi-synthétique principalement utilisé sous forme de comprimés à libération prolongée pour le traitement de douleurs chroniques (Kalso 2005). Des gouttes sont également disponibles pour le traitement des douleurs aiguës. Sa biodisponibilité orale est supérieure à 60%. Comme la codéine, elle est métabolisée par le CYP2D6 qui la transforme en oxymorphone et noroxycodone. L'oxymorphone est un métabolite actif qui pourrait contribuer de façon significative à l'activité analgésique. Toutefois, le rôle du CYP2D6 (génotype et phénotype, interactions) dans l'analgésie de l'oxycodone n'a toujours pas été clarifié. Comme la morphine, l'oxycodone permet une analgésie efficace dans le cadre de douleurs aiguës et chroniques. Ses effets indésirables sont typiques des opioïdes, mais elle pourrait causer moins d'hallucinations et de prurit que la morphine.

La méthadone est un opioïde synthétique qui a été développé durant la seconde guerre mondiale (Gouldin 2000). Mais elle n'a été utilisée comme analgésique que dans les années d'après guerre. Dès les années 1950, la méthadone a principalement été utilisée comme traitement de substitution pour éviter des syndromes de sevrages chez les patients dépendants aux opioïdes (Sandoval 2005). Son utilité comme analgésique a longtemps été ignorée, et ce n'est que récemment qu'elle a été « redécouverte » comme analgésique pour le traitement des douleurs cancéreuses et autres douleurs chroniques (Toombs 2005). Son profil d'efficacité et de sécurité est similaire à celui de la morphine. Mais la plupart des études ont évalué une utilisation courte, ce qui reflète peu la pratique clinique. Ainsi ces essais cliniques ne décrivent pas les effets indésirables pouvant résulter d'une accumulation consécutive à un usage chronique. La méthadone peut être administrée par de nombreuses voies : orale, rectale, iv, im, sc, ainsi que par voie péridurale et intrathécale. Sa biodisponibilité orale est proche de 80%. En plus d'être un agoniste

μ , la méthadone inhibe le recaptage des monoamines (sérotonine et noradrénaline) et est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. L'antagonisme des récepteurs NMDA contribue aux effets de la méthadone lors de douleurs neuropathiques et pourrait limiter le développement d'une tolérance (Peng 2005). La méthadone se caractérise par une variabilité interindividuelle importante et une longue demi-vie (environ 22 heures). Le fait qu'elle soit un substrat majeur du CYP3A4 contribue à la variabilité interindividuelle, et augmente également le nombre d'interactions médicamenteuses potentielles. La conversion posologique méthadone – morphine et vice-versa est complexe. En effet, il n'existe pas un rapport équianalgésique unique entre ces deux composés. 15 mg de morphine orale sont équivalents à 10 mg de méthadone orale, mais lors d'une administration itérative, de faibles doses de méthadone ont la même efficacité analgésique que des doses importantes de morphine. Or la plupart des tables d'opioïdes fournissent les équivalences pour une dose unique. Des cas de toxicité systémique, y compris dépression respiratoire et décès ont résulté de l'application de ces tables pour une utilisation chronique de méthadone. Par ailleurs, la méthadone a un effet prolongateur connu sur l'intervalle QT. La prévalence de QT long est nettement supérieure chez des toxicomanes ou ex-toxicomanes traités par méthadone (16.2%) que chez des toxicomanes « contrôles » non traités par méthadone (0%) (Ehret 2006). 6 patients du groupe méthadone (3.6%) ont de plus présenté une torsade de pointe, une tachyarythmie ventriculaire potentiellement létale.

Le fentanyl, un agoniste opioïde semi-synthétique, a longtemps été utilisé comme analgésique en anesthésie, mais a rapidement gagné en popularité pour la prise en charge des douleurs aiguës (Pasero 2005). Sa haute liposolubilité permet son administration par des voies autres que parentérales : transdermique, transmucoale et intranasale (Peng 1999). Aucune forme intranasale n'est cependant disponible en Suisse. La lipophilie du fentanyl fait aussi que son délai et sa durée d'action après administration intraveineuse sont rapides (délai de 1-5 min, durée inférieure à une heure). Cette même propriété rend nécessaire la surveillance de patients obèses lorsque l'état d'équilibre est atteint après une administration itérative, en raison d'une possible accumulation de fentanyl dans les tissus gras. Le fentanyl est métabolisé par le foie en un métabolite inactif. Hormis la traditionnelle forme transdermique de fentanyl destinée à être portée 72 heures dans le cadre de douleurs chroniques, une forme transdermique de type PCA, c'est-à-dire dont la

libération de principe actif est contrôlée par le patient (Patient-controlled analgesia) est en cours d'investigation. Ce patch pourrait être une alternative à la morphine PCA, mais des études supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer si ce mode d'administration est intéressant du point de vue coût-efficacité. L'administration transmucoale, avec absorption via la muqueuse buccale, permet une analgésie avec un court délai d'action et de durée moyenne, comparable à celle obtenue avec un bolus intraveineux de morphine.

2.6 Rotation des opioïdes

La morphine est la molécule de choix recommandée par l'OMS pour le traitement des douleurs cancéreuses modérées à sévères (Quigley 2004). Toutefois, elle ne permet pas d'atteindre une analgésie adéquate chez 10 à 30% des patients cancéreux, car des effets indésirables intolérables tels que vomissements, délire et myoclonus interdisent une augmentation des doses. L'existence de métabolites actifs joue un rôle important, comme dans le cas de la morphine. Des doses élevées de morphine ou de ses métabolites (3- et 6-glucuronide) peuvent favoriser l'apparition d'effets neuro-excitateurs tels qu'hyperesthésie et myoclonie, via un effet spinal antiglycinergique (Mercadante 1999).

Dans ce type de situation, il a été remarqué que le remplacement de l'opioïde incriminé par un autre opioïde pouvait améliorer le contrôle de la douleur ou augmenter la tolérabilité. Le fait de changer de molécule de façon séquentielle lorsque les effets indésirables sont plus importants que les effets attendus est appelé « rotation des opioïdes » (Aeschlimann 2005). Toutefois, le terme de « commutation » (« switching » dans la littérature anglophone) reflèterait mieux la pratique clinique étant donné qu'un retour à l'opioïde d'origine est peu fréquemment rapporté. Une récente revue de la collaboration Cochrane n'a pas pu identifier d'étude randomisée contrôlée ayant pour but d'établir les bénéfices d'une telle stratégie (Quigley 2004). Il n'existe donc pas de base solide pour la pratique de la rotation des opioïdes. Cependant, les données disponibles, en particulier des études prospectives, ont montré que cette pratique semblait efficace pour améliorer la prise en charge de la douleur et réduire les effets indésirables. De plus, chez des patients souffrant de douleur cancéreuse chronique, la rotation est parfois la seule option possible.

2.7 Combinaison d'analgésiques

2.7.1 Principe de l'analgésie multimodale

L'analgésie multimodale implique la combinaison de différentes classes d'analgésiques ou l'utilisation de différents sites d'administration dans le but d'améliorer l'efficacité et/ou de réduire les effets indésirables en réduisant les posologies aux doses minimales efficaces et en espérant une potentialisation de la combinaison (Kehlet 1999).

2.7.2 Paracétamol et AINS

Certaines données indiquent que le paracétamol et les AINS exercent leur effet analgésique par une cible et un mécanisme d'action différent. Bien que certains AINS exercent une action centrale, cette classe de médicament agit principalement en périphérie, tandis que le paracétamol agit au niveau du système nerveux central. Un effet synergique entre ces deux types d'analgésiques a été suggéré par des études animales (Miranda 2006). D'autre part, des données chez les volontaires sains convergent avec ces résultats (Stacher 1979, Romundstad 2006). En revanche, les études menées sur des modèles de douleurs post-opératoires ne confortent pas ces conclusions et la généralisation d'une telle combinaison ne peut donc à ce jour être recommandée (Hyllested 2002).

2.7.3 Opioïde + analgésique de palier I

Les opioïdes faibles et forts peuvent être utilisés en association avec un analgésique faible de palier I, c'est-à-dire avec du paracétamol ou un AINS.

La plupart des opioïdes faibles sont généralement administrés en association avec du paracétamol : dextropropoxyphène + paracétamol, codéine + paracétamol. Le tramadol est utilisé seul ou en association avec du paracétamol (Zaldiar®).

Une revue systématique suggère que l'association dextropropoxyphène + paracétamol produit une meilleure analgésie que le dextropropoxyphène seul, mais que l'efficacité de cette combinaison est inférieure à celle de 400 mg d'ibuprofène (Collins 2000). De plus, les études évaluées dans cette revue sont antérieures aux

années 1990. Selon d'autres auteurs, la combinaison ne semble pas offrir d'avantage par rapport au paracétamol seul, que ce soit en termes d'efficacité ou de sécurité (Sachs 2005, Li Wan Po 1997). Par ailleurs, cette combinaison a fait l'objet d'un retrait du marché en Suisse et dans un certain nombre de pays européens en raison d'effets indésirables graves attribuables au dextropropoxyphène.

L'association codéine + paracétamol est plus efficace que le paracétamol seul, selon une méta-analyse réalisée dans le domaine post-chirurgical (Moore 2000), mais au prix d'effets indésirables plus conséquents (somnolence, nausées). Selon les auteurs d'une autre méta-analyse, cette différence statistique n'est pas forcément significative du point de vue clinique, car elle n'implique pas forcément une augmentation du nombre de patients ayant un soulagement adéquat de leur douleur (Zhang 1996). En ce qui concerne la combinaison de codéine et d'un AINS, une synthèse a montré que l'adjonction de codéine à l'aspirine n'apportait pas un soulagement cliniquement plus important que celui apporté par l'aspirine seule (Zhang 1997).

L'association tramadol + paracétamol est statistiquement supérieure à chacun des composants seuls dans les douleurs aiguës après extraction dentaire, mais elle n'est pas meilleure que 400 mg d'ibuprofène, voire inférieure (Edwards 2002). De plus, dans certaines études utilisant 975 mg de paracétamol comme comparateur, la supériorité de la combinaison par rapport au paracétamol seul n'a pas été démontrée. L'association tramadol + paracétamol présente un rationnel compte tenu d'une pharmacodynamique et pharmacocinétique complémentaires (Schug 2006), mais au prix de plus d'effets indésirables par rapport aux analgésiques de première ligne (ibuprofène 400 mg par exemple) (Edwards 2002).

La morphine PCA associée au paracétamol ou à un AINS dans la prise en charge de douleurs postopératoires est un exemple classique de combinaison entre un opioïde majeur et un analgésique de palier I. Une récente méta-analyse a cherché à évaluer le bénéfice clinique de cette association (Elia 2005). Les critères évalués étaient la réduction de la consommation de morphine (consommation/24 heures), l'intensité douloureuse sur une échelle visuelle analogique et les effets indésirables liés à la morphine. Paracétamol et AINS (y compris inhibiteurs sélectifs de la COX-2) ont permis une réduction de la consommation de morphine. En revanche, seuls les AINS non sélectifs ont permis une diminution significative de l'intensité douloureuse.

De même, seule cette classe a permis de réduire l'incidence de certains effets indésirables liés à la morphine.

2.8 Que retenir ?

Il existe classiquement trois grands groupes de médicaments couramment employés par voie orale pour traiter les douleurs par excès de nociception : analgésiques non opioïdes (paracétamol et AINS), opioïdes faibles et opioïdes majeurs. L'intensité douloureuse conditionne le choix de l'un de ces médicaments.

Dans le premier palier, le paracétamol et les AINS ont tous deux démontré leur efficacité dans la prise en charge des douleurs aiguës. Les AINS sont légèrement supérieurs au paracétamol, mais cette différence est moindre lors d'interventions chirurgicales majeures. Bien que certaines études suggèrent un bénéfice à associer AINS et paracétamol dans le but d'augmenter l'efficacité et/ou de réduire les effets indésirables, les données disponibles ne sont pas suffisamment robustes pour permettre de généraliser l'utilisation de cette combinaison.

Le second palier comprend des médicaments qui sont fréquemment associés à un analgésique non opioïde, généralement le paracétamol : codéine, dextropropoxyphène, tramadol. La combinaison dextropropoxyphène + paracétamol a fait l'objet d'un retrait d'autorisation de mise sur le marché dans plusieurs pays en raison d'effets indésirables graves. L'adjonction de codéine au paracétamol ne semble pas augmenter considérablement l'efficacité du paracétamol dans le cadre de douleurs aiguës. Le tramadol, avec ou sans paracétamol ne constitue pas un traitement de première ligne pour les douleurs aiguës.

Le troisième palier comprend les opioïdes majeurs dont le chef de file est la morphine. Le profil d'efficacité et d'effets indésirables des différentes molécules est comparable à doses équianalgésiques. La manipulation de certains composés tels que la méthadone est complexe en raison d'une longue demi-vie d'élimination et d'une large variabilité interindividuelle. L'adjonction d'AINS à la morphine PCA pour la prise en charge de douleurs postopératoires réduit la consommation de morphine et réduit l'intensité douloureuse, alors que paracétamol et inhibiteurs sélectifs de la COX-2 n'influencent que le premier critère.

3 Douleur et essais cliniques chez le volontaire sain

3.1 Introduction

Les tests basés sur une douleur provoquée sont utilisés chez le volontaire sain dans deux contextes différents : les recherches fondamentales sur la physiologie de la douleur et l'évaluation pharmacodynamique des médicaments antalgiques (Wrobel 2002). Un stimulus externe est appliqué pour créer une expérience douloureuse (Gracely 1999). Cette dernière est alors évaluée par des mesures verbales, comportementales et physiologiques. Un stimulus idéal pour l'induction d'une douleur expérimentale devrait répondre à certains critères, notamment :

- déclenchement et fin rapides
- caractère naturel (ce qui n'est pas le cas du stimulus électrique)
- possibilité de répéter les tests de manière rapprochée, sans modification des réponses (hyposensibilité ou hypersensibilité)

3.2 Evaluation du paracétamol et des AINS, quels modèles ?

3.2.1 Généralités

Le mécanisme d'action des AINS peut être apprécié par des modèles expérimentaux impliquant une inflammation. Cependant, des effets n'ont pu être détectés que dans des modèles complexes avec une composante inflammatoire (Sycha 2003). Dans les modèles expérimentaux simples, sans inflammation et hyperalgésie, les résultats se sont généralement révélés contradictoires et peu reproductibles.

Le paracétamol répond aux modèles classiques de douleur expérimentale : test de tolérance au froid (Yuan 1998), réflexe nociceptif (Piletta 1991), stimulus thermique par laser (Arendt-Nielsen 1991, Nielsen 1992, Sutton 2002).

Ceci est moins vrai pour les AINS. Dans les dernières décennies, différents modèles de douleur expérimentale impliquant des volontaires sains pour l'évaluation de l'efficacité des AINS ont été décrits dans la littérature médicale (Petersen 1997).

3.2.2 Test objectif : le réflexe nociceptif

Il y a quelques années, un modèle a été développé pour l'étude objective et quantitative de la douleur expérimentale chez l'homme (Willer 1977a). Ce modèle est fondé sur l'analyse électromyographique des réflexes de flexion induits par stimulations nociceptives. Ces réflexes de flexion, appelés réflexes nociceptifs, correspondent à une réaction de protection de l'organisme envers le stimulus douloureux pouvant représenter un danger potentiel pour l'intégrité du corps (Willer 1990). Une relation étroite existe entre le développement de la sensation douloureuse et celui d'un réflexe nociceptif du membre inférieur lors de stimulations du nerf sural ipsilatéral à la cheville. Cette relation a permis la mise au point d'un modèle d'étude expérimentale dans lequel un des paramètres étudiés (le réflexe nociceptif) représente un corrélat physiologique spécifique, objectif et facile à quantifier d'un phénomène totalement subjectif que représente la sensation douloureuse.

Sur le plan pratique, cette technique est simple, non invasive et reproductible. La stimulation électrique du nerf sural est effectuée au moyen d'une paire d'électrodes de surface appliquées sur la peau dégraissée au niveau du passage rétro-malléolaire externe du nerf. Les réponses musculaires réflexes sont recueillies au niveau du muscle biceps fémoral.

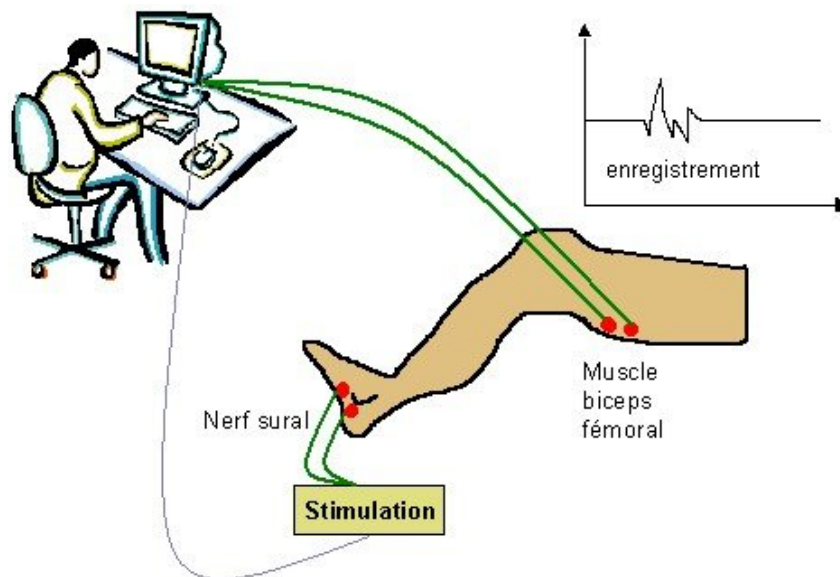


Figure 1 : Dispositif expérimental utilisé pour évoquer un réflexe nociceptif

Suivant le niveau d'intensité délivrée, la stimulation du nerf sural à la cheville évoque deux types d'activités réflexes différentes correspondant à deux types de sensations. La première réponse réflexe (RII) est de courte latence (50 à 80 ms) et de seuil bas. La dénomination RII (ou RAII) donnée par Hugon à cette réponse provient du fait qu'elle est évoquée par l'activation de fibres cutanées du groupe AII dans la classification de Lloyd groupe $A\alpha\beta$ de la classification de Gasser et Erlanger. La deuxième réponse réflexe (RIII) enregistrée au niveau du même muscle biceps fémoral est de plus longue latence (90 à 150 ms), de seuil plus élevé. Comme pour la réponse précédente (RII), la réponse RIII (ou RAIII de Hugon) doit son nom à la nature des volées afférentes qui en sont responsables : fibres du groupe AIII ou $A\delta$ selon les classifications respectives citées plus haut.

Utilisée dans les études pharmacologiques, cette méthode permet d'indiquer le site d'action d'un médicament (Willer 1977b). La stimulation électrique du nerf sural au niveau de la cheville, court-circuite les nocicepteurs périphériques cutanés et active directement les fibres afférentes conduisant les messages nociceptifs dans la moelle épinière (Willer 1987). Cette méthode permet ainsi de mettre en évidence un éventuel mécanisme d'action central pour un médicament analgésique. Elle a déjà été utilisée dans de nombreuses études pharmacologiques dans lesquelles une augmentation du seuil de réflexe nociceptif a été observée suite à l'administration de différents médicaments capables de moduler la douleur : narcotiques, AINS, antidépresseurs (voir Skljarevski 2002 pour une revue). Cette technique a notamment

permis de mettre en évidence chez l'homme, l'effet spinal direct de la morphine (Willer 1985) et de montrer que certains AINS avaient une action analgésique centrale (Willer 1987).

Une revue complète sur le réflexe nociceptif de flexion a récemment été publiée (Sandrini 2005).

3.2.3 Stimulus mécanique

Les méthodes utilisées consistent le plus souvent à exercer une pression sur une surface cutanée, par exemple à l'aide d'un algomètre (Romundstad 2006). D'autres techniques consistent à exercer une pression ponctuelle de type piqûre, par exemple avec les filaments von Frey (Gracely 1999). Dans tous les cas, il est indispensable de disposer d'appareils qui indiquent précisément la pression exercée, exprimée en newtons ou kilopascals. Ces tests sont habituellement assez faciles à mettre en oeuvre mais leur répétition rapprochée dans le temps peut poser quelques problèmes, dans la mesure où ils peuvent entraîner des microtraumatismes cutanés provoquant une inflammation locale.

3.2.4 Stimulus thermique

Les tests basés sur la stimulation thermique sont parmi les plus utilisés dans le domaine de la douleur provoquée. Ces méthodes ont été décrites dans plusieurs études des années 70 et 80 chez le sujet sain (Fruhstorfer 1976, Jamal 1985, Claus 1987, Yarnitsky 1990). Elles reposent généralement sur l'utilisation de petites plaques (thermodes) appliquées sur la peau et dont on fait varier la température. La température peut être augmentée (stimulus chaud) ou, au contraire, diminuée (stimulus froid) de manière contrôlée. La plupart des thermodes modernes utilisent le principe de Peltier qui consiste à faire passer un courant continu à travers un substrat semi-conducteur, ce qui a pour effet d'augmenter la température d'un côté, et de la diminuer de l'autre côté. Ces thermodes sont pilotées à l'aide d'un ordinateur et l'ajustement thermique (variation de température par unité de temps) se fait au 10^{ème} de degré. Les autres techniques sont essentiellement basées sur la chaleur radiante (lampe au xénon) ou le faisceau laser CO₂.

3.2.5 Test de tolérance au froid

Le test de tolérance au froid (« cold pressor test » dans la littérature anglophone) est une méthode de douleur expérimentale qui consiste à immerger un membre (généralement le bras) dans une eau à 0-2°C (Compton 2003). L'eau glacée produit un stimulus douloureux aigu et tonique, activant des nocicepteurs périphériques et des systèmes centraux de douleur, et accompagné d'une réponse du système nerveux sympathique. La sensibilité de ce modèle de douleur à l'effet analgésique des opiacés a rapidement été mise en évidence dans plusieurs études anciennes (Wolff 1966, Posner 1985, Garcia de Jalon 1985, Jones 1988). En revanche, différentes études ont montré que ce modèle était peu sensible aux AINS, que ce soit l'ibuprofène (Jones 1988), l'acide acétylsalicylique (Wolff 1966, Garcia de Jalon 1985) ou l'indométhacine (Telekes 1987). Avec le kétorolac, aucun effet sur la tolérance à la douleur n'a non plus été observé en comparaison avec le placebo (Compton 2003). Cette étude a cependant mis en évidence une différence entre hommes et femmes. En effet, les 25 hommes de l'étude ont montré une sensibilité similaire à la douleur après placebo ou kétorolac, tandis que les 25 femmes ont montré une réponse augmentée de 50% sous kétorolac par rapport au placebo. Les auteurs ont attribué cette différence entre les genres au fait que les hommes répondaient de façon importante au placebo. En revanche, un effet analgésique, dose-dépendant du paracétamol sur ce modèle de douleur a été mis en évidence (Yuan CS 1998).

3.2.6 Garrot

Le modèle du garrot (« tourniquet model ») est un modèle de douleur expérimentale classique qui induit une douleur musculaire de type ischémique (Stahl 2004). Il consiste à gonfler un garrot autour d'un membre après exsanguination de ce dernier, et à maintenir le garrot aussi longtemps que le sujet tolère la douleur. D'après quelques études anciennes réalisées avec plusieurs agents (aspirine, indométhacine, codéine, morphine), ce modèle expérimental est toutefois peu reproductible (Smith 1969, Sternbach 1977, Meyer 1978, Posner 1984).

3.2.7 Induction d'une hyperalgésie ou d'une allodynie

3.2.7.1 Définitions (Staal 2004)

L'allodynie est une réponse douloureuse à un stimulus qui n'est habituellement pas douloureux.

L'hyperalgésie est une réaction douloureuse exagérée à un stimulus normalement douloureux. On observe ainsi un niveau anormalement élevé de la perception douloureuse.

L'hyperalgésie primaire est l'hyperalgésie qui se développe dans la zone de la lésion et est principalement causée par une sensibilisation des nerfs périphériques.

L'hyperalgésie secondaire est l'hyperalgésie qui se développe dans les tissus entourant la zone lésée. Le mécanisme impliqué demeure peu clair, mais elle semble résulter d'une sensibilisation centrale.

Plusieurs modèles ont été développés afin d'induire une hyperalgésie : application topique ou injection intradermique de capsaïcine ou d'huile de moutarde, lésion par la chaleur ou le froid, exposition à des rayons ultra-violet, combinaison de chaud et de capsaïcine, ou encore lésion mécanique par pincement répétitif de la peau interdigitale.

3.2.7.2 Substance sensibilisante

La capsaïcine est un constituant du poivre de Cayenne qui peut être utilisée comme substance chimique pour induire une hyperalgésie/allodynie (Hughes 2002). Elle est soit administrée par voie intradermique, soit appliquée sous forme de solution (Kilo 1995) ou de crème (Yucel 2002) sous un pansement occlusif. L'hyperalgésie thermique qui se développe est toutefois confinée à la zone d'hyperalgésie primaire et ne dure qu'une à deux heures, ce qui est insuffisant si on veut évaluer la pharmacodynamie d'un analgésique au cours du temps (Petersen 1997). D'autre part, une variabilité interindividuelle importante a été observée dans les surfaces d'allodynie mécanique et d'hyperalgésie secondaire évaluée par « pinprick » (épingle, filaments de von Frey par exemple) (Liu 1998).

Aucun effet de l'ibuprofène n'a pu être observé dans ce modèle par rapport au placebo (évaluation de l'allodynie via la douleur évoquée par effleurement « brush evoked pain » et extension de l'érythème induit par la capsaïcine) (Kilo 1995).

3.2.7.3 Lésion par le chaud

Les lésions par le chaud sont généralement provoquées par l'application sur la peau d'une thermode à 47°C durant environ 5 à 7 minutes, ce qui induit une brûlure du premier ou second degré (Pedersen 1998). Ce processus provoque une douleur spontanée qui persiste durant toute la stimulation. L'apparition de cloques est observée dans environ 20% des cas. L'hyperalgésie induite persiste durant 6 heures au minimum.

L'ibuprofène n'a pas montré d'effet sur la surface d'hyperalgésie secondaire dans ce modèle (Petersen 1997, Warncke 1996). L'ibuprofène n'a pas non plus montré d'effet sur les seuils de nociception et de tolérance au chaud dans la zone lésée, par rapport à un placebo (Warncke 1996).

3.2.7.4 Lésion par le froid

Les lésions par le froid peuvent être provoquées par l'application sur la peau d'une barre cylindrique en cuivre à -28°C, ce qui induit une brûlure du 1^{er} degré (Kilo 1995, Burian 2003, Chassaing 2006). L'hyperalgésie se développe environ 22 heures après l'induction de la lésion par gelure. Ce modèle a été utilisé avec succès pour démontrer l'effet de l'ibuprofène sur des douleurs induites par des chocs causés par des projectiles lancés à une vitesse de 12 m/sec sur la zone lésée (Kilo 1995). L'ibuprofène a également permis une réduction du seuil de douleur mécanique dans les zones d'hyperalgésie primaire et secondaire (Chassaing 2006). En revanche, cette même étude n'a pas permis de mettre en évidence un effet du paracétamol dans la zone d'hyperalgésie primaire. L'effet du paracétamol n'a malheureusement pas été évalué dans la zone d'hyperalgésie secondaire. Ce modèle de douleur a permis de montrer un effet du diclofénac sur le seuil de douleur mécanique dans la zone d'hyperalgésie primaire (Burian 2003).

3.2.7.5 Lésion mécanique

Une lésion mécanique peut être provoquée par pincement répétitif des plis cutanés interdigitaux. Ce modèle a initialement été décrit dans les années 1980 (Adriaensen 1984).

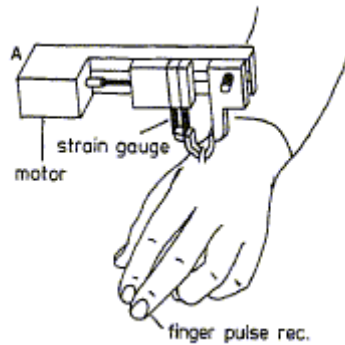


Figure 2 : Dispositif du « pinching test » (Adriaensen 1984)

Ce test a été utilisé avec succès dans des études cherchant à démontrer l'effet analgésique de l'aspirine (Forster 1988), de la dipyronne (Forster 1992) et de l'ibuprofène (Forster 1992, Kilo 1995, Petersen 1997, Bickel 1998, Growcott 2000). En revanche, le paracétamol n'a pas montré d'effet supérieur au placebo (Forster 1992). Malgré son intérêt, ce modèle est limité par le fait que le dispositif décrit n'est pas commercialisé.

3.2.7.6 Lésion par rayons UV

Ce modèle consiste à utiliser des rayons ultra-violets de type B (290-320 nm) pour induire une inflammation cutanée (Bickel 1998, Sycha 2003), résultant en une hyperalgésie primaire et secondaire (Gustorff 2004). La dose d'UVB à laquelle le volontaire est exposé dépend de sa sensibilité aux rayons UV. Celle-ci est évaluée par la dose minimale érythémateuse (MED), définie comme étant la dose la plus faible d'UV qui provoque une rougeur chez un individu environ 24h après l'exposition (Harrison 2002). Cette valeur est généralement déterminée en recouvrant la peau d'un film photo-opaque comportant plusieurs ouvertures d'environ 1 cm², à travers lesquelles différentes doses d'UV sont irradiées, puis lecture du résultat 24h plus tard (Dornelles 2004). Dans l'étude de Bickel, la MED individuelle a été déterminée pour chacun des volontaires. Chaque sujet de l'étude a ensuite été exposé à des doses de 1xMED et 3xMED. Cependant, seules les surfaces de peau exposées à 3 fois la

MED ont montré des signes d'inflammation et ont permis de mettre en évidence un effet anti-hyperalgésique de l'ibuprofène. Le problème majeur de cette méthode est le temps nécessaire à la détermination de la MED individuelle. C'est pourquoi quelques années plus tard, Sycha a repris cette méthode en remplaçant la détermination de la MED individuelle par une estimation de la MED selon le phototype des sujets, se basant sur la classification de Fitzpatrick (1988). Avec une dose de 3xMED, l'étude de Sycha a également mis en évidence un effet de l'ibuprofène sur les seuils de nociception et de tolérance au chaud.

Un érythème se développe quelques heures après l'exposition aux UVB et atteint son intensité maximale après 12 à 36 heures. Un tannage léger de la zone exposée persiste durant plusieurs semaines, mais l'étude de Bickel ou de Sycha n'ont pas observé de cloques ou de marques permanentes chez les sujets de recherche. Quant à une augmentation du risque de carcinome cutané, elle est improbable. En effet, selon une récente revue de la littérature, aucune des 11 études incluant 3400 patients traités par photothérapie pour diverses pathologies dermatologiques n'a montré d'augmentation du risque de cancer de la peau en relation avec le traitement (Lee 2005).

3.2.7.7 Techniques de stimulations nociceptives fondées sur l'hyperalgésie et l'allodynie induites

Après avoir induit une allodynie ou une hyperalgésie, on les quantifie, soit à l'aide de stimulations thermiques, soit avec le filament de Von Frey (classique ou électronique). En cas d'hyperalgésie induite, on peut mettre en évidence l'effet de substances antalgiques de palier I telles que le paracétamol ou l'ibuprofène dans la zone d'hyperalgésie alors qu'aucun effet n'est objectivable, lorsqu'on applique les mêmes stimuli sur une zone cutanée saine.

3.3 Que retenir ?

Il existe un certain nombre de méthodes d'évaluation de la douleur utilisées dans le domaine de la recherche expérimentale chez le volontaire sain. Elles ne présentent toutefois pas la même sensibilité aux différents médicaments contre la douleur, en particulier lorsqu'il s'agit d'analgésiques faibles tels que le paracétamol et les AINS.

La sensibilité des modèles classiques tels que le réflexe nociceptif de flexion ou le test de tolérance au froid a été démontrée pour le paracétamol. En revanche, l'induction d'une hyperalgésie, suivie d'une évaluation par les méthodes quantitatives classiques, a généralement été nécessaire pour mettre en évidence un effet des AINS. L'hyperalgésie peut être induite de plusieurs façons, qui diffèrent notamment par la stabilité de l'hyperalgésie, les éventuels événements indésirables (lésion dermatologiques etc.).

4 Combinaison paracétamol et AINS : revue de la littérature

Ce chapitre a fait l'objet d'un article dans la revue *Douleur & Analgésie* 2006 ; 3 : 59-62.

Existe-t-il un rationnel justifiant la combinaison du paracétamol aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ?

Is there a rationale for combining paracetamol with non-steroidal anti-inflammatory drugs?

K.R. Ing, P. Dayer, J. Desmeules

Résumé : Le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des analgésiques fréquemment prescrits en combinaison. Le rationnel d'une telle combinaison a fait l'objet de plusieurs études expérimentales chez l'animal et chez l'humain. Si ces études sur l'animal, chez des volontaires sains et des patients arthrosiques suggèrent un bénéfice à associer ces deux types de médicaments, les résultats d'études menées dans le domaine des douleurs postopératoires font encore l'objet de controverses. Les évidences cliniques disponibles ne permettent pas de recommander l'utilisation élargie du paracétamol en combinaison avec un anti-inflammatoire non stéroïdien.

Mots clés : Paracétamol, AINS, Analgésiques non-opioïdes, Association, Douleur.

Abstract : Paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used analgesics, often prescribed in combination. Evidence that paracetamol combined with NSAIDs produces a supra-additive or synergic analgesic effect comes from animal and human experimental pain models as well

as clinical models focusing on, for example, osteoarthritis. However, studies have shown that the benefits of combining these two types of drugs in managing postoperative pain are less conclusive. Currently published clinical data do not support the general use of paracetamol in combination with NSAIDs; further studies are necessary.

Keywords: Paracetamol, NSAIDs, Analgesics, Non-opioid analgesics, Drug combination, Pain.

Introduction

Le paracétamol est l'un des analgésiques les plus utilisés au monde. La synthèse de ce dérivé de l'acétanilide date de la fin du 19^{ème} siècle (Clissold 1986). Dans un premier temps, le paracétamol avait été abandonné au profit de la phénacétine dont il est le métabolite actif mais la phénacétine s'est par la suite révélée néphrotoxique, ce qui a conduit à son retrait du marché. Depuis, le paracétamol a gagné en popularité en raison de son excellent rapport bénéfice/risque et de son faible potentiel d'interactions médicamenteuses aux doses usuelles (Bannwarth 2003).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont également parmi les antalgiques les plus prescrits, en particulier dans les cas où la douleur est associée à un état inflammatoire (Burian 2005).

Le choix d'un antalgique pour la prise en charge des douleurs aiguës nécessite de prendre en compte plusieurs critères : efficacité, effets indésirables, profil pharmacocinétique, coût (Kehlet 2003). Le principe de l'analgésie multimodale, consiste à associer plusieurs antalgiques dans le but d'améliorer l'efficacité et/ou de réduire les effets indésirables en réduisant les posologies aux doses minimales efficaces et en tablant sur une potentialisation de la combinaison.

La combinaison de paracétamol et d'un AINS est fréquemment utilisée en clinique. Plusieurs études réalisées chez l'animal et l'humain sur des modèles de douleur expérimentale ou clinique ont cherché à en démontrer le rationnel (Altman 2004). Néanmoins, les données cliniques démontrant l'utilité réelle d'une telle association font encore défaut (Romsing 2002).

Rationnel de la combinaison

Lorsque deux médicaments à l'effet commun (par exemple analgésique) sont administrés simultanément, l'effet résultant n'est pas nécessairement la somme de chacun d'eux (Lagneau 2003). L'association peut être simplement additive, synergique ou au contraire antagoniste. Ainsi, la prise concomitante de deux analgésiques possédant des mécanismes d'action différents et/ou des cibles d'action différentes résulterait en une efficacité augmentée par rapport à l'administration d'un seul. Ce type de combinaison permettrait une épargne de dose et d'effets indésirables liés pour une même efficacité, voire un élargissement de son spectre (Romsing 2002).

Certaines données indiquent que l'effet analgésique du paracétamol et des AINS relève d'une cible et d'un mécanisme d'action différent (Bannwarth 1995a, Bonnefont 2003, Burian 2005, Cashman 1996, Urquhart 1993). Bien que certains AINS exercent une action centrale, cette classe de médicament agit principalement en périphérie par une inhibition de la biosynthèse des prostaglandines (Bannwarth 1995a, Burian 2005, Cashman 1996, Urquhart 1993). Le mécanisme d'action du paracétamol au niveau du système nerveux central n'a pas été complètement élucidé (Burian 2005). On a évoqué dans les années 1970 l'inhibition centrale d'une cyclo-oxygénase (Flower 1972). Il y a quelques années, l'existence d'une troisième cyclo-oxygénase (COX-3) a été suggérée. La première enzyme nommée comme telle était une variante de la COX-2 (Simmons 1999), qui ne semble pas avoir fait l'objet d'autres investigations (Davies 2004). La seconde, découverte quelques années plus tard était une variante de la COX-1 (Chandrasekharan 2002). La littérature ne montre cependant aucune preuve scientifique de l'existence d'un troisième gène indépendant codant pour la cyclo-oxygénase (Davies 2004, Kis 2005).

D'autres indices expérimentaux suggèrent une interaction avec le système sérotoninergique tant chez l'animal que chez l'homme (Bonnefont 2003, Pickering 2006, Libert 2004). Chez le rat, on a observée une diminution de l'effet du paracétamol après lésion des voies sérotoninergiques bulbo-spinales, ce qui est compatible avec un effet sérotoninergique supraspinal (Bonnefont 2003). Au niveau spinal, un mécanisme sérotoninergique a également été démontré par une réduction de l'effet antinociceptif du paracétamol après administration intrathécale d'antagonistes des différents récepteurs 5-HT.

L'implication de la sérotonine dans l'action du paracétamol a été confirmée chez l'humain suite à l'administration concomitante d'un antagoniste du récepteur 5-HT₃ (tropisetron et granisetron) chez des volontaires sains (Pickering 2006), confortant ainsi des résultats d'études animales (Libert 2004).

Les évidences

Les données montrant s'il existe ou non le rationnel à associer le paracétamol et un AINS proviennent d'études réalisées chez l'animal ainsi que chez l'humain, sur des modèles de douleur expérimentale ou clinique.

Etudes animales

Une étude animale a cherché à élucider par analyse isobologique la nature de l'interaction entre le paracétamol et différents AINS en utilisant un modèle de douleur viscérale chez le rongeur (Miranda 2006). L'analyse isobologique consiste à établir une droite d'additivité appelée isobole, qui relie les doses équipotentes pour un effet donné (par exemple 50% de l'effet maximal, les doses représentées étant alors les doses efficaces 50, ED₅₀) de deux médicaments administrés séparément (Tallarida 2001). Sur l'isobole figurent toutes les paires de doses des deux médicaments qui produiront cet effet si la combinaison de ces médicaments est additive. La comparaison de l'ED₅₀ théorique de la combinaison à la valeur expérimentale permet alors d'établir si l'interaction est additive, synergique ou subadditive.

Cette étude isobologique chez l'animal a mis en évidence une interaction de type synergique entre le paracétamol et tous les AINS testés, avec un ED₅₀ expérimental nettement inférieur à l'ED₅₀ théorique. Le mécanisme de ce synergisme n'est pas élucidé et d'autres études sont nécessaires pour l'expliquer.

Etudes réalisées chez le volontaire sain

Deux études de type randomisées, contrôle-croisées contre placebo et en double aveugle menées chez des volontaires sains ont conclu à un effet supérieur de la combinaison paracétamol + AINS par rapport à chaque agent seul.

L'étude la plus récente a cherché à comparer l'efficacité du kétorolac 30 mg et du propacétamol 2 g, seuls ou en combinaison, dans un modèle évaluant la tolérance à la douleur résultant de la pression exercée par un algomètre à la base de l'ongle (Romunstad 2006). Tous les médicaments ont été administrés par voie intraveineuse. Par rapport aux valeurs de base, seule la combinaison kétorolac + propacétamol a permis une augmentation significative du seuil de tolérance. En comparaison avec le placebo, le propacétamol n'a pas augmenté la tolérance de façon significative, au contraire du kétorolac seul et de la combinaison. De plus, la combinaison s'est révélée tout juste supérieure au kétorolac seul.

Dans une étude impliquant des stimuli thermiques et électriques, la combinaison de paracétamol et de tolmétine a conduit à une addition des effets analgésiques au niveau du seuil de nociception et de tolérance à la douleur (Stacher 1979). En revanche, on n'a constaté aucune différence entre le paracétamol seul (400 mg) et le placebo. Les combinaisons de paracétamol et de tolmétine (300 mg paracétamol + 150 mg tolmétine, ou 400 mg paracétamol + 100 mg tolmétine) ont montré une efficacité comparable à 200 mg de tolmétine seul. Cette étude montre qu'une diminution de la dose de tolmétine est possible sans perte de l'effet analgésique lorsque du paracétamol est administré de façon concomitante.

Etudes dans les douleurs cliniques

Les études impliquant paracétamol et AINS dans le traitement de douleurs cliniques sont généralement réalisées dans les domaines de l'arthrose, de la chirurgie dentaire et d'autres procédures chirurgicales.

Arthrose

Plusieurs études de petite taille, randomisées, contrôlées, ont cherché à comparer l'efficacité des AINS et du paracétamol dans l'arthrose et ont montré que ces deux types de médicaments étaient plus efficaces que le placebo dans la douleur (Buescher 2004). En revanche, peu d'études ont évalué l'efficacité et la sécurité de leur combinaison dans cette indication. Une étude contrôle-croisée en double aveugle incluant 18 patients souffrant de coxarthrose a comparé le naproxène, 500 et 1000 mg, avec et sans paracétamol (4 g/jour), à 1500 mg/j de naproxène (Seideman 1993a). L'addition de paracétamol a permis une diminution significative de la douleur par rapport au naproxène seul. Des doses plus élevées de naproxène

se sont révélées moins efficace pour soulager les douleurs que des doses plus faibles combinées au paracétamol. Une étude similaire réalisée par les mêmes auteurs chez 20 patients atteints d'arthrite rhumatoïde a conduit à des résultats identiques (Seideman 1993b). En effet, l'addition de 4 g/j de paracétamol à 500, 1000 ou 1500 mg/j de naproxène a permis un déplacement de la courbe dose-réponse du naproxène vers la gauche témoignant d'une meilleure efficacité de la combinaison.

Douleur dentaire

Une étude randomisée contrôlée a comparé les effets analgésiques du paracétamol, du diclofénac et de la codéine, administrés seuls ou en combinaison pour le traitement de la douleur consécutive à l'extraction des dents de sagesse (Breivik 1999). Les patients étaient traités soit par 100 mg de diclofénac, 1 g de paracétamol, 1 g de paracétamol + 60 mg codeine, 100 mg de diclofénac + 1 g de paracétamol ou 100 mg de diclofénac + 1 g de paracétamol + 60 mg de codéine. Une réduction significative de l'intensité douloureuse moyenne durant les 8 heures suivant l'intervention a été observée chez les patients recevant une combinaison de paracétamol et de diclofénac par rapport à ceux recevant une monothérapie. L'addition de codéine n'a pas diminué l'intensité de la douleur mais a été associée à une augmentation significative des effets indésirables.

Douleur chirurgicale

Une revue qualitative de la littérature effectuée en 2002 a évalué les effets du paracétamol, des AINS et de leur combinaison dans la prise en charge de la douleur postopératoire au moyen de deux comparaisons : paracétamol seul versus combinaison et AINS seul versus combinaison (Hyllested 2002).

Sept études impliquant 613 patients, dont celle de Breivik citée précédemment, comparent l'efficacité du paracétamol seul et de la combinaison. Deux d'entre elles impliquent une intervention chirurgicale majeure de type gynécologique. Les cinq autres études comprennent différents types d'interventions mineures, rendant toute comparaison difficile. Dans quatre de ces études, la combinaison de paracétamol et d'un AINS (acide acétylsalicylique, kétoprofène ou diclofénac) a été associée à des scores de douleur plus faibles qu'avec le paracétamol seul. Dans les trois autres études, aucune différence n'a pu être observée, ou les scores de douleur n'ont pas été mesurés. Cinq de ces sept études ont mis en évidence une

réduction significative de la consommation d'opioïdes lorsque les deux médicaments étaient ajoutés par rapport à l'addition de paracétamol seul.

En résumé, l'addition d'un AINS au paracétamol pourrait permettre d'augmenter l'efficacité analgésique, mais il subsiste des doutes quant à savoir si cela résulte d'un réel effet additif ou du fait que les AINS sont plus efficaces que le paracétamol. En effet, le nombre de patients à traiter (NNT) dans les douleurs postopératoires est inférieur avec 400 mg d'ibuprofène (NNT = 3.0 [2.6-3.4]) qu'avec du paracétamol (NNT = 3.9 [3.3-4.7]) (Barden 2004). D'autre part, d'après une récente méta-analyse sur l'analgésie multimodale en postopératoire pour des douleurs sévères, associant la morphine à un AINS ou à du paracétamol, seuls les AINS ont permis une diminution de l'intensité douloureuse et d'effets indésirables de type nausées, vomissements et sédation (Elia 2005). En revanche, une réduction de la consommation de morphine a été observée avec les AINS de même qu'avec le paracétamol, sans qu'elle n'améliore l'analgésie ou ne réduise les effets indésirables.

Quatre études colligeant un total de 190 patients ont été incluses afin de comparer l'efficacité d'un AINS seul et de la combinaison. Trois de ces études sont identiques à celles citées précédemment, dans la comparaison paracétamol versus combinaison. Deux des quatre études, dont celle de Breivik, suggèrent que le paracétamol, ajouté à un AINS à des doses standards augmente l'efficacité analgésique de ce dernier, en comparaison avec un AINS administré seul. Les deux autres études n'ont pas montré de différence entre le diclofénac seul et sa combinaison avec du paracétamol.

Une recherche dans Medline a permis de compléter cette revue de la littérature avec des études plus récentes, publiées entre 2002 et mai 2006. Quatre études supplémentaires incluant un total de 279 patients et impliquant différentes procédures chirurgicales ont ainsi été trouvées : mastectomie (Legeby 2005), chirurgie orthopédique (Dahl 2004), thyroïdectomie (Fourcade 2005), amygdalectomie (Hiller 2004). Les variables étudiées étaient l'intensité douloureuse et la consommation d'opioïdes. Aucune de ces études n'a mis en évidence de bénéfice clinique important à associer le paracétamol et un AINS (diclofénac, kétoprofène ou ibuprofène).

Conclusion

Le rationnel de la combinaison du paracétamol et d'un anti-inflammatoire non stéroïdien fait toujours l'objet de controverses. Bien qu'un effet synergique entre ces deux types d'analgésiques soit suggéré par les études animales et que les données chez les volontaires sains convergent avec ces résultats, les études menées sur des modèles de douleurs postopératoires ne confortent pas ces conclusions et la généralisation d'une telle combinaison ne peut à ce jour être recommandée.

5 Description de l'étude

5.1 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude a été d'explorer le mécanisme d'interaction entre un analgésique central (paracétamol) et périphérique (anti-inflammatoire non stéroïdien). En effet lorsque deux analgésiques ayant un site d'action différent sont associés, un effet additif ou synergique est possible.

Après le choix d'un AINS purement périphérique, cet éventuel effet additif ou synergique a été évalué sur un modèle de douleur permettant la mise en évidence d'un effet médicamenteux à la fois périphérique et central. Ce modèle impliquait l'induction d'une hyperalgésie à l'aide de rayons UVB. L'évaluation de l'hyperalgésie primaire (mécanisme périphérique) et secondaire (mécanisme central) a été considérée comme critère d'évaluation principal pour caractériser l'effet respectivement de l'AINS et du paracétamol. Cette évaluation a inclus la détermination des seuils de nociception thermique et mécanique, ainsi que de la surface d'hyperalgésie secondaire.

L'éventuel effet supérieur de cette combinaison a également été évalué sur un second modèle de douleur, le test de tolérance au froid.

Parallèlement, le caractère purement périphérique de l'AINS choisi a été investigué à l'aide du réflexe nociceptif de flexion.

5.2 Choix d'un AINS

Pour notre étude, un AINS de courte demi-vie a dû être choisi, de façon à ce que la molécule exerce une action de durée comparable à celle du paracétamol. Les molécules répondant à ce critère sont (Cf. Tableau 1) :

- acide acétylsalicylique
- acide méfénamique
- diclofénac
- ibuprofène
- indométhacine

- kétoprofène
- kétorolac

Le second critère intervenant dans le choix de la molécule a été son site d'action. Certains AINS ont une action analgésique et anti-inflammatoire purement périphérique, tandis que d'autres exercent également une action centrale. L'inhibition uniquement périphérique de la biosynthèse des prostaglandines par les AINS a été remise en cause dans les années nonante (Urquhart 1993).

Comme notre étude a eu pour but d'évaluer la nature de l'interaction entre AINS et paracétamol par une approche mécanistique, un AINS qui ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique a été sélectionné, de façon à pouvoir distinguer la contribution de chaque agent sur les modèles de douleur utilisés. Il existe plusieurs moyens, plus ou moins fiables, permettant d'établir si un AINS a une action centrale ou non :

- par ses propriétés pharmacodynamiques, via des modèles humains de douleur expérimentale
- par ses propriétés pharmacocinétiques, via des études de pharmacocinétiques dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)
- par ses propriétés physico-chimiques

5.2.1 Etudes PD : réflexe nociceptif de flexion

Comme déjà mentionné au début du manuscrit, le réflexe nociceptif de flexion (RIII) est une méthode électrophysiologique développée par Willer en 1977 pour évaluer l'effet central des analgésiques. Plusieurs AINS ont été investigués à l'aide de cette technique.

Chez des volontaires sains, l'administration intraveineuse de 100 mg de kétoprofène a produit une augmentation rapide et significative du seuil nécessaire pour provoquer le réflexe nociceptif obtenu par stimulation électrique transcutanée du nerf sural et enregistrée au niveau du muscle biceps fémoral (Willer 1987). L'ibuprofène à raison de 600 mg administrés par voie orale à des volontaires sains a également montré un effet sur le réflexe nociceptif (Sandrini 1992), ainsi que l'indométhacine 50 mg injectée par voie intramusculaire à des patients arthrosiques (Guieu 1992). Les résultats de ces études démontrent clairement que certains AINS peuvent agir au niveau central à doses standards (Urquhart 1993).

Certains AINS n'exercent cependant pas d'action analgésique centrale. Une étude a par exemple montré que 1 g d'acide acétylsalicylique IV ne produisait pas d'effet sur le réflexe nociceptif, alors que 1 g de paracétamol IV avait un effet (Piletta 1991). Il est intéressant de noter que la courbe « effet en fonction du temps » du paracétamol ressemble au profil « concentration en fonction du temps » dans le LCR (Piletta 1991, Bannwarth 1992). L'absence d'effet analgésique central de l'acide acétylsalicylique dans cette étude contraste avec certaines observations selon lesquelles ce médicament est actif lorsqu'il est administré directement dans le système nerveux central. Les auteurs suggèrent que cela pourrait être dû à la très faible lipophilie de l'acide acétylsalicylique et au faible passage de la barrière hémato-encéphalique.

5.2.2 Etudes PK dans le LCR

Si l'on considère que les médicaments n'agissent que dans les compartiments dans lesquels ils atteignent des concentrations élevées, leur pharmacocinétique est à prendre en compte pour déterminer un éventuel effet central (Bannwarth 1995a). L'analgésie produite par le paracétamol pourrait ainsi résulter de la capacité de ce composé à traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). Plusieurs AINS ont fait l'objet d'études pharmacocinétiques dans le LCR (Bannwarth 1989). Après injection intramusculaire de 50 mg d'indométhacine en dose unique, ce composé traverse rapidement la BHE et est rapidement détecté dans des échantillons de LCR. Les concentrations plasmatiques libres dépassent les concentrations dans le LCR pendant les deux premières heures. Au-delà de ce point d'équilibre, les concentrations dans le LCR sont légèrement supérieures aux concentrations plasmatiques. Le kétoprofène, injecté par voie intramusculaire à raison de 100 mg, est également détecté de façon précoce dans le LCR. Les concentrations dans le LCR sont en équilibre avec les concentrations sériques libres dès la deuxième heure après l'administration du médicament, et ceci jusqu'à la treizième heure. Après administration d'acide acétylsalicylique sous forme d'une dose orale unique de 1 g, une apparition retardée du médicament dans le LCR est observée. Jusqu'à une heure après l'administration, les concentrations dans le LCR demeurent en-dessous de la limite de détection. Les taux d'acide acétylsalicylique dans le LCR atteignent 12 à 25% de la concentration sérique libre après 2h, et 36 à 50% après 3h. Après

administration orale de 800 mg d'ibuprofène (Bannwarth 1995b), le pic dans le LCR est observé après 3h, soit de façon retardée par rapport au pic plasmatique (1h30). Après 90 minutes, la concentration d'ibuprofène dans le LCR dépasse même sa concentration plasmatique sous forme libre. L'injection intramusculaire de 90 mg de kétorolac trométhamine conduit à des concentrations dans le LCR de 1000 fois inférieures aux concentrations plasmatiques totales, et 10 fois inférieures aux concentrations libres (Rice 1993).

5.2.3 Propriétés physico-chimiques

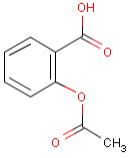
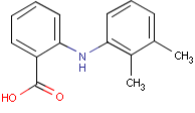
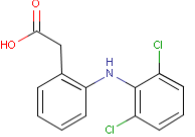
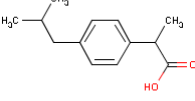
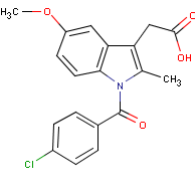
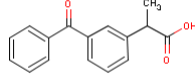
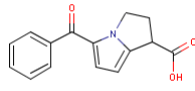
Du fait que les médicaments passent du sang au LCR principalement par diffusion passive, la lipophilie et l'ionisation constituent des propriétés importantes (Bannwarth 1989).

Les AINS évalués sont des composés acides dont le pKa varie entre 3 et 5, ils sont donc ionisés à pH physiologique, ce qui les rend plus hydrophiles (Barbato 1997). La lipophilie d'un médicament peut être estimée en déterminant son coefficient de partage lipide/eau à pH physiologique ($\log D_{7.4}$). L'acide acétylsalicylique, l'indométhacine et le kétorolac sont les AINS à courte durée d'action les moins lipophiles (Cf. Tableau 1). Cependant, le paramètre de lipophilie seul ne permet pas de prédire de façon correcte la diffusion d'un médicament dans le SNC (Pehourcq 2004). D'autres propriétés physico-chimiques telles que la taille (exprimée en tant que poids moléculaire) ou la charge (pKa) peuvent contribuer au passage à travers les membranes biologiques.

En résumé :

Le tableau suivant récapitule les données existantes concernant les études PD, PK et les propriétés physico-chimiques des AINS évalués.

Tableau 1 : Caractéristiques cinétiques, dynamiques et physico-chimiques des AINS à courte demi-vie (ChemIDplus, Moffat 1986, Hansch 1990, Barbato 1997)

AINS	Formule chimique	t _{1/2}	Effet sur le RIII	pKa	LogD pH 7-7.5
Acide acétylsalicylique		17 min	Non	3.5	-1.1
Acide ménéamique		3-4 h	Pas testé	4.2	2.0
Diclofénac		1-2 h	Pas testé	4.5	1.22
Ibuprofène		2h	Oui	4.5	1.21
Indométhacine		3-15 h	Oui	4.5	-1.0
Kétoprofène		1-4 h	Oui	4.6	0.0
Kétorolac		5.1 h	Pas testé	3.5	-0.05 (pH 6.6)

D'après les données disponibles, l'acide acétylsalicylique et le kétorolac ont semblé être les molécules de choix pour notre étude. L'acide acétylsalicylique n'exerce pas

d'effet sur le réflexe nociceptif. L'effet du kétorolac n'a à notre connaissance pas été investigué, mais les études pharmacocinétiques disponibles et sa faible lipophilie font penser qu'un effet central est peu probable avec cet AINS. L'ibuprofène, l'indométhacine et le kétoprofène ont dû être exclus, car ils exercent un effet central après une administration par voie systémique. Il existe peu de données concernant les effets centraux de l'acide méfénamique et le diclofénac, mais ces deux molécules sont relativement lipophiles et présentent donc un risque de diffuser dans le SNC. De plus, selon certains auteurs, le diclofenac exercerait un effet anti-hyperalgésique central sur un modèle humain de douleur inflammatoire (Burian 2003).

Pour notre étude, le kétorolac a été préféré à l'acide acétylsalicylique car son usage en tant qu'analgésique est plus répandu en clinique que celui de la 2^{ème} molécule.

5.3 Dessin de l'étude

L'étude n'a débuté qu'après acceptation du protocole par le comité d'éthique local NAC (Neuclid, APSI, Chirurgie) et sa notification auprès de l'institut suisse des produits thérapeutiques, Swissmedic. L'étude a été conduite selon les règles de bonnes pratiques des essais cliniques.

L'étude conduite était une étude de phase I, randomisée, contrôle croisée contre placebo, comportant 4 bras. Chaque volontaire a reçu chacun des 4 traitements dans un ordre défini lors de la randomisation. Un intervalle d'au minimum une semaine a été respecté entre 2 séances. La randomisation a été effectuée par bloc de 4 selon un carré latin, permettant de distribuer les traitements de manière à n'avoir qu'une seule répétition de chaque niveau par ligne ou colonne :

A	D	C	B
B	C	D	A
C	A	B	D
D	B	A	C

A chaque lettre a été attribué de façon aléatoire l'un des quatre traitements suivants :

- paracétamol 1 g et placebo
- kétorolac 20 mg et placebo
- paracétamol 1 g et kétorolac 20 mg
- placebo et placebo (NaCl 0.9%)

Puis à chaque ligne a été attribué l'un des 4 volontaires du bloc. La randomisation et la préparation des médicaments ont été effectuées par la pharmacie de l'établissement.

Chaque médicament ou placebo a été administré par injection intraveineuse de façon à réduire la variabilité interindividuelle de la phase d'absorption dans le tractus gastro-intestinal. Le kétorolac ou son placebo a été administré en premier, en un minimum de 15 secondes. Le paracétamol ou son placebo a ensuite été administré en mini-perfusion de 5 à 10 minutes. Cet ordre a permis un décalage minime entre le début d'administration des deux médicaments, noté t=0.

La dose unitaire optimale de paracétamol est de 1 g (Bannwarth 2003). Pour le kétorolac, une dose de 20 mg a été utilisée (les doses recommandées en clinique se situent entre 10 et 30 mg).

5.4 Taille de l'étude et sujets

Le seuil de nociception thermique (chaud) a été considéré comme critère d'évaluation principal pour le calcul de l'effectif de l'étude. L'effectif global a été calculé selon la formule suivante (Mermillod 2001) :

$$N = \frac{SD^2}{d^2} \cdot K$$

SD : écart-type individuel. D'après de précédentes études réalisées dans le service, cet écart-type vaut environ 2°C (sur peau « saine », sans hyperalgésie induite).

d : différence que l'on désire mettre en évidence, ici 1.5°C.

K : valeur qui dépend de α et β . Pour un risque de première espèce α de 5% (bilatéral) et une puissance de 80% ($\beta=0.2$), K vaut 7.85.

Ainsi, l'effectif nécessaire est de 14 sujets. Le nombre de sujet devant être un multiple du nombre de bras de l'étude, il a été prévu d'inclure 12 sujets.

Critères d'inclusion

- sujet masculin
- âge : 20 à 50 ans
- phototype 3 : peau claire à légèrement mate, bronzant facilement, peu ou pas de taches de rousseur (ce choix sera expliqué par la suite)
- non fumeur ou fumeur modéré (≤ 10 cigarettes/jour)
- pas de symptômes et/ou de signes anormaux à l'anamnèse et au status
- réflexe nociceptif R-III présent et reproductible

Il a été décidé de n'inclure que des sujets masculins afin de supprimer un facteur supplémentaire de variabilité interindividuelle, la réponse à la douleur étant déjà sujette à une importante variabilité entre individus. Une récente étude à grande échelle a établi des valeurs de références chez des sujets sains pour différentes méthodes d'évaluation quantitative (QST ou quantitative sensory testing dans la littérature anglophone) (Rolke 2006). Cette étude a montré une sensibilité accrue des femmes pour plusieurs tests de douleur, en particulier pour le seuil de douleur au chaud.

Critères de non-inclusion

- maladie au décours
- allergie au soleil ou pathologie dermatologique, par exemple eczéma
- contre-indication aux AINS ou au paracétamol (asthme, réaction d'hypersensibilité, antécédent de maladie ulcéreuse, antécédent de pathologie rénale ou hépatique, troubles de la coagulation)
- prise concomitante d'autres médicaments pouvant affecter la nociception (par exemple psychotropes, analgésiques)

Au total, 25 volontaires potentiels ont été vus. Chacun d'entre eux a lu la lettre d'information destinée aux volontaires et donné son consentement écrit et éclairé avant d'être examiné par le médecin investigateur principal. De plus, les volontaires étaient en droit de se retirer de l'étude sans avoir à fournir d'explication.

12 des 25 volontaires vus n'ont pas été retenus, la principale cause de non-inclusion étant l'absence ou un seuil trop élevé du réflexe nociceptif, laissant ainsi 13 volontaires éligibles. Chaque volontaire terminant l'étude a reçu une compensation financière de 800 francs suisses.

5.5 Déroulement des séances

Chaque session expérimentale s'est déroulée sur trois journées. Le premier jour consistait à exposer l'avant-bras du sujet aux rayons UVB (2xMED) (20 heures avant l'administration des médicaments et le début des tests le lendemain matin).

Lors du deuxième jour, les tests pharmacodynamiques ont été réalisés, immédiatement avant l'administration des médicaments (valeurs de base) puis à différents intervalles durant les 6 heures suivantes : à 1h, 2h, 4h et 6h. Des prélèvements de sang ont eu lieu en même temps pour l'évaluation pharmacocinétique. Trois prélèvements supplémentaires ont été ajoutés par rapport aux évaluations PD, à 15 minutes, 30 minutes et 24 heures (=troisième jour), afin de permettre une meilleure caractérisation de la PK. Ces temps ont été choisis en fonction des propriétés PK et PD des médicaments étudiés. L'effet maximal du kétorolac survient en effet 1 à 2 heures après injection intraveineuse (Micromedex), et l'effet maximal du paracétamol après 2h (Piletta 1991). Les évaluations à 4h et 6h ont été ajoutées afin de permettre une étude cinétique de la pharmacodynamie. Le schéma suivant résume le déroulement d'une session expérimentale.

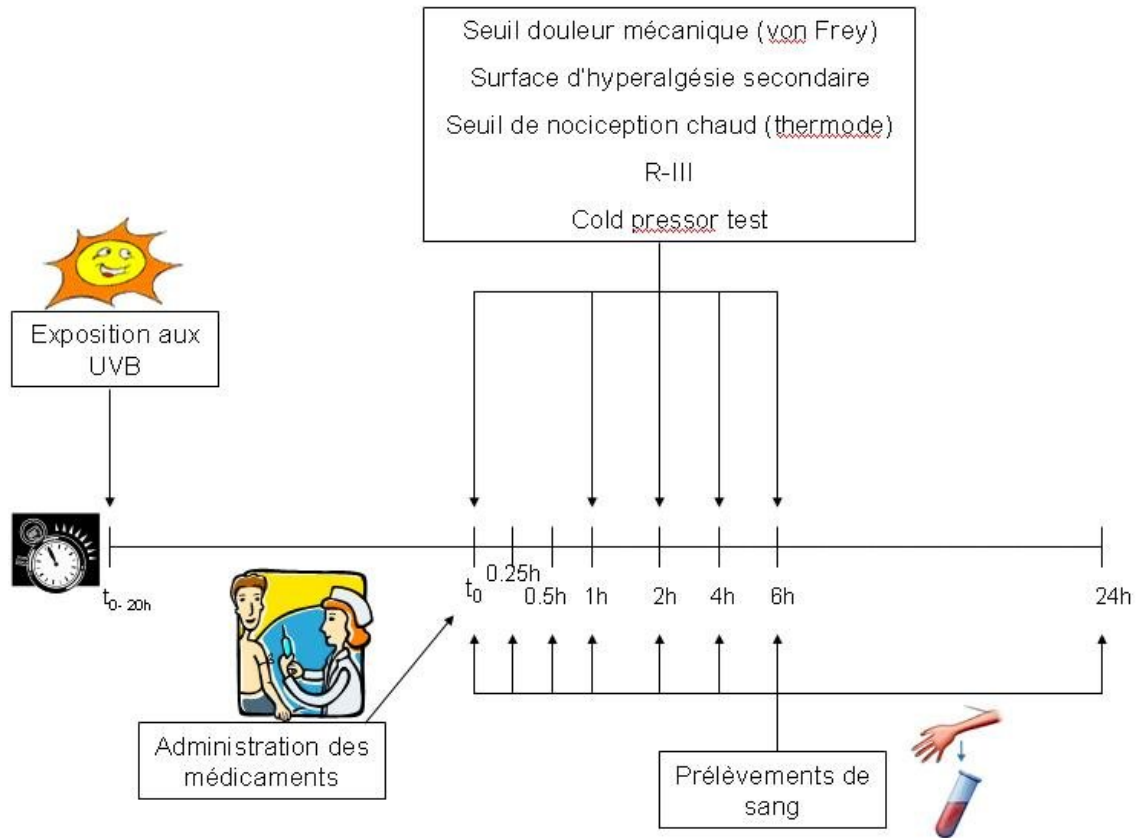


Figure 3 : Séquence des tests

5.6 Evaluation de la pharmacodynamie

5.6.1 1^{er} modèle périphérique de douleur : modèle UVB

Le premier modèle de douleur choisi pour notre étude a été utilisé avec succès pour évaluer l'efficacité de l'ibuprofène (Bickel 1998, Sycha 2003) et du rofécoxibe (Sycha 2005). Il est basé sur l'induction d'une hyperalgésie primaire et secondaire (Gustorff 2004), suivie de l'évaluation du seuil douloureux dans ces zones. Ce modèle est également intéressant pour l'investigation de médicaments ayant un site d'action central, étant donné le mécanisme central possiblement impliqué dans l'hyperalgésie secondaire.

Notre méthode s'est basée sur celle de Sycha qui a employé une dose de 3xMED pour induire l'inflammation, avec la MED estimée d'après le phototype des sujets au

lieu d'une détermination de la valeur individuelle. Cependant dans notre étude, une dose de 2xMED a été utilisée afin de minimiser d'éventuels risques. Seuls des volontaires ayant un phototype 3 ont été inclus dans l'étude afin de standardiser la dose d'UVB utilisée. Pour les phototypes 3, la MED moyenne est d'environ 20 mJ/cm², la dose d'UVB utilisée dans notre étude était donc de 40 mJ/cm². La distance entre l'appareil et le bras du volontaire était également standardisée (21 cm). L'exposition aux UVB (UV 801 KL, Waldmann ; Villingen-Schwenningen, Allemagne) a été réalisée 20 heures avant le début de la journée d'expérimentation. La surface exposée, 2.5x3 cm, se situait sur la face ventrale de l'avant-bras non dominant, le côté non-dominant d'un individu étant plus sensible que son côté dominant (Pedersen 1998). Le reste du corps était parfaitement protégé. Pour chaque session, un emplacement différent a été choisi. L'exposition aux UVB n'implique pas de risque pour la santé des volontaires et est comparable à un coup de soleil ayant lieu sur une petite surface de peau. La procédure a été réalisée dans une unité de dermatologie et supervisée par du personnel expérimenté. L'étude ayant eu lieu durant l'été et l'automne, il a été demandé aux volontaires d'éviter, dans la mesure du possible, toute exposition de la face ventrale de l'avant-bras au soleil, ou d'appliquer sur cette surface une crème solaire d'indice élevé.



Figure 4 : Lampe Waldmann UV 801 KL

5.6.1.1 Seuil de douleur mécanique

Le seuil de douleur mécanique a été évalué dans les zones d'hyperalgésie primaire et secondaire, ainsi que dans une zone contrôle à l'aide d'un appareil de von Frey électronique (Bioseb, Id-Tech Bioseb ; Chaville, France). La détermination du seuil dans la zone contrôle (Z0) a permis de vérifier la présence d'une hyperalgésie dans les zones primaires (Z1) et secondaires (Z2). Une pression croissante a été appliquée jusqu'à détection du seuil de douleur mécanique par le sujet, défini comme la pression la plus faible produisant une sensation douloureuse (Chassaing 2006). Le seuil a été calculé comme étant la moyenne de 3 mesures consécutives réalisées sur 3 points.



Figure 5 : Von Frey électronique Bioseb

5.6.1.2 Surface d'hyperalgésie secondaire

La surface d'hyperalgésie secondaire a été déterminée sur la peau bordant l'érythème à l'aide du filament rigide de von Frey n°16 (462 mN) (Pedersen 1998). Cette surface a été déterminée à l'aide de stimulations débutant à environ 8 cm de la lésion et répétées le long de 8 lignes radiales en direction de l'érythème, à raison d'une stimulation tous les 5 mm. Un point était marqué lorsque le sujet ressentait une modification de sensation : piquûre, brûlure, sensation désagréable. Les 8 points ont ensuite été retranscrits sur transparent puis photocopiés sur papier ordinaire (papier recyclé 80 g/m²).

La surface a été déterminée par pesée du papier sur une balance analytique, sachant que le rapport surface (cm²)/poids (mg) est de 0.12. Ce rapport a été déterminé avec 2 étalons de 9 et 25 cm², pesant respectivement en moyenne 75.38 et 206.9 mg (N=10). La variabilité des pesées est très faible, avec un écart-type inférieur à 2 mg.

Selon l'étude de Gustorff, la surface d'hyperalgésie secondaire demeure stable entre 20 et 30 heures après l'exposition aux UVB, ce qui permet son évaluation tout au long de la journée d'étude.

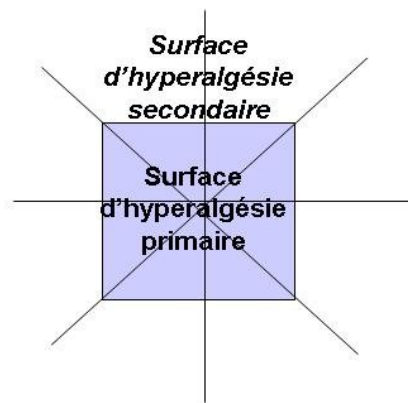


Figure 6 : Surfaces d'hyperalgésie induites par les UVB

5.6.1.3 Seuil de nociception thermique

Le seuil de nociception thermique (chaud) dans la zone d'hyperalgésie primaire a été évalué à l'aide d'une thermode fonctionnant le principe de Peltier (Thermal sensory analyzer TSA-2001, Medoc Ltd., Israël), par une moyenne de 3 mesures consécutives. La thermode a été placée en contact avec la peau préalablement exposée aux UVB. La température de la thermode a été programmée de façon à augmenter à une vitesse prédéterminée (1°C/sec) à partir d'une température neutre thermiquement (32°C). Un système de protection évitait que l'appareil ne dépasse des températures extrêmes (50°C) pouvant se révéler nuisibles.

Le seuil de nociception au chaud a également été déterminé sur peau « saine », immédiatement avant exposition aux rayons UV afin de vérifier le développement d'une hyperalgésie sur la zone exposée aux UV.

5.6.2 2^{ème} modèle périphérique de douleur : test de tolérance au froid

Ce test qui consiste à immerger un membre dans de l'eau glacée est peu sensible aux AINS, mais répond à l'effet analgésique du paracétamol. Une différence de sensibilité homme – femme a toutefois été observée avec le kétorolac (Compton 2003). Il a donc été intéressant d'effectuer ce test dans notre étude.

L'appareillage consiste en un récipient rectangulaire divisé en 2 compartiments par une grille à maille. Un des compartiments est rempli avec de la glace pilée, permettant ainsi de maintenir l'eau se trouvant dans l'autre compartiment à une température comprise entre 0.5 et 1.0°C. Un agitateur permet de faire circuler l'eau. La température de l'eau à proximité de la main est mesurée au dixième de degré. La grille à maille permet d'éviter tout contact direct entre la glace et la peau du sujet.

Chaque sujet a reçu pour instruction de placer sa main jusqu'à hauteur du poignet dans l'eau glacée et de la maintenir dans l'eau jusqu'à ce que la sensation douloureuse devienne insupportable, mais au maximum durant 2 minutes. La tolérance à la douleur a été évaluée à l'aide du temps en secondes durant lequel le sujet a gardé sa main dans l'eau glacé. Le sujet a dû simultanément coter de façon continue la douleur ressentie sur un EVA électronique à l'aide de la mollette d'une souris, sur une échelle de 0 à 100. L'intensité douloureuse après 10, 15 et 20 secondes a été notée pour analyse ultérieure, mais uniquement aux temps zéro (égalité des valeurs de base) et aux temps 1h et 2h (t_{max} chez la quasi totalité des sujets). Il n'a pas été utile de noter l'intensité après une durée d'immersion plus longue, la plupart des sujets laissant leur main pendant moins de 25-30 secondes.

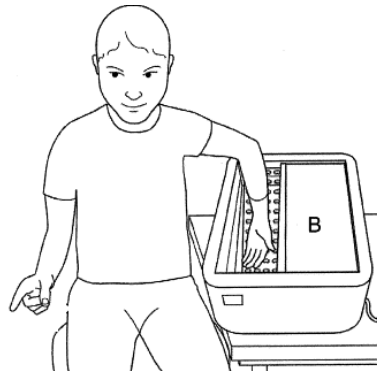


Figure 7 : Dispositif expérimental pour le test de tolérance au froid (adapté de Von Baeyer 2005)

5.6.3 Modèle central de douleur : réflexe nociceptif

Pour déterminer le seuil de la douleur, des séries de 30 à 40 stimulations électriques transcutanées à courant constant de durée fixe (0.5 msec) et d'ampérage variable ont été appliquées au niveau du nerf sural dans la région rétro-malléolaire externe. Le réflexe polysynaptique tardif RIII a été enregistré au niveau du court chef du biceps fémoral ipsilatéral par électromyographie (Nicolet Viking IV, Nicolet Biomedical Inc, Madison, USA).

Les seuils objectifs (RIII) ont été définis comme l'intensité de courant induisant un réflexe dans 50 % des cas. Une modélisation des stimulations selon l'équation de Hill a été effectuée à l'aide du logiciel Figure-plot pour déterminer les seuils. Le seuil objectif a également été estimé grâce à la droite de régression du graphique représentant l'intégrale de l'électromyogramme en fonction de l'intensité de stimulation (RIII AUC).

Les sujets ont également évalué l'intensité de la sensation produite par les stimulations électriques selon une échelle visuelle analogique entre 0 et 10 où 0 représente l'absence de sensation, 4.5 le début d'une sensation douloureuse, et 10 une douleur d'intensité maximale, permettant ainsi de déterminer le seuil subjectif. Chaque stimulation a par ailleurs été cotée selon 2 échelles catégorielles comprenant 7 qualificatifs :

Echelle sensitive : rien, à peine perceptible, sensation tactile, piquûre légère, piquûre modérée, piquûre ou brûlure forte, piquûre ou brûlure très forte.

Echelle affective : rien, non désagréable, un peu désagréable, assez désagréable, nettement désagréable, extrêmement désagréable, insupportable.

Ces cotations ont permis de déterminer les seuils respectivement sensitifs et affectifs. Le wind up (effet de sommation) a également été évalué. Ce phénomène, induit par une stimulation répétitive des fibres C, correspond à une augmentation progressive de la réponse des neurones (Fletcher 1997), et s'accompagne d'une augmentation similaire de la sensation douloureuse (Guirimand 2000). Le wind up implique notamment le récepteur NMDA, et est par ailleurs inhibé par des antagonistes de ce récepteur tels que la kétamine (Guirimand 2000) ou le dextrométhorphan (Price 1994).

En pratique, le wind up a été évalué par une série de 5 stimulations rapprochées dont l'intensité était de 1.5 fois la valeur seuil au temps 0. Le wind up s'est traduit par une augmentation de la réponse R-III, la réponse étant exprimée par l'intégrale. La moyenne de la réponse des 4 dernières stimulations de la série a été calculée, puis exprimée en pourcentage de la réponse de la 1^{ère} stimulation au temps 0.

5.7 Statistiques

L'analyse des résultats a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

Les résultats bruts des tests aux différents temps ont été exprimés sous forme de différence par rapport aux valeurs de base (temps 0) (delta), ceci après avoir vérifié que les valeurs de base ne différaient pas sur le plan statistique et que les valeurs avant l'administration des traitements étaient comparables dans chacun des quatre groupes. Toutes les analyses ont par la suite été effectuées sur les différences observées (delta). Les résultats ont également été exprimés en pourcentage de la valeur de base afin de caractériser l'amplitude de l'effet pharmacologique.

L'analyse des données a été réalisée sur 2 valeurs qui caractérisent le mieux un effet analgésique, l'effet maximal (delta E_{max} ou dE_{max}), et l'aire sous la courbe de l'effet en fonction du temps (0-360 min) (delta AUC ou dAUC). L'AUC a été calculée selon la méthode des trapèzes [aire = 1/2 (base1 + base2) • hauteur] (Figure 8). Elle permet de caractériser l'effet global de chaque traitement.

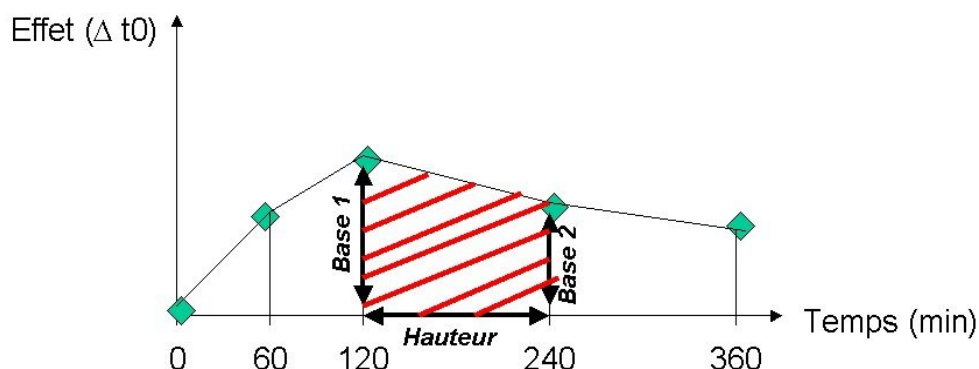


Figure 8 : Représentation de l'effet pharmacologique global

La normalité des données a été testée par le test de Kolmogorov-Smirnov. Toutefois, compte tenu de la petite taille de l'échantillon ($n=11$), un test non paramétrique a été employé (analyse de variance selon Friedman), même en cas de distribution normale. La limite de significativité a été fixée à $p < 0.05$ pour l'erreur de type α . En cas de résultat significatif, un test post-hoc de comparaisons multiples a alors été appliqué.

Une analyse de variance à mesures répétées a tout de même été effectuée pour certains paramètres afin de s'assurer que le résultat final est identique. L'ANOVA comprenait comme facteurs le traitement (4 niveaux : pbo, combi, kéto, para) et le temps (5 niveaux : 0, 60, 120, 240 et 360 min), et comme variable dépendante la différence entre le seuil au temps t_x et le seuil au temps t_0 .

5.8 Evaluation de la pharmacocinétique

Pour évaluer la pharmacocinétique du kétorolac et du paracétamol, 8 prélèvements sanguins de 12 ml ont été réalisés au cours de chaque session expérimentale, représentant un total de 96 ml par session, et 384 ml pour l'intégralité de l'étude. Chaque prélèvement a été effectué dans un tube EDTA. Après centrifugation, le surnageant (= plasma) a été récolté, matrice dans laquelle seront dosés les médicaments. Le plasma a été congelé à -20°C jusqu'à analyse. Le paracétamol est stable durant minimum 24 mois dans du plasma conservé à -20°C (Campanero 1999). De même, le kétorolac est stable 18 mois dans les mêmes conditions (Tsina 1996).

Le kétorolac, administré sous forme de mélange racémique, sera analysé par une procédure non stéréosélective, et éventuellement par une procédure stéréosélective. Le développement de la méthode d'analyse et les dosages plasmatiques seront réalisés par la suite, lors du travail de doctorat.

5.9 Médicaments à l'étude

5.9.1 Paracétamol

5.9.1.1 Structure chimique et pharmacodynamie

Le paracétamol (*N*-acetyl-*p*-aminophenol) est le métabolite actif de la phénacétine :

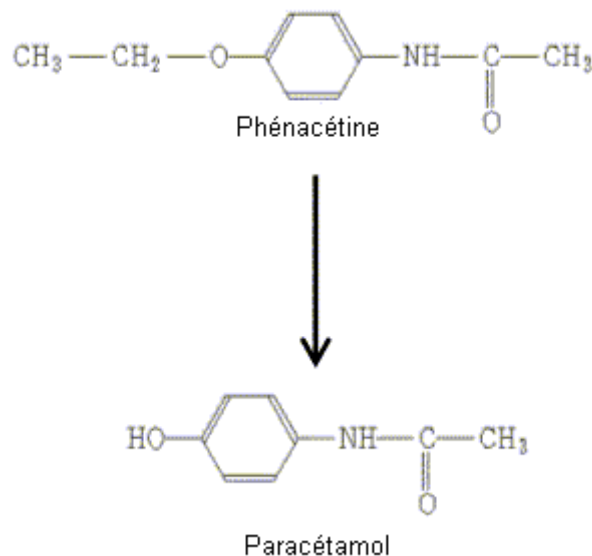


Figure 9 : Formules chimiques de la phénacétine et du paracétamol

Ces deux médicaments ont été synthétisés à la fin du 19^{ème} siècle (Clissold 1986). Dans un premier temps, le paracétamol a été abandonné au profit de la phénacétine, supposée moins toxique. Mais cette dernière a ensuite été retirée du marché en raison de sa néphrotoxicité. A l'heure actuelle, le paracétamol est devenu l'un des analgésiques non narcotiques les plus populaires.

Le paracétamol agit au niveau du système nerveux central, par un mécanisme d'action qui n'a pas été complètement élucidé, bien que ce médicament soit connu depuis plus d'un siècle (Bonfont 2003). Se référer au chapitre 2 (Pharmacologie des analgésiques) pour une revue détaillée.

5.9.1.2 Pharmacocinétique

Une solution injectable prête à l'emploi de paracétamol (Perfalgan® 10 mg/ml) a récemment été développée (Flouvat 2004). Cette solution a été démontrée comme étant bioéquivalente au Pro-Dafalgan® (propacétamol), la formulation de référence qui était jusqu'alors commercialisée. Cette solution prête à l'emploi est administrée en mini-perfusion de 10-15 minutes. La concentration maximale (C_{max}) est observée à la fin de la perfusion (Bannwarth 2003).

Après administration intraveineuse, les courbes de concentration plasmatique en fonction du temps sont multi-exponentielles. Les courtes demi-vies pour la phase de disposition initiale ($t_{1/2\alpha}$ de 3 à 19 minutes) indiquent une distribution rapide dans les tissus (Forrest 1982). Le volume apparent de distribution (V_D) augmente de 0.5 l/kg immédiatement après l'injection à 0.9 l/kg après distribution complète. Le V_D est similaire chez les sujets sains, chez les patients âgés et dans diverses populations de patients. A des concentrations plasmatiques inférieures à 60 mg/l, le paracétamol ne semble pas être lié aux protéines plasmatiques (Clissold 1986). A la suite de doses toxiques (concentrations plasmatiques pouvant atteindre 280 mg/l), la liaison aux protéines varie entre 8 et 43%, mais sans corrélation entre le pourcentage de liaison et les taux plasmatiques. Entre 10 et 20% de la dose sont liés aux globules rouges. 2 à 5% d'une dose thérapeutique sont sécrétés dans l'urine sous forme inchangée, le reste du paracétamol étant majoritairement métabolisé par le foie. A doses thérapeutiques, le paracétamol est principalement (>80%) métabolisé en conjugués glucuronide et sulfate (voir Figure 10). Une fraction d'environ 10% est convertie en un métabolite hautement réactif (N-acetyl-p-benzoquinoneimine, NAPQI) par le cytochrome P450 2E1. Ce métabolite est rapidement inactivé par conjugaison avec le glutathion.

Après administration de 20 mg/kg chez de jeunes sujets sains, la demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures (1.5 à 3h) et la clairance corporelle totale est approximativement de 5 ml/min/kg.

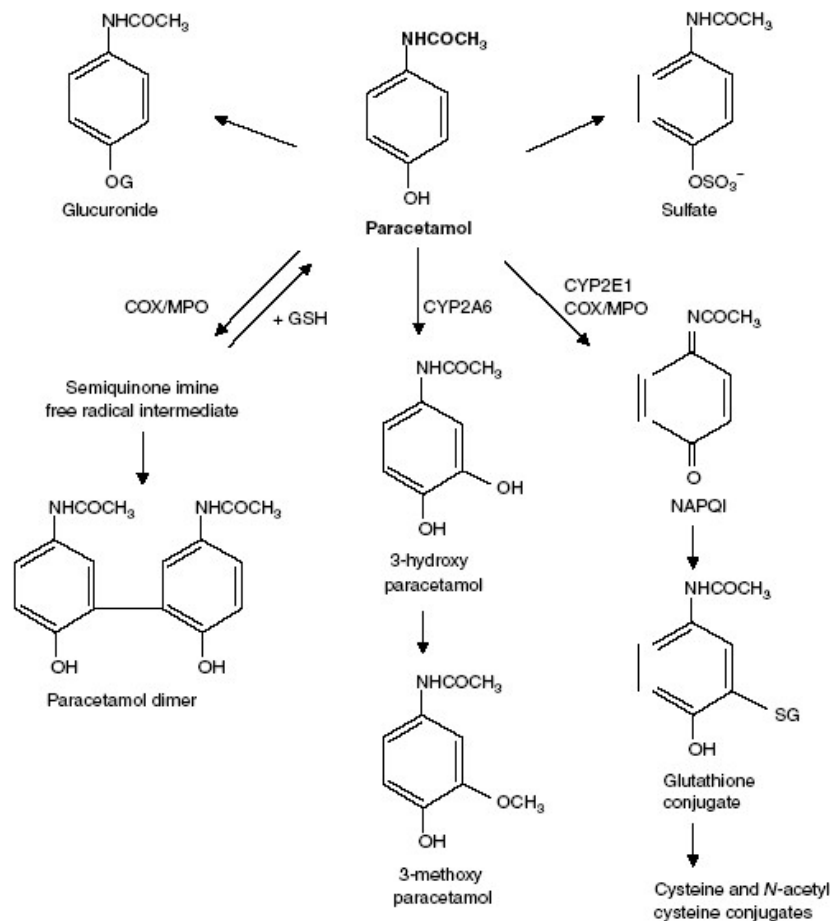


Figure 10 : Voies de métabolisme du paracétamol (adapté de Graham 2005b)

5.9.1.3 Profil de sécurité

Le paracétamol est un médicament très bien toléré lorsqu'il est administré à des doses thérapeutiques (jusqu'à 4 g/jour chez l'adulte) (Graham 2005b). Le problème majeur dans l'usage de ce composé est son hépatotoxicité après un surdosage. Sa toxicité est due à son métabolisme oxydatif conduisant à la formation d'une espèce réactive NAPQI. Après des doses thérapeutiques, la survenue d'une hépatotoxicité est inhabituelle, excepté chez certains sujets à risque (alcooliques par exemple). La tolérance gastro-intestinale du paracétamol est excellente, ce qui a été confirmé par de récentes méta-analyses et des études cas-contrôle. L'usage de paracétamol à doses thérapeutiques n'a pas été associé à la survenue d'une insuffisance rénale aiguë. En revanche, un surdosage peut conduire à une insuffisance rénale aiguë résultant d'une nécrose tubulaire, peut-être en raison de la formation de métabolites réactifs par la fonction peroxydase des COX-1 et -2. La toxicité rénale du

paracétamol a principalement été étudiée en terme de développement d'une insuffisance rénale chronique. Mais les preuves sont à l'heure actuelle insuffisantes pour permettre de conclure que l'utilisation régulière de paracétamol est associée à un risque accru d'insuffisance rénale chronique. Finalement, des réactions d'hypersensibilité sont rares malgré la formation de métabolites réactifs, bien que des urticaires puissent survenir chez quelques patients.

5.9.2 Kétorolac

5.9.2.1 Structure chimique et pharmacodynamie

Le kétorolac est un anti-inflammatoire non stéroïdien puissant possédant une activité analgésique importante (Gillis 1997). Ce composé contient un centre chiral et est commercialisé sous forme d'un mélange racémique de kétorolac trométhamine, c'est-à-dire que le médicament contient les énantiomères (+)R et (-)S en proportions égales (Mroszczak 1996). L'énantiomère (-)S est plus actif biologiquement que la forme (+)R.

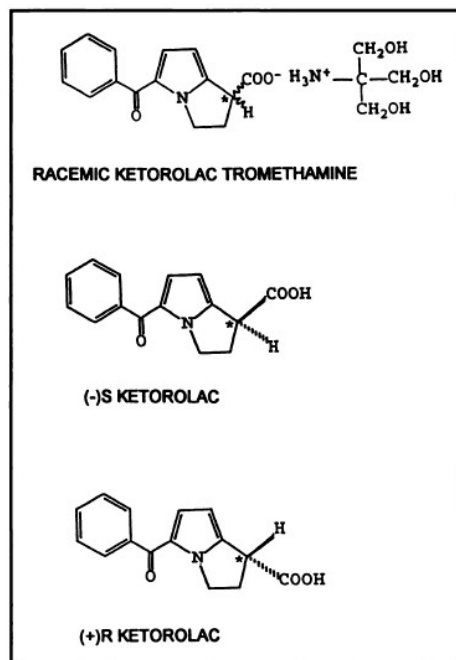


Figure 11 : Structure chimique du mélange racémique de kétorolac trométhamine (adapté de Mroszczak 1996)

Comme pour les autres AINS, le mécanisme d'action principal du kétorolac est considéré comme étant une inhibition de la cyclo-oxygénase, enzyme responsable de la biosynthèse des prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes. Se référer au chapitre 2 (Pharmacologie des analgésiques) pour une revue détaillée.

Sur des modèles de douleur de type musculosquelettique ou dentaire, 10 à 20 mg de kétorolac produisent une meilleure analgésie que 50 à 100 mg de diclofénac, 600 à 650 mg d'aspirine ou 250 à 1000 mg de diflusal. En revanche, l'efficacité n'est pas supérieure à 400 mg d'ibuprofène ou 25 à 100 mg de kétoprofène.

Dans le Royaume Uni et aux Etats-Unis, la posologie recommandée de kétorolac par voie intraveineuse est de 10 à 30 mg en dose unique ou toutes les 4 à 6 heures. La dose totale journalière ne devrait pas excéder 90 mg par voie parentérale (Royaume Uni, Italie, Espagne, Belgique, Suisse), ou 40 mg par voie orale. De plus, un traitement parentéral de kétorolac ne devrait pas excéder 2 (Royaume Uni) ou 5 jours (Etats-Unis). Pour notre étude, 4 doses unitaires de 20 mg IV espacées d'au minimum une semaine, administrées à des volontaires sains, sont un bon compromis entre efficacité et sécurité.

5.9.2.2 Pharmacocinétique

Après l'administration intraveineuse de 10 mg et 30 mg de kétorolac, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 5.4 et 3.2 minutes respectivement. Le kétorolac présente une pharmacocinétique linéaire à doses usuelles (Gillis 1997). Comme la plupart des AINS, le kétorolac est fortement lié aux protéines plasmatiques (>99%) ; il en résulte un faible volume apparent de distribution (<0.3 l/kg). Ce composé est fortement métabolisé, principalement par glucurono-conjugaison (75% d'une dose orale sont ainsi retrouvés dans l'urine). L'hydroxylation en position para constitue une voie métabolique mineure (environ 12%). Les métabolites ne possèdent pas d'activité significative. Ils sont excrétés par les reins (Brocks 1992). La demi-vie d'élimination terminale moyenne ($t_{1/2\beta}$) chez les sujets sains est d'environ 5 heures. La pharmacocinétique des énantiomères (+)R and (-)S n'a pas été étudiée de façon approfondie. Après une dose orale (n=12) ou intramusculaire (n=4) unique de 30 mg de kétorolac à des volontaires sains, la $t_{1/2\beta}$ du (-)S kétorolac est plus courte, la clairance plus rapide et le V_D plus grand que pour le (+)R kétorolac. La relevance clinique des différences pharmacocinétiques entre les

isomères du kétorolac n'est pas connue. Comme pour les dérivés de l'acide arylpropionique, il existe un phénomène d'interconversion in vivo. Ce phénomène est unidirectionnel avec conversion de la forme S en forme R. La forme R n'est en effet pas convertie in vivo en forme S. Le pourcentage d'interconversion entre les deux formes est d'environ 6.5% chez l'humain (Mroszczak 1996).

Il est intéressant de noter que le sens d'interconversion est l'inverse de l'ibuprofène et d'autres dérivés de l'acide 2-arylpropionique. En effet, l'inversion chirale métabolique de l'ibuprofène a lieu uniquement de la forme R vers la forme S (Neupert 1997). Ce phénomène implique la formation d'un acyl-CoA thioester, qui est stéréospécifique pour l'énantiomère R. L'énantiomère S ne forme pas de CoA thioester. Le R-acyl-CoA thioester formé subit ensuite une épimérisation en S-acyl-CoA thioester et finalement une hydrolyse en S-ibuprofène.

Le mécanisme d'interversion du kétorolac diffère de celui des dérivés de l'acide 2-arylpropionique (Mroszczak 1996). Aucun intermédiaire de type acyl-CoA thioester ne semble être formé. L'interversion semble impliquer des conjugués adénylates. Dans des homogénats de foie de rat, une épimérisation des R-kétorolac-AMP et S-kétorolac-AMP en leur configuration opposée a été observée, suivie d'une hydrolyse en S- et R-kétorolac respectivement. Le S-kétorolac-adénylate est plus stable à l'hydrolyse que son homologue R, ce qui expliquerait le sens d'interversion observé in vivo.

5.9.2.3 Profil de sécurité

Le kétorolac a tout d'abord été enregistré aux Etats-Unis et au Canada pour le traitement des douleurs postopératoires en milieu hospitalier (Menniti-Ippolito 1998). Ce médicament a été enregistré en Italie en 1991 en tant qu'analgésique et anti-pyrétique, sans que son appartenance à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ne soit clairement explicitée. Les indications comprenaient également la prise en charge de douleurs de faible intensité (céphalées, douleurs menstruelles) et la durée d'utilisation pouvait s'étendre jusqu'à 8 semaines. En juin 1993, le comité des spécialités pharmaceutiques de l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) a proposé une révision des directives pour la prescription du kétorolac, en raison de problèmes liés à sa sécurité, avec une réduction de la durée du traitement, à limiter à 2 jours pour la voie parentérale, et 7 jours pour la voie orale.

Le comité des spécialités pharmaceutiques a en effet été invité à réévaluer le rapport bénéfice-risque du kétorolac suite à des annonces spontanées et des études de surveillance post-marketing (Strom 1996). Cette étude de cohorte rétrospective a été conduite entre 1991 et 1993 dans 35 hôpitaux de la région de Philadelphie. Environ 10'000 patients ayant reçu du kétorolac par voie parentérale ont été comparés avec environ 10'000 patients ayant reçu des opioïdes. Les « patients opioïdes » ont été appariés avec les « patients kétorolac » par hôpital, service d'admission et date d'initiation du traitement. Le rapport de cotes (intervalle de confiance à 95%) pour les hémorragies gastro-intestinales sérieuses était de 1.44 (1.09-1.89). Une augmentation du risque avec l'âge a été observée. Les patients de plus de 74 ans ont ainsi présenté un rapport de cotes de 1.72 (1.05-2.81). Une relation avec la dose administrée a clairement été mise en évidence, le risque étant le plus élevé avec des doses supérieures à 120 mg/j (RC : 7.34 ; IC95% : 3.71-14.5) ; mais une augmentation du risque a déjà pu être observée avec des doses de 60 à 75 mg/j (RC : 1.79 ; IC95% : 0.98-3.2). Un lien a également été observé entre la durée du traitement et un risque sérieux d'hémorragie GI. Après 5 jours de traitements, le RC était de 2.72 (1.26-6.10), tandis que dans les premiers 5 jours, ce dernier était de 1.26 (0.93-1.69). Les patients âgés de moins de 65 ans, utilisant le médicament durant moins de 5 jours et à des doses inférieures à 105 mg/j présentaient une augmentation faible du risque en comparaison avec l'utilisation d'opioïdes (RC : 1.22 ; IC95% : 0.72-2.06).

Certains pays ont considéré que les restrictions d'utilisation émises étaient insuffisantes et ont décidé soit de suspendre l'autorisation de mise sur le marché (AMM), soit d'en arrêter le processus (De Abajo 1998). La Belgique, le Danemark, l'Espagne, l'Italie, le Luxembourg et le Royaume Uni ont considéré que le rapport bénéfice-risque demeurait favorable dans les conditions d'utilisation restreintes émises par le comité des spécialités pharmaceutiques en juin 1993. En revanche, l'Allemagne, la Grèce, la France, les Pays-Bas et le Portugal ont considéré que ces restrictions étaient insuffisantes, avec un rapport bénéfice-risque défavorable.

Une étude prospective, randomisée, multicentrique a cherché à comparer la sécurité d'emploi du kétorolac, diclofénac et kétoprofène chez des patients adultes pour la prise en charge de la douleur postopératoire à la suite d'interventions majeures (étude POINT) (Forrest 2002). Le critère d'évaluation principal était constitué de plusieurs points : décès, hémorragie postopératoire et GI, insuffisance

rénale aiguë et réactions allergiques. Un total de 11'245 patients ont terminé l'étude, ceci dans 49 hôpitaux européens. Parmi eux, 5634 ont reçu du kétorolac, tandis que 5611 ont reçu l'un des 2 médicaments de comparaison (diclofénac ou kétoprofène). 155 patients (1.38%) ont présenté un événement indésirable sérieux, dont 19 décès (0.17%), 117 hémorragies du site opératoire (1.04%), 12 réactions allergiques (0.12%), 10 insuffisances rénales aiguës (IRA) (0.09%) et 4 hémorragies GI (0.04%). Aucune différence n'a pu être observée entre les médicaments d'essai, ce qui a amené les auteurs à conclure que le kétorolac est aussi sûr que le kétoprofène ou le diclofénac pour le traitement de la douleur après une intervention chirurgicale majeure.

Les effets sur la fonction rénale est un autre effet indésirable connu des AINS et résulte directement de leurs propriétés pharmacologiques. Les COX-1 et -2 sont en effet des constituants important pour le contrôle de la filtration glomérulaire et l'excrétion urinaire. Une étude de cohorte rétrospective n'a pas trouvé d'association entre l'utilisation de kétorolac et le développement d'une IRA après une opération (Feldman 1997).

Le profil de sécurité du kétorolac est similaire à celui d'autres AINS. La plupart des cas rapportés de toxicité sérieuse avec ce médicament sont antérieurs à la révision par le fabricant des doses à prescrire, et sont généralement survenus à des doses élevées et chez des patients chez qui ce type de médicament n'était pas recommandé (Gillis 1997).

6 Résultats

6.1 Données démographiques

Parmi les 13 sujets initialement inclus, seuls 11 ont terminé l'étude (Tableau 2). L'un des 13 sujets éligibles a en effet dû se retirer pour raison médicale, et un autre sujet ne s'est pas présenté lors de la première séance prévue. Il n'a pas été possible d'inclure un 12^{ème} volontaire en raison d'un calendrier serré. Tous étaient droitiers. L'exposition aux rayons UV a donc eu lieu sur leur bras gauche.

Tableau 2 : Données démographiques

Variable	Donnée ou moyenne (\pm écart-type)
Nombre de participants	11
Poids	75.1 \pm 10.1
Taille (cm)	181 \pm 7
BMI	22.9 \pm 2.2
Age	30.1 \pm 9.8

6.2 Effets et évènements indésirables

Les rayons UV ont été bien tolérés. Aucune douleur pendant l'exposition aux UVB (durée : environ 5 minutes) ou douleur spontanée associée à l'érythème n'ont été rapportées. Aucune lésion séquellaire dermatologique ou décollement n'ont été observés. En revanche, l'apparition d'un grain de beauté a été observée lors de l'une des 44 séances. Excepté ce grain de beauté, le seul effet de longue durée, observé lors de chacune des 44 séances, était un tannage de la zone exposée persistant durant plusieurs semaines.

Les médicaments testés ont été bien tolérés. Les effets indésirables suivants ont été décrits après leur administration : brûlure à l'injection du contenu de la seringue (n=4), épigastralgie (n=2), céphalée (n=1). Tous ces effets indésirables étaient légers à modérés et ont présenté une évolution favorable spontanée. De plus, ils sont survenus moins fréquemment avec le placebo (Tableau 3).

Tableau 3 : fréquence des effets indésirables, nombre observé/nombre d'individus recevant le traitement

Effet indésirable	Placebo	Kétorolac	paracétamol	Kétorolac + paracétamol
Brûlure à l'injection seringue		2/11	1/11	1/11
Epigastralgie		1/11		1/11
Céphalée			1/11	

6.3 Maintien du double aveugle

Au cours de chaque séance, l'investigateur en charge a tenté de deviner quel traitement recevait le volontaire, en fonction des résultats et de son intuition. Lors des séances 2, 3 et 4 d'un même volontaire, l'investigateur ne devait pas se baser sur les traitements devinés lors des séances précédentes.

Lors de la levée de l'insu, les traitements devinés ont été comparés aux traitements réels. L'investigateur s'est ainsi trompé dans exactement 50% des cas (22 séances sur 44), ce qui démontre que le double aveugle a bien été maintenu durant toute l'étude.

6.4 Distribution

Selon le test de Kolmogorov-Smirnov, la distribution s'est révélée normale dans tous les cas, à la fois pour les valeurs de delta AUC, et de delta Emax, ceci dans les 4 groupes de traitement et pour tous les paramètres pharmacodynamiques évalués. Les histogrammes n'avaient toutefois pas forcément l'aspect d'une courbe de Gauss, comme l'illustre la Figure 12. D'autre part, une variabilité interindividuelle extrêmement importante a été notée pour les dAUC et dEmax (Cf. annexes 3 à 8).

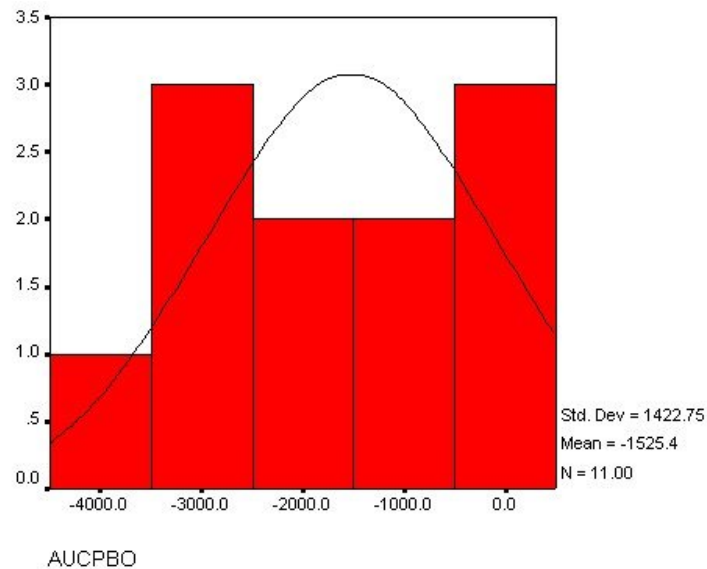


Figure 12 : Caractéristiques d'une distribution, exemple des delta AUC dans le bras placebo, test du cold pressor

6.5 Valeurs de base

Les valeurs de base, mesurées avant l'administration des médicaments, se sont révélées similaires dans les 4 groupes de traitements et pour tous les paramètres pharmacodynamiques, excepté pour le seuil de douleur mécanique mesuré sur le bras contrôle ($P=0.023$). Cela a toutefois une importance moindre par rapport à d'autres paramètres PD, car le seuil de douleur mécanique dans la zone contrôle n'est pas un critère d'évaluation de l'effet analgésique des traitements. Il a été mesuré afin de vérifier la présence d'une hyperalgésie controlatérale. Le détail des résultats figure dans l'annexe 1.

6.6 Modèle UVB

6.6.1 Caractéristiques de l'hyperalgésie induite

Une hyperalgésie primaire et secondaire s'est développée consécutivement à l'exposition aux rayons UVB. Un abaissement du seuil thermique d'environ 6°C a été systématiquement observé dans la zone primaire par rapport à une mesure

effectuée avant l'exposition (Figure 13) ($P=0.001$ pour les 4 séances). De même, un abaissement du seuil mécanique (t_0) dans les zones primaire et secondaire versus zone contrôle a été observé (Figure 14). Le seuil dans la zone primaire était inférieur au seuil dans la zone contrôle de moitié environ ($P<0.002$). Le seuil dans la zone secondaire était inférieur au seuil dans la zone contrôle d'environ 20% ($P<0.04$). La comparaison des seuils zones primaire vs secondaire a également démontré une différence significative ($P<0.002$).

De plus, l'hyperalgésie primaire et secondaire a perduré tout au long de la journée d'étude, avec une remarquable stabilité des paramètres durant la séance placebo (Figure 15), sans différence significative de leurs valeurs aux différents temps.

Le détail des résultats figure dans l'annexe 2.

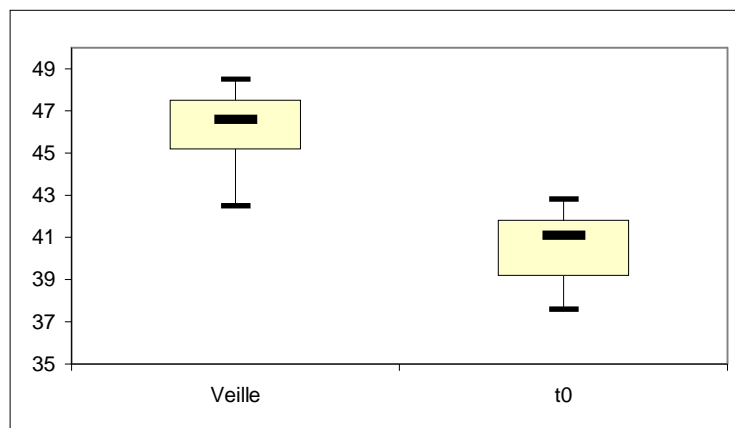


Figure 13 : Seuil de douleur thermique déterminé la veille et à t_0 (exemple séance kétorolac)

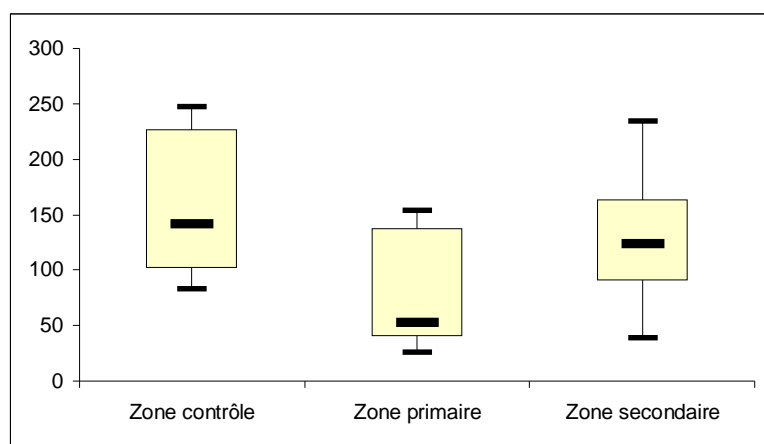


Figure 14 : Seuil de douleur mécanique déterminé sur 3 zones (exemple séance kétorolac)

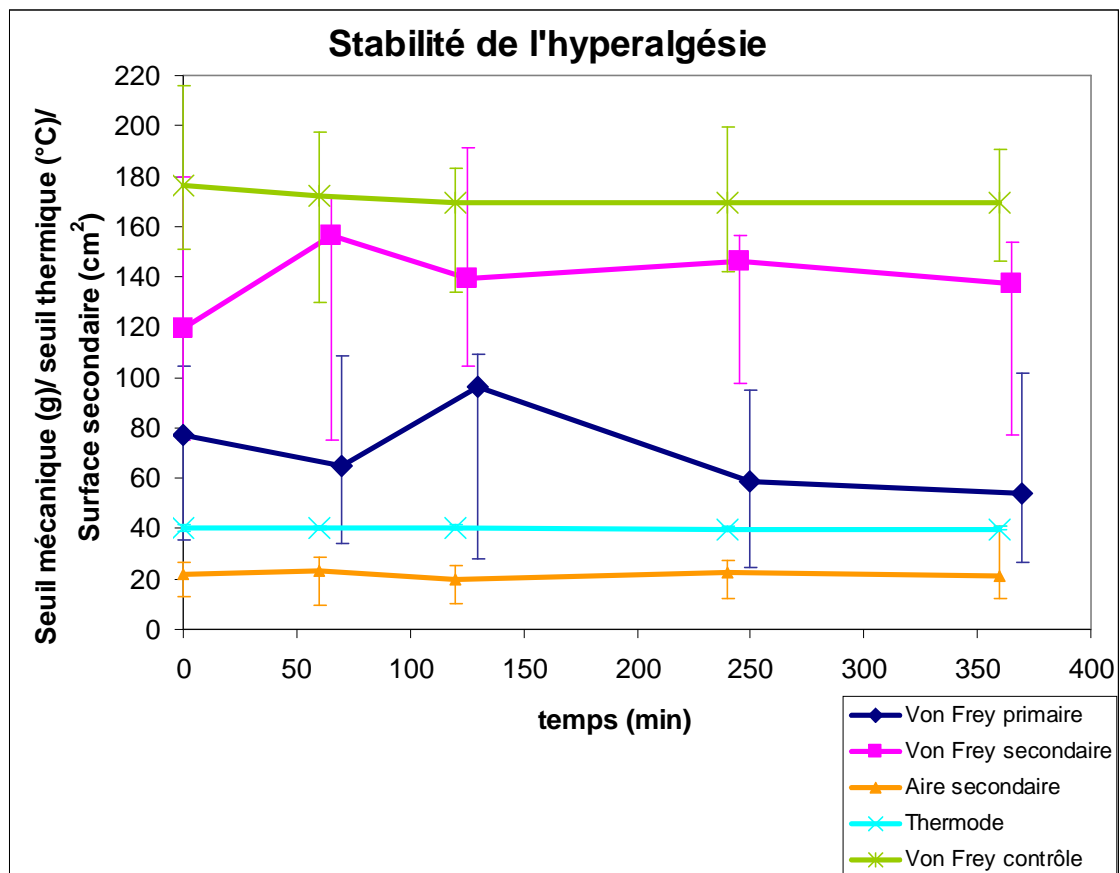


Figure 15 : Stabilité de l'hyperalgésie sous placebo (médiane \pm quartiles)

En analysant les résultats de façon individuelle, il a été observé le développement d'une hyperalgésie primaire chez tous les sujets et lors de chaque séance. En revanche, le développement d'une hyperalgésie secondaire n'a pas été systématique. Chez les volontaires n°2 et 3, l'absence d'une zone d'hyperalgésie secondaire (filament rigide de von Frey) a été remarquée à deux reprises sur quatre. Une variabilité intra-individuelle extrêmement faible a été notée pour le seuil thermique dans la zone primaire, avec un écart-type intra-individuel moyen de 1.0°C (CV=2.2%). L'écart-type inter-individuel, toutes séances confondues était de 1.54°C (CV=3.8%). La variabilité s'est avérée plus importante sur le seuil mécanique. Dans la zone primaire, l'écart-type intra- et inter-individuel était respectivement de 22.4 g (CV=32%) et de 38.4 g (CV=55%), et dans la zone secondaire de 29.6 g (CV=24%) et 53.8 g (45%). Une grande variabilité a également été observée sur les surfaces d'hyperalgésie secondaire, avec un écart-type intra- et inter-individuel de respectivement 6.7 cm² (CV=27%) et 14.3 cm² (CV=56%).

6.6.2 Effets des médicaments sur l'hyperalgésie

6.6.2.1 Zone contrôle

Aucun effet, ni des traitements, ni du placebo, n'a pu être mis en évidence sur le seuil mécanique dans la zone contrôle ($P=0.884$ dAUC, $P=0.884$ dEmax) (Figure 16).

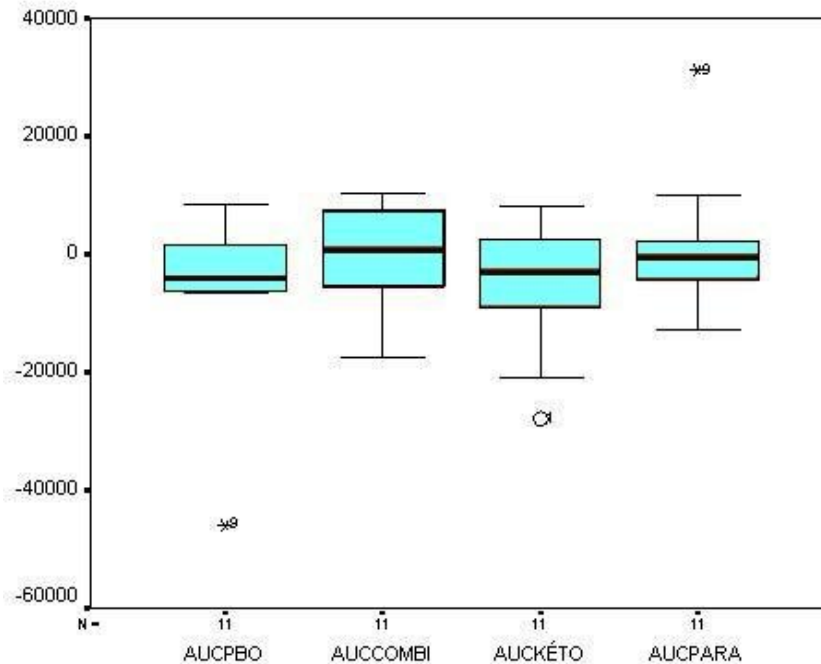


Figure 16 : Effet global des 4 traitements sur le seuil mécanique dans la zone contrôle (delta AUC) ; * et ○ : sujets atypiques

6.6.2.2 Hyperalgésie primaire

6.6.2.2.1 Seuil mécanique

L'ANOVA de Friedman a révélé une différence significative d'effet entre les 4 traitements sur le seuil mécanique dans la zone primaire ($P=0.002$ pour dAUC, et $P=0.037$ pour dEmax). Un test paramétrique (ANOVA) a conduit à un résultat similaire ($P=0.016$ pour le facteur traitement). Le test post-hoc de comparaisons multiples a mis en évidence une différence significative entre la combinaison et tous les autres traitements pour le dAUC ($P=0.002$ vs placebo, $P=0.032$ vs kétorolac, $P=0.024$ vs paracétamol) (Figure 17).

Pour le dE_{max}, la combinaison était supérieure au kétorolac (P=0.042) et au paracétamol (P=0.003), mais pas au placebo (P=0.102). En revanche, aucun effet du kétorolac seul n'a pu être mis en évidence.

L'étude cinétique de l'effet au cours du temps a révélé une augmentation significative du seuil par rapport au temps 0 par la combinaison à 2h et 6h après médication (Figure 18). L'augmentation médiane était de 38% après 2h et de 24% après 6h, alors qu'une tendance à la diminution du seuil a été observée avec les autres traitements (-16% à 2h avec le kétorolac, -12% à 2h avec le paracétamol, +5% à 2h avec le placebo).

Le détail des résultats figure dans l'annexe 3.

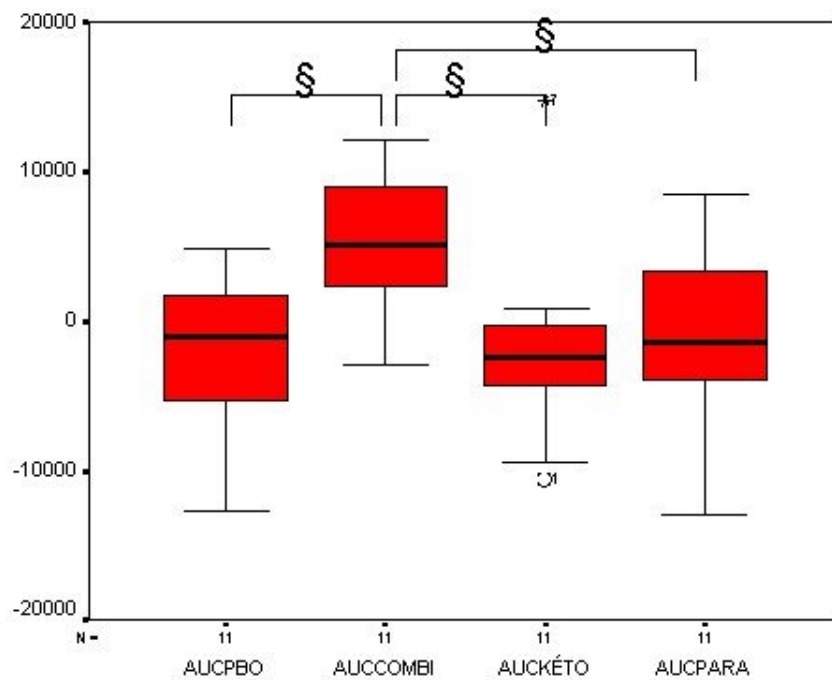


Figure 17 : Effet global des 4 traitements sur le seuil mécanique dans la zone primaire (delta AUC) ; § : P<0.04 ; * et o : sujets atypiques

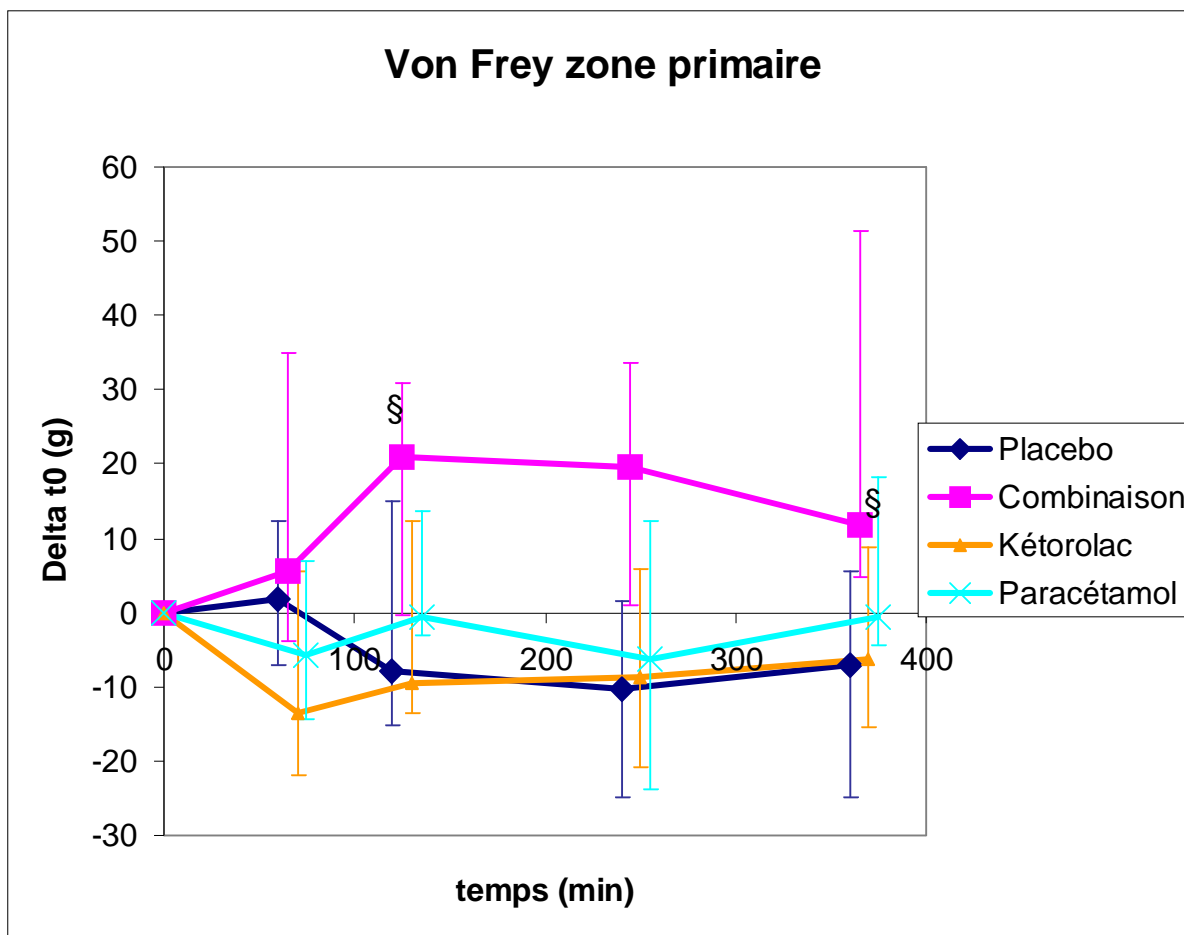


Figure 18 : Effet des 4 traitements sur le seuil mécanique, cinétique au cours du temps (médiane \pm quartiles) ; § : augmentation significative du seuil par rapport à t_0 ($P < 0.05$)

6.6.2.2.2 Seuil thermique

Comme pour le seuil mécanique, l'ANOVA de Friedman a révélé une différence significative d'effet entre les 4 traitements sur le seuil thermique ($P = 0.008$ pour dAUC, et $P = 0.05$ pour dEmax). Le test post-hoc de comparaisons multiples a mis en évidence une différence significative entre la combinaison et le placebo ($P = 0.042$ dAUC, $P = 0.02$ dEmax), la combinaison et le paracétamol ($P = 0.001$ dAUC, $P = 0.01$ dEmax) et entre le kétorolac et le paracétamol ($P = 0.014$ dAUC, $P = 0.041$ dEmax) (Figure 19). Cependant, aucune différence n'a pu être observée entre le kétorolac seul et le placebo.

Selon l'étude cinétique de l'effet au cours du temps, seule la combinaison a permis une augmentation significative du seuil par rapport au temps 0, ceci à tous les temps

évalués (Figure 20). L'amplitude de l'augmentation (valeurs médianes) à 1h et 2h, lorsque l'effet maximal était observé, était de respectivement 1.4 et 1.2°C pour la combinaison, et de 0.9 et de 0.4°C pour le kétorolac seul. Le seuil thermique est resté identique au temps 0 avec le placebo, tandis qu'il a légèrement baissé avec le paracétamol (-0.1°C à 1h, -0.6°C à 2h).

Le détail des résultats figure dans l'annexe 4.

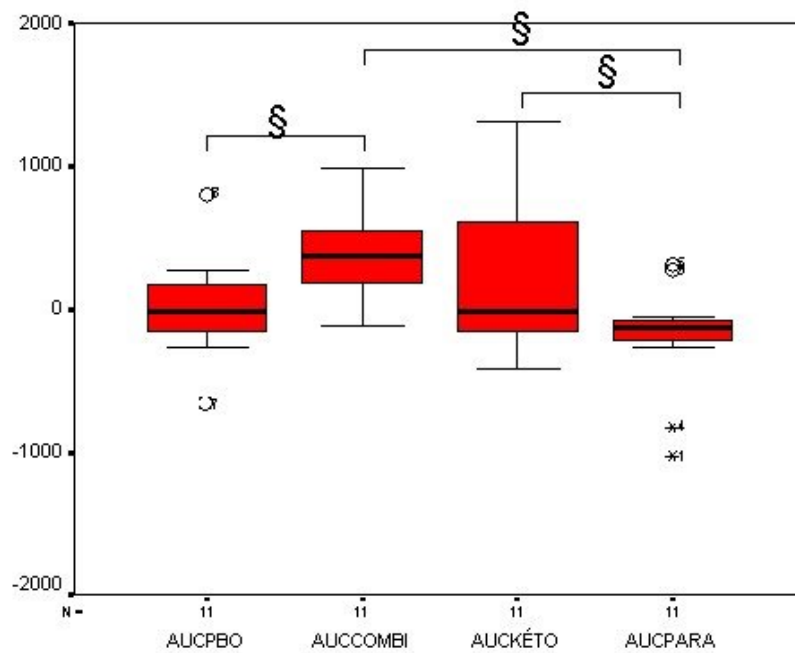


Figure 19 : Effet global des 4 traitements sur le seuil thermique dans la zone primaire (delta AUC) ; § : $P < 0.05$; * et o : sujets atypiques

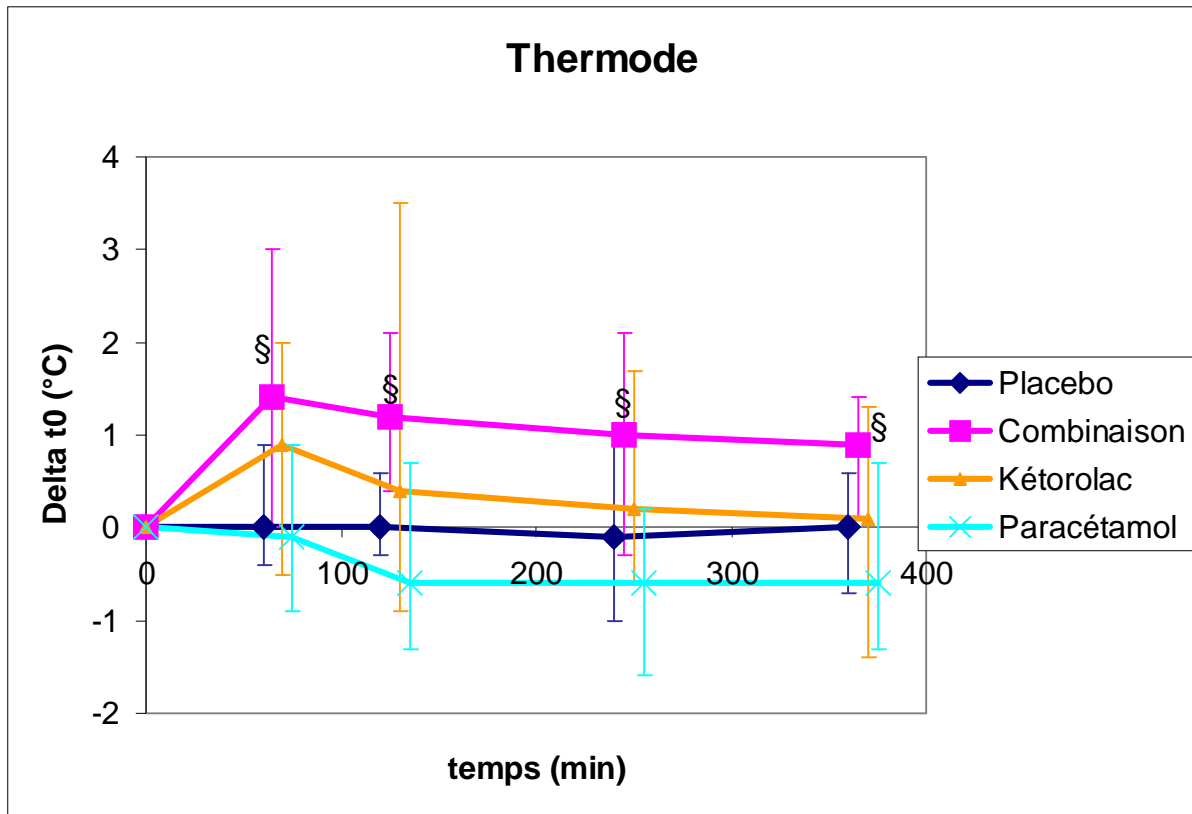


Figure 20 : Effet des 4 traitements sur le seuil thermique, cinétique au cours du temps (médiane \pm quartiles) ; § : augmentation significative du seuil par rapport à t0 ($P < 0.04$)

6.6.2.3 Hyperalgésie secondaire

6.6.2.3.1 Seuil mécanique

Aucune différence entre les 4 traitements n'a pu être mise en évidence sur le seuil mécanique dans la zone d'hyperalgésie secondaire ($P = 0.991$ dAUC, $P = 0.428$ dEmax) (Figure 21). Un test paramétrique (ANOVA) a conduit à un résultat similaire ($P = 0.895$ pour le facteur traitement).

Le détail des résultats figure dans l'annexe 5.

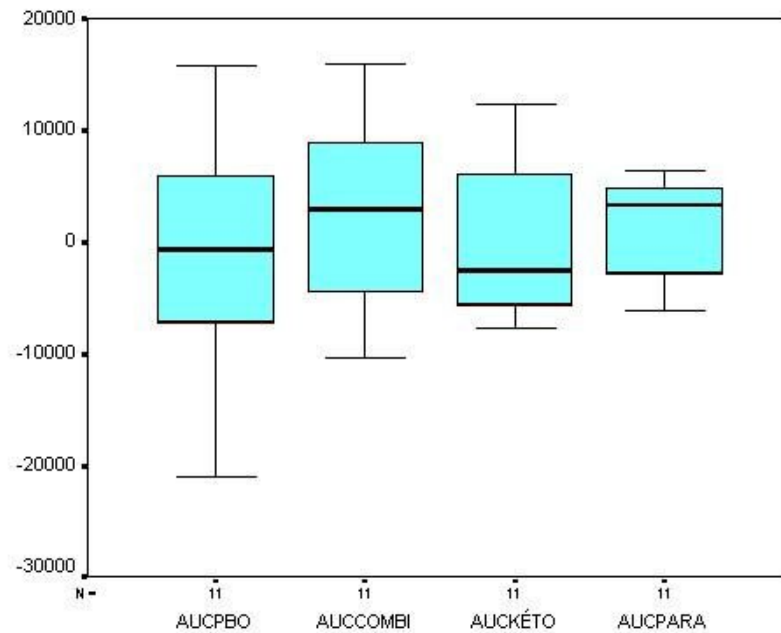


Figure 21 : Effet global des 4 traitements sur le seuil mécanique dans la zone secondaire (delta AUC)

6.6.2.3.2 Surface d'hyperalgésie secondaire

Aucune différence entre les 4 traitements n'a pu être mise en évidence sur la surface d'hyperalgésie secondaire ($P=0.234$ dAUC, $P=0.569$ dEmax) (Figure 22). Il est à noter que pour ce paramètre PD, des valeurs de dAUC et dEmax négatives traduisent une meilleure efficacité, l'effet attendu était une réduction de la surface d'hyperalgésie secondaire par rapport au temps 0.

Le détail des résultats figure dans l'annexe 6.

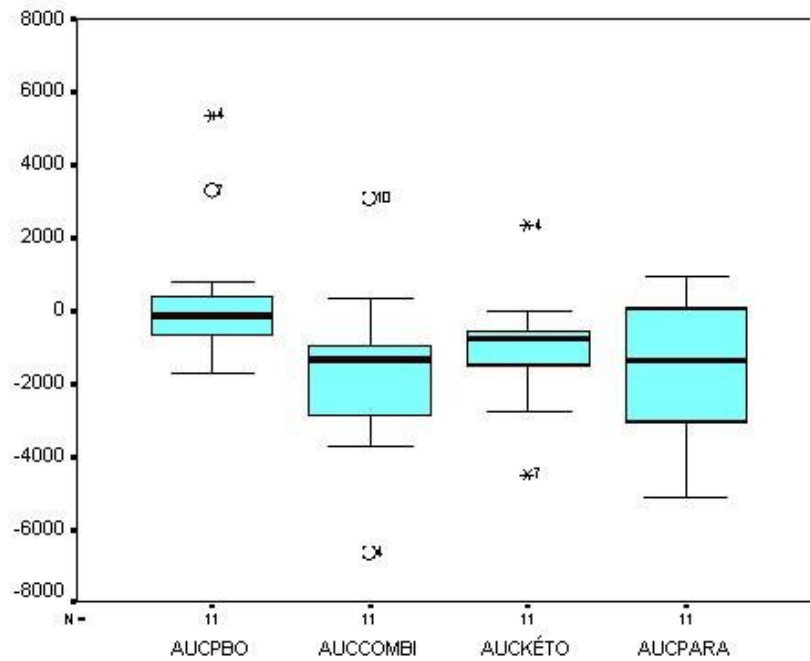


Figure 22 : Effet global des 4 traitements sur la surface d'hyperalgésie secondaire (delta AUC) ; * et o : sujets atypiques

6.7 Test de tolérance au froid

Malgré une tendance à la supériorité de la combinaison visualisable graphiquement (Figure 23), aucune différence entre les 4 traitements n'a été révélée par l'ANOVA de Friedman ($P=0.518$ dAUC, $P=0.234$ dEmax) pour la tolérance au froid, évaluée par le temps d'immersion dans l'eau. En revanche, l'analyse des intensités douloureuses a montré une efficacité de la combinaison 2h après médication (Figure 24). Au temps zéro, aucune différence d'intensité douloureuse n'a été observée entre les quatre groupes, que ce soit après 10, 15 ou 20 secondes d'immersion, ce qui est la condition sinéquanone pour la validité des analyses statistiques ultérieures. Une heure après médication, l'intensité douloureuse était également similaire entre les quatre groupes ($P=0.882$; $P=0.418$; $P=0.770$ après respectivement 10, 15 et 20 secondes d'immersion). 2h après médication, après 10 secondes d'immersion, la combinaison a permis une réduction significative de l'intensité douloureuse par rapport au placebo (-5 sur une échelle de 0 à 100, $P=0.004$) et par rapport au kétorolac seul (-20 sur une échelle de 0 à 100, $P=0.020$) (valeurs médianes). De plus, le paracétamol s'est montré plus efficace que le kétorolac (réduction de l'intensité

douloureuse de 5 sur une échelle de 0 à 100, $P=0.049$). Après 15 secondes d'immersion, la combinaison et le kétorolac seul ont tous deux permis une réduction significative de la douleur par rapport au placebo, de 20 pour la combinaison ($P=0.047$), et de 17.5 pour le kétorolac ($P=0.031$).

Le détail des résultats figure dans l'annexe 7.

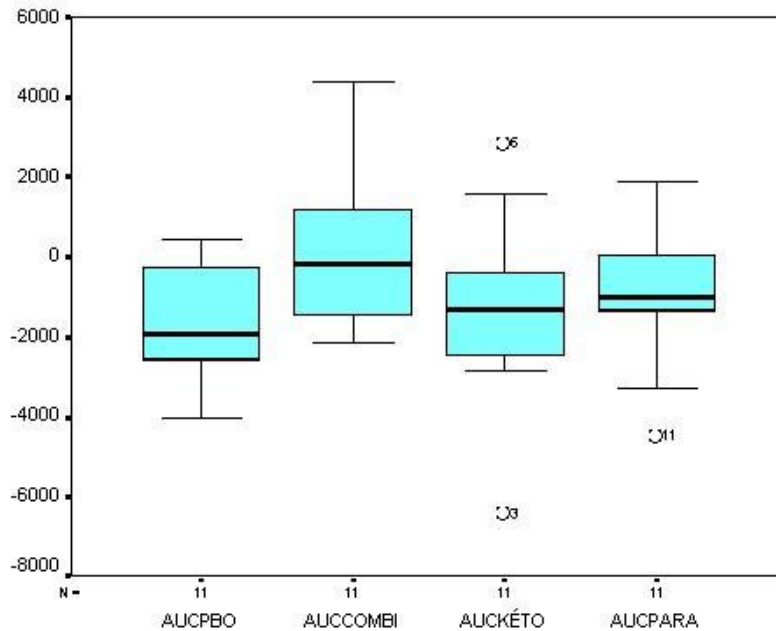


Figure 23 : Effet global des 4 traitements sur la tolérance au froid (test du « cold pressor ») (delta AUC) ; ○ : sujets atypiques

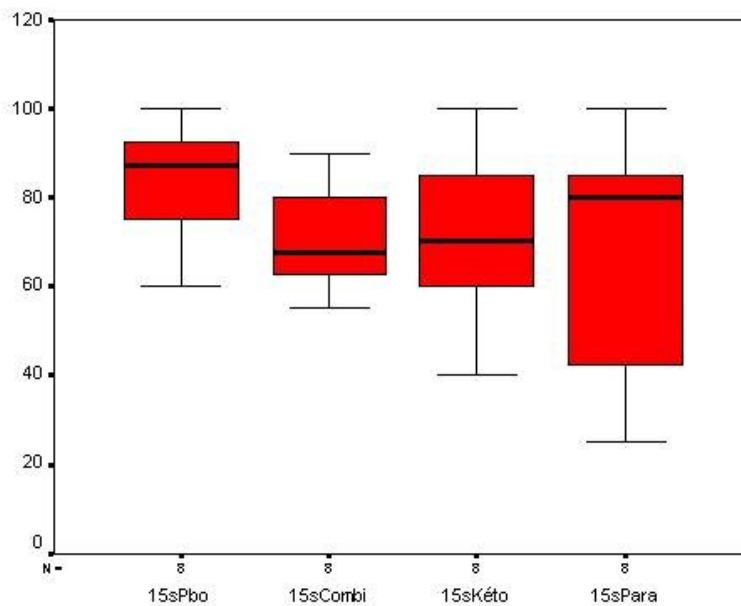


Figure 24 : Effet des 4 traitements sur l'intensité douloureuse (EVA de 0 à 100), test de tolérance au froid, à t=2h, après 15 secondes d'immersion

6.8 Réflexe nociceptif de flexion

Aucune différence n'a été observée entre les 4 traitements, ceci sur tous les seuils (objectif (NFR), AUC, subjectif, sensitif, affectif), ainsi que sur le wind up, au niveau de l'effet global (dAUC) et du pic pharmacodynamique (dEmax). Même le paracétamol n'exerce aucun effet. La Figure 25 illustre l'effet des traitements sur le seuil objectif. La Figure 26 illustre la stabilité de ce seuil au cours du temps, quelque soit le traitement. Il est à noter que pour le wind up, des valeurs de dAUC et dEmax négatives traduisent une meilleure efficacité, l'effet attendu était une diminution de l'effet de sommation par rapport au temps 0.

Le détail des résultats figure dans l'annexe 8.

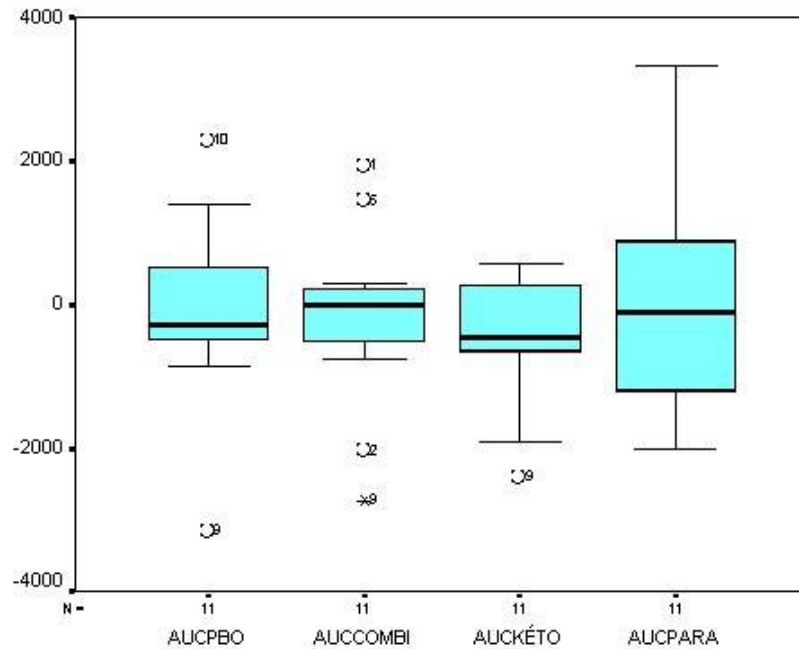


Figure 25 : Effet global des 4 traitements sur le réflexe nociceptif de flexion, seuil objectif (delta AUC) ; * et o : sujets atypiques

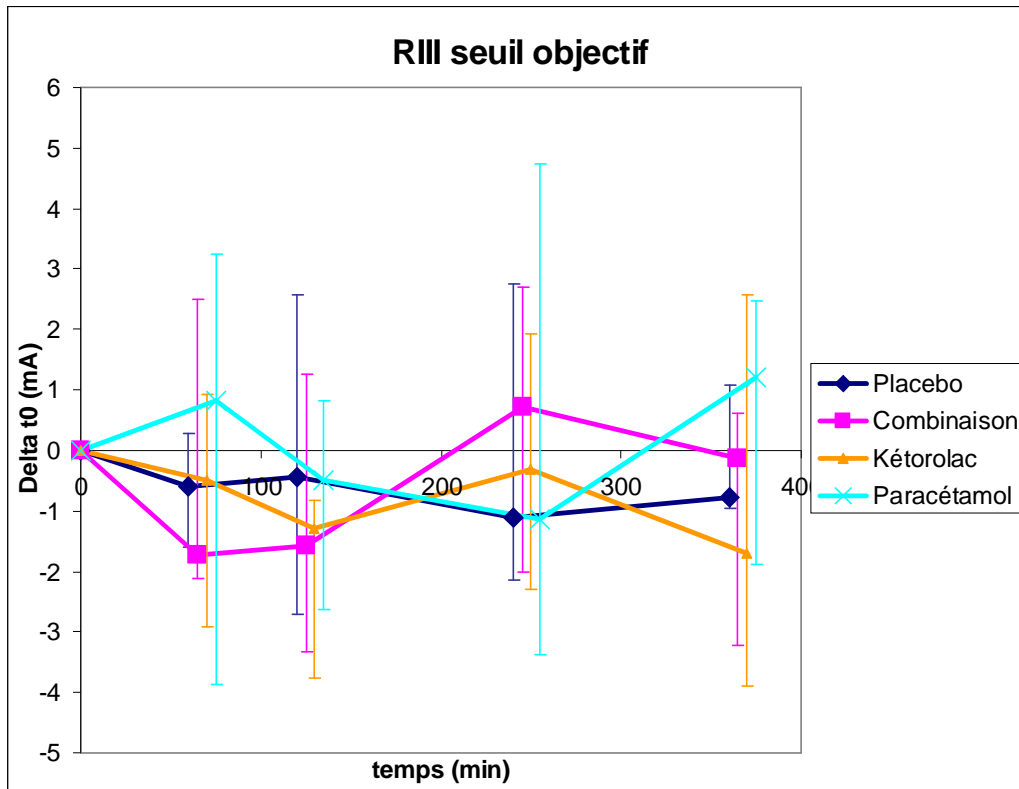


Figure 26 : Effet des 4 traitements sur le réflexe nociceptif de flexion, cinétique au cours du temps (médiane \pm quartiles)

7 Discussion

7.1 Modèle UVB

Dans cette étude, nous avons testé l'effet anti-hyperalgésique du kétorolac et du paracétamol et de leur combinaison sur des modèles de douleurs expérimentales. Les études testant les AINS chez le volontaire sain nécessitent une composante inflammatoire pour la mise en évidence d'un effet analgésique, et en l'absence d'inflammation, les AINS se sont révélés inefficaces dans la plupart des modèles humains de douleur expérimentale (Kilo 1995, Sycha 2003). Nous avons employé un modèle d'inflammation périphérique chez l'homme basé sur l'induction d'une hyperalgésie par des rayons UVB.

L'exposition d'une surface de 7.5 cm² de peau a permis le développement d'une hyperalgésie primaire à des stimuli thermiques et mécaniques qui s'est systématiquement manifestée chez tous les individus au temps 0 de chacune des quatre séances (soit 20h après l'induction de la lésion aux UVB). Lors de la séance placebo, les hyperalgésies primaires et secondaires se sont toutes caractérisées par une remarquable stabilité tout au long de la journée, entre 20 et 28 heures après l'exposition aux rayons UV, ce qui conforte la validité et l'intérêt du modèle pour des études pharmacodynamiques se déroulant sur plusieurs heures. La stabilité du modèle UVB entre 20 et 30 heures après exposition avait déjà été démontrée par une récente étude (Gustorff 2004).

D'autre part, aucun volontaire n'a rapporté de douleur spontanée consécutive pendant l'exposition aux rayons UVB. Ceci est primordial d'une part pour des raisons éthiques et d'autre part parce que cela évite toute interférence tonique avec les tests phasiques de douleur expérimentale. De plus, aucune lésion séquelle dermatologique n'a été observée. L'innocuité du modèle était attendue compte tenu des observations de précédentes études (Bickel 1998, Sycha 2003, Gustorff 2004, Sycha 2005).

L'hyperalgésie primaire de façon générale est expliquée par une sensibilisation des terminaisons nociceptrices périphériques, tandis que l'hyperalgésie secondaire

impliquerait la participation d'un mécanisme central de sensibilisation, mais un mécanisme périphérique n'est pas exclu (Jensen 1994).

Le développement d'une zone d'hyperalgésie secondaire mécanique d'environ 20 cm² en moyenne, évaluée à l'aide d'un filament rigide de von Frey, a également été observé dans la grande majorité des cas. Chez deux volontaires toutefois, l'absence d'une telle zone a été remarquée à deux reprises sur quatre.

L'implication d'un mécanisme central représente un fait important pour la réalisation d'études pharmacologiques investiguant l'effet anti-hyperalgésique central d'un médicament.

Le kétorolac est un anti-inflammatoire dont le site d'action présumé se situe en périphérie. Ce composé est en effet très peu lipophile, avec un coefficient de distribution de -0.05 à pH 6.6 (Moffat 1986). Sa forte liaison aux protéines plasmatiques (>99%, Gillis 1997) entrave également sa diffusion dans le système nerveux central. De plus, une étude pharmacocinétique a montré une pénétration minimale de ce composé dans le liquide céphalorachidien après administration intramusculaire d'une dose de 90 mg (Rice 1993). Les concentrations de kétorolac dans le LCR étaient environ 10 fois inférieures aux concentrations plasmatiques libres.

Le paracétamol quant à lui est un analgésique d'action centrale principalement. Il est fortement lipophile, avec un coefficient de distribution n-octanol/tampon phosphate de 6.2 à pH physiologique (Bannwarth 1992), et il est faiblement lié aux protéines plasmatiques (Clissold 1986). De plus, il a été démontré que les concentrations dans le LCR dépassaient les concentrations plasmatiques entre 4 et 12 heures après administration intraveineuse de propacétamol (prodrogue du paracétamol). Compte tenu des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des deux composés testés, un effet du kétorolac et du paracétamol était attendu respectivement dans la zone primaire et secondaire du modèle, avec un effet dans les 2 zones lorsque ces deux analgésiques étaient associés.

L'allodynie thermique au chaud semble être due à un abaissement du seuil d'activation des fibres polymodales C (Jensen 1994). Les observations de l'expérimentation montrent que la combinaison a permis une analgésie se traduisant par une élévation significative du seuil thermique par rapport au temps 0, et ceci jusqu'à 6 heures après la prise de la médication. La combinaison a exercé un effet supérieur au paracétamol et au placebo mais ne s'est pas distinguée

significativement du kétorolac seul. Le kétorolac s'est montré quant à lui supérieur au paracétamol mais pas au placebo. Nos résultats sur le seuil thermique dans la zone primaire concordent avec ceux de précédentes études effectuées sur le même modèle. Deux études ont rapporté l'efficacité de l'ibuprofène sur ce modèle, à des doses uniques de 600 mg (Bickel 1998) et 800 mg (Sycha 2003), et une étude a mis en évidence l'efficacité du rofécoxibe à 3 dosages, 50, 250 et 500 mg (Sycha 2005). Un effet dose-dépendant n'a cependant pas été observé, traduisant vraisemblablement un effet plafond à 50 mg de rofécoxibe.

Nous avons par ailleurs observé une augmentation marquée du seuil mécanique dans la zone primaire avec la combinaison de paracétamol et de kétorolac, traduisant une synergie entre les deux agents. Le seuil mécanique a augmenté de façon franche sous combinaison par rapport aux valeurs de base. De plus, en évaluant l'effet pharmacodynamique global par l'aire sous la courbe effet en fonction du temps, nous avons mis en évidence une nette supériorité de la combinaison par rapport à chaque molécule seule et au placebo.

Le kétorolac n'a pas exercé d'effet analgésique identifiable sur le plan statistique. Ceci pourrait être dû en partie à une puissance de l'étude insuffisante. Notre étude n'a en effet qu'une puissance effective de 44% pour la mise en évidence d'une différence de 20% (environ 15 g) entre deux traitements, sachant que l'écart-type intra-individuel que l'on a observé est de 22 g. Une récente étude, avec un effectif deux fois plus important (24 sujets), a rapporté l'efficacité de 400 mg d'ibuprofène sur le seuil mécanique dans la zone d'hyperalgésie primaire, également mesuré avec un appareil de von Frey électronique, mais sur un modèle de gelure induite par une barre en cuivre (Chassaing 2006). En revanche, le fait que le paracétamol, associé au kétorolac, produise un effet anti-hyperalgésique marqué sur la zone d'hyperalgésie primaire suggère que le paracétamol exerce également une action périphérique. Une récente étude chez l'homme a d'ailleurs montré une réduction significative des quantités de prostaglandines E_2 (PGE_2) sur le site de l'inflammation par le paracétamol (Lee 2006). Cette étude a utilisé comme modèle de douleur inflammatoire l'extraction des dents de sagesse, qui permet d'évaluer le mécanisme d'action périphérique d'un médicament in vivo. Le paracétamol, ainsi que le rofécoxibe ont réduit les quantités de PGE_2 , marqueur de l'activité des COX-1 et -2, mais ces deux composés n'ont pas eu d'effet sur les quantités de thromboxane B_2 , marqueur de l'activité de la COX-1. Seul le kétorolac, inhibiteur non sélectif des

COX a réduit les quantités de thromboxane B₂. Ces résultats suggèrent que le paracétamol inhibe l'isoforme 2 de l'enzyme in vivo, et que son effet analgésique est attribuable en partie à une action sur la libération périphérique des prostaglandines. L'enzyme, communément appelée cyclooxygénase, se prénomme en réalité prostaglandine H₂ synthase, et possède deux sites actifs, le site cyclooxygénase (COX) et le site peroxydase (POX) (Remy 2006, Aronoff 2006). Les AINS inhibent l'enzyme en formant une liaison non covalente avec le site actif COX, excepté l'aspirine qui se lie de façon covalente. Le paracétamol agit différemment, comme co-substrat réducteur du site POX, faisant ainsi passer l'enzyme d'un état oxydé actif à un état de repos. L'effet du paracétamol dépend de la concentration en peroxyde. En effet, les peroxydes oxydent l'enzyme en sa forme active et s'opposent donc à l'action de médicaments qui réduisent la forme oxydée en forme réduite inactive.

Outre le fait que le paracétamol puisse exercer une action périphérique, l'effet observé dans la zone d'hyperalgésie primaire pourrait aussi en partie s'expliquer par un mécanisme d'action central. En effet, dans une étude utilisant un modèle de gelures provoquées, un effet central du diclofénac a été mis en évidence dans la zone d'hyperalgésie primaire (Burian 2003). Dans cette étude, le seuil de douleur mécanique a été évalué dans la zone primaire à l'aide de filaments traditionnels de von Frey. Des formulations topique et orale de diclofénac ont été comparées. Toutes deux se sont montrées supérieures au placebo, et la forme orale a été plus efficace que la forme topique. Les concentrations tissulaires de médicament, donc au site d'inflammation, mesurées par microdialyse, ne différaient pas après les deux voies d'administration. Il a été supposé que l'effet antinociceptif du diclofénac oral impliquait une composante d'action centrale. Il est donc possible que les modèles d'hyperalgésie, qu'elle soit induite par UVB ou par gelure, ne permettent pas une distinction complète entre des effets hyperalgésiques périphériques et centraux.

Finalement, on ne peut à l'heure actuelle formellement exclure l'hypothèse d'une interaction pharmacocinétique entre le kétorolac et le paracétamol pour expliquer l'effet synergique observé dans la zone primaire. Le kétorolac est principalement glucurono-conjugué ; 75% d'une dose orale sont ainsi retrouvés dans l'urine (Gillis 1997). Les voies principales de métabolisation du paracétamol sont la glucurono- et la sulfo-conjugaison. Une interaction serait en théorie possible soit par compétition au niveau de la glucurono-conjugaison, soit par inhibition de la conjugaison du

kétorolac par le paracétamol. La glucuronidation est catalysée par une superfamille d'enzymes appelées les UDP-glucuronosyltransférases (UGTs) (Kuehl 2005). De multiples gènes différents ont été identifiés et il existe deux familles, les UGT1A et UGT2B selon la séquence. Ces enzymes sont sujettes à un polymorphisme génétique, et peuvent également être inhibées. De nombreux AINS subissent une glucuronidation au niveau de leur groupe carboxyl. Récemment, l'implication des UGTs 1A1, 1A3, 1A9, 2B4 ET 2B7 comme catalyseurs importants de la glucuronidation de plusieurs AINS (sulindac, indométhacine, ibuprofène, flurbiprofène, kétoprofène, diclofénac, naproxène) a été rapportée. A notre connaissance, l'enzyme responsable de la glucuronidation du kétorolac n'a pas été identifiée. Le potentiel inhibiteur du paracétamol sur l'UGT 1A1 a récemment été démontré dans une étude in vitro sur des microsomes hépatiques humains (Mano 2005). Seuls les dosages plasmatiques ultérieurs pourront nous apporter des éléments de réponse quant à une éventuelle interaction cinétique.

Dans notre étude au niveau de la zone d'hyperalgésie secondaire, la combinaison et le paracétamol ont exercé une tendance analgésique par rapport au kétorolac et au placebo, que ce soit sur le seuil mécanique ou la surface d'hyperalgésie secondaire, mais cet effet ne s'est pas révélé être significatif. Pour le seuil mécanique, à nouveau un manque de puissance peut expliquer notre observation (60% de puissance pour observer 20% de différence). En revanche, la puissance aurait dû être suffisante (84%) pour observer un effet sur la surface d'hyperalgésie secondaire (30% de différence). Il faut noter que deux sujets n'ont pas développé de surface d'hyperalgésie secondaire, ceci à deux reprises chacun, et que l'inclusion de leurs données dans l'analyse statistique a pu « diluer » l'effet escompté. De plus, les surfaces moyennes au temps zéro, bien que statistiquement similaires ($P=0.07$!), étaient plus grandes dans les séances « combinaison » (28.9 cm²) et « paracétamol » (27.6 cm²) que dans les séances « kétorolac » (23.8 cm²) et « placebo » (21.3 cm²). Finalement, nous n'avons pas observé d'effet central du paracétamol via le réflexe nociceptif de flexion. Par conséquent, il est plausible qu'aucun effet central sur l'hyperalgésie secondaire ne se soit non plus manifesté.

En résumé, le modèle d'inflammation lié à une exposition aux UVB est reproductible fiable et nous a permis de montrer une efficacité supérieure de la combinaison d'un

AINS et du paracétamol par rapport aux molécules administrées seules sur la zone d'hyperalgésie primaire. Ces résultats confirment une synergie dont le mécanisme n'est à cette heure pas élucidé.

7.2 Cold pressor test

Nous avons également utilisé un test de tolérance au froid pour mettre en évidence un effet synergique résultant de l'association entre le paracétamol et le kétorolac sur des douleurs intenses liées principalement à la stimulation des fibres C. La douleur au froid semble être médiée par des nocicepteurs des veines cutanées via l'activation des fibres A δ et C (Curatolo 2000). Ce test consiste à immerger la main dans de l'eau à 0-2°C pendant 1 ou 2 minutes tout en notant l'intensité douloureuse, ou aussi longtemps que le sujet tolère la douleur. Au pic pharmacodynamique (2h post-médication), la combinaison s'est révélée supérieure au placebo et au kétorolac seul ($t=10$ sec). Le kétorolac a également exercé un effet significatif ($t=15$). Par rapport au placebo, la combinaison a permis une réduction médiane de 20% de l'intensité douloureuse, et le kétorolac de 17.5%. Une autre étude n'avait pas observé d'effet significatif du kétorolac sur ce modèle, mais la tolérance au froid n'avait été évaluée que par la durée d'immersion (Compton 2003). Nous n'avons quant à nous pas observé de différence entre les traitements dans la durée d'immersion.

Nos résultats sur ce modèle de douleur confortent nos précédentes observations sur le modèle UVB, à savoir que l'association kétorolac + paracétamol présente un bénéfice antalgique identifiable contrairement aux molécules prises isolément. Cependant d'un point de vue statistique, la combinaison n'est pas plus efficace que chaque molécule seule sur la réduction de l'intensité douloureuse, mais elle est supérieure au placebo alors que le paracétamol ne l'est pas. En revanche, le kétorolac a une efficacité quasi comparable à la combinaison. Comme déjà observé dans l'analgésie postopératoire (Romsing 2002), le bénéfice d'une combinaison AINS + paracétamol est moins net lorsque celle-ci est comparée à un AINS seul.

7.3 Réflexe nociceptif de flexion

Nous avons investigué le site d'action du kétorolac et du paracétamol à l'aide du réflexe nociceptif de flexion. Ce modèle permet en effet la mise en évidence d'une action centrale (spinale) d'un analgésique, car la stimulation du nerf sural court-circuite les nocicepteurs périphériques cutanés et active directement les fibres afférentes conduisant les messages nociceptifs dans la moelle épinière (Willer 1987). Nous avons observé une stabilité remarquable des valeurs quel que soit le bras considéré et n'avons pas observé d'effet des médicaments analgésiques utilisés, qu'ils soient administrés seuls ou en combinaison. Cela conforte l'effet purement périphérique du kétorolac. En revanche, en ce qui concerne le paracétamol, nos résultats contrastent avec ceux de précédentes études réalisées avec un effectif similaire sur le même modèle expérimental (Piletta 1991, Piguet 1998, Luthy 1992) et chez l'animal. En effet, ces études chez l'homme ont mis en évidence une augmentation maximale moyenne de 24% (Piletta 1991) et de 28% (Piguet 1998) sous 2 grammes de propacétamol, correspondant à 1 gramme de paracétamol. L'une des hypothèses de l'absence d'effet dans notre étude pourrait être la conséquence d'une divergence de pénétration du SNC par le propacétamol par rapport au paracétamol. Sous forme moléculaire (non ionisée), le propacétamol est plus lipophile que le paracétamol, leur log P n-octanol/eau étant respectivement de 1.4 (valeur obtenue par calcul) et 0.46 (valeur expérimentale) (ChemIDplus). Il serait cependant plus intéressant d'avoir leur coefficient de distribution à pH physiologique. Cette valeur n'est malheureusement disponible que pour le paracétamol ($\log D_{7.4} = 6.2$, Bannwarth 1992).

L'évolution des concentrations de paracétamol dans le liquide céphalorachidien (LCR) pourrait refléter son effet analgésique (Piletta 1991, Bannwarth 1992). Dans une première étude cinétique chez l'adulte après administration intraveineuse de propacétamol, le paracétamol atteint le SNC, avec des quantités significatives de paracétamol (0.8-2 $\mu\text{g/ml}$) détectées dans le 1^{er} prélèvement de LCR effectué 20 minutes après injection, mais les concentrations maximales n'ont été atteintes qu'après 2 à 4h (Bannwarth 1992). La demi-vie d'équilibration entre la plasma et le LCR a été calculée à 2.1 heures. Deux études existent chez l'enfant, après administration de paracétamol par sonde nasogastrique (Anderson 1998) et par voie rectale (van der Marel 2003). La première a montré une demi-vie d'équilibration plus

courte, de 0.72h, qui pourrait être compatible avec une rupture de la barrière hémato-encéphalique chez certains de ces enfants, la plupart étant atteints de lésions neurotraumatiques. La seconde a montré une demi-vie d'équilibration comparable à celle de Bannwarth et al, de 1.93h. L'étude la plus récente effectuée chez l'adulte après administration intraveineuse de 500 mg, 1000 mg, 1500 mg et 2000 mg de paracétamol a montré une corrélation entre la dose et les concentrations sériques et les concentrations retrouvées dans le LCR 1h après administration (Jensen 2004). Malheureusement, peu d'informations sont disponibles concernant cette étude, notamment concernant la forme galénique injectable utilisée (Pro-Dafalgan® ou Perfalgan®).

Le propacétamol (Pro-Dafalgan®), pro-drogue du paracétamol, est un « artifice » galénique qui a permis de résoudre le problème de l'insolubilité du paracétamol dans l'eau, s'opposant à l'utilisation directe de cet agent par voie parentérale (Viel 1999). Il s'agit d'un diéthylglycidyl-ester de paracétamol, dénué d'activité analgésique, qui est facilement solubilisé (Depre 1992). Après administration parentérale, cet ester est hydrolysé par des estérases plasmatiques non spécifiques en paracétamol : 1 g de propacétamol génère 500 mg de paracétamol. Ce processus a lieu dans les 7 minutes suivant l'injection intraveineuse (Bannwarth 1992). Par rapport à une administration orale (500 mg), l'injection intraveineuse d'une dose équivalente de propacétamol (1 g) permet d'atteindre des concentrations maximales deux fois plus importantes (Depre 1992). Les concentrations demeurent ensuite plus élevées durant les 60 minutes qui suivent l'administration (mesures à 15, 20, 30 et 45 minutes). A partir d'une à deux heures après administration, les concentrations deviennent pratiquement identiques. La biodisponibilité relative du paracétamol oral est d'environ 82%. Depuis deux à trois ans, une formulation injectable prête à l'emploi de paracétamol est disponible, le Perfalgan®, contenant de nombreux excipients et conditionnée sous gaz protecteurs afin d'en améliorer la conservation (Laboratoires Upsamedica). Une étude cinétique a montré la bioéquivalence du Pro-Dafalgan® et du Perfalgan® (Flouvat 2004), avec toutefois une meilleure tolérance locale du Perfalgan®. Les intervalles de confiance à 90% du rapport Perfalgan® 1 g / Pro-Dafalgan® 2 g pour la concentration maximale et l'AUC étaient dans les intervalles acceptables de bioéquivalence. Du point de vue efficacité, des études dans le domaine postopératoire ont démontré l'équivalence

thérapeutique des deux formes de paracétamol injectable, après extraction des dents de sagesse (Moller 2005) et en chirurgie orthopédique (Sinatra 2005), avec toujours une meilleure tolérance locale du Perfalgan®.

Nous n'avons pas connaissance d'une autre étude investiguant l'effet du Perfalgan® sur le réflexe nociceptif de flexion. En revanche, un autre modèle de douleur expérimental a été utilisé pour évaluer l'effet central du Perfalgan® (Koppert 2004). Ce modèle était basé sur l'induction d'une hyperalgésie secondaire mécanique par une stimulation électrique transdermique court-circuitant les terminaisons nerveuses afférentes (Koppert 2004). Dans cette étude sur 14 volontaires sains, le paracétamol (1 g IV) et le parécoxibe (40 mg IV) ont eu pour effet de réduire les surfaces d'hyperalgésie et d'allodynie.

En conclusion, l'absence d'effet du kétorolac sur le réflexe nociceptif de flexion suggère un mécanisme d'action périphérique de cette molécule.

Nous n'avons à l'heure actuelle pas d'explication nous permettant de clarifier l'absence d'effet analgésique central du paracétamol sur le modèle que nous avons utilisé et les analyses pharmacocinétiques fourniront peut-être des éléments de réponse qui permettront de clarifier certaines des hypothèses discutées.

8 Conclusion de la première partie du travail et perspectives

Compte tenu de sa complexité et de la multitude des mécanismes sous-jacents, la douleur nécessite parfois d'être traitée par plusieurs approches, y compris plusieurs classes pharmacologiques. L'analgésie multimodale implique l'association de différentes classes d'analgésiques dans le but d'améliorer l'efficacité et/ou de réduire les effets indésirables. Il est fréquent de rencontrer en clinique des combinaisons opioïde + antalgique faible ou paracétamol + anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). La base de l'association entre le paracétamol et un AINS est une cible d'action différente. Bien que certains AINS exercent une action centrale, cette classe de médicament agit principalement en périphérie par une inhibition de la biosynthèse des prostaglandines. Le paracétamol est un analgésique qui agit principalement au niveau du système nerveux central, mais le mécanisme exact n'a pas été complètement élucidé. Une inhibition sélective de la COX-2 et une interaction avec le système sérotoninergique ont notamment été évoquées. Le rationnel de la combinaison de ces deux types d'agents a fait l'objet de plusieurs études expérimentales chez l'animal et chez l'humain. Les études sur l'animal, chez des volontaires sains et des patients arthrosiques ont suggéré un bénéfice à associer ces deux types de médicaments, mais les résultats d'études dans le domaine postopératoire font encore l'objet de controverses. Ainsi, la généralisation de cette association ne peut à ce jour pas être recommandée. De plus, le mécanisme de leur interaction n'a pas été élucidé.

C'est pourquoi nous avons effectué une étude clinique ayant une approche mécanistique de l'interaction entre le paracétamol et un AINS. Afin de pouvoir distinguer l'action centrale du paracétamol et l'action périphérique de l'AINS, nous avons d'une part choisi un AINS d'action purement périphérique, le kétorolac, en nous basant sur ses caractéristiques physico-chimiques et les données pharmacocinétiques dans le LCR, et d'autre part, nous avons utilisé un modèle de douleur expérimentale de type inflammatoire qui permet la distinction entre contribution centrale et périphérique. Ce modèle était basé sur l'induction d'une

hyperalgésie primaire et secondaire par une exposition de la peau de l'avant-bras à des rayons UVB, un effet sur l'hyperalgésie primaire permettant de mettre en évidence un mécanisme d'action périphérique, et un effet sur l'hyperalgésie secondaire permettant de mettre en évidence un mécanisme d'action centrale, compte tenu des mécanismes de sensibilisation impliqués. Notre étude, de type randomisée contrôlée, croisée, a inclus 11 volontaires sains, de genre masculin. Dans la zone d'hyperalgésie primaire, la combinaison et le kétorolac seul ont exercé un effet anti-hyperalgésique significatif sur le seuil de nociception au chaud. Sur le seuil de douleur mécanique, la combinaison a montré une efficacité remarquable par rapport aux autres bras. Le kétorolac seul n'a pas montré d'effet anti-hyperalgésique, peut-être en raison d'une puissance insuffisante. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer l'effet du paracétamol dans la zone primaire lorsqu'il est associé au kétorolac, alors que son mécanisme d'action est supposé central. Premièrement, l'effet analgésique du paracétamol pourrait être attribuable, du moins en partie, à une action périphérique sur la biosynthèse des prostaglandines. D'autre part, la contribution d'un mécanisme central dans l'hyperalgésie primaire n'est pas exclue. Finalement, une interaction pharmacocinétique entre le kétorolac et le paracétamol est envisageable, et les dosages plasmatiques qui seront effectués ultérieurement pourront apporter des éléments de réponse. Dans la zone d'hyperalgésie secondaire, une tendance anti-hyperalgésique de la combinaison et du paracétamol a été observée, mais l'effet ne s'est pas révélé significatif d'un point de vue statistique, ce qui peut être dû également à une puissance insuffisante de l'étude pour révéler un effet. Il faut également relever que le paracétamol n'a pas exercé d'effet sur le réflexe nociceptif de flexion, modèle qui reflète un effet pharmacologique central, et qu'il n'est donc pas surprenant de ne pas avoir observé d'effet sur l'hyperalgésie secondaire non plus.

Le test de tolérance au froid a conforté nos résultats sur le modèle inflammatoire. La combinaison a permis une réduction de 20% de l'intensité douloureuse cotée après 15 secondes d'immersion, par rapport au placebo. Le kétorolac a exercé un effet quasi identique.

Finalement, le site d'action périphérique du kétorolac a été confirmé par son absence d'effet sur le réflexe nociceptif de flexion. Toutefois, ce modèle ne s'est étonnamment pas montré sensible au paracétamol, ce qui contraste avec les

résultats de précédentes études. L'une des hypothèses est une divergence de pénétration du SNC par le propacétamol par rapport au paracétamol, car les deux précédentes études avaient utilisé du propacétamol, seule forme injectable disponible à l'époque, alors que nous avons utilisé du paracétamol. Les analyses pharmacocinétiques fourniront peut-être des pistes pour des éléments de réponse.

La première phase de notre étude a donc permis de montrer que l'association de paracétamol et d'un AINS périphérique, le kétorolac, résultait en un effet additif à la fois sur un modèle d'hyperalgésie induite et sur la tolérance au froid. Nous poursuivrons le travail tout d'abord en effectuant le dosage des deux médicaments dans les échantillons de plasma congelés. Nous tenterons ensuite d'effectuer une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) afin d'élucider les mécanismes d'interaction entre le paracétamol et le kétorolac. Si les données s'y prêtent, nous réaliserons une analyse de type isobologique afin de caractériser la nature de l'interaction, c'est-à-dire si celle-ci est additive ou synergique. Pour cela, les concentrations plasmatiques seront utilisées à la place des doses.

9 Bibliographie

- Adriaensen H, Gybels J, Handwerker HO, Van Hees J. Nociceptor discharges and sensations due to prolonged noxious mechanical stimulation – a paradox. *Hum Neurobiol.* 1984; 3(1):53-8.
- Aeschlimann A et al. Recommandations pour l'usage des opioïdes lors de douleurs chroniques. *Schweiz Med Forum* 2005 ; 5 :1203-9 et 1228-33.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Point d'information sur l'association paracétamol et dextropropoxyphène à la suite de l'évaluation par les centres antipoisons. 28 juillet 2005. Disponible on line à l'adresse <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcopsr/indcompr.htm> (consulté le 04.08.06).
- Airaksinen O et al; On behalf of the COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Chronic Low Back Pain in Primary Care. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J.* 2006 Mar; 15 Suppl 2:S192-300.
- Altman RD. A rationale for combining acetaminophen and NSAIDs for mild-to-moderate pain. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:110-7.
- Amaya F, Wang H, Costigan M, Allchorne AJ, Hatcher JP, Egerton J et al. The voltage-gated sodium channel Na(v)1.9 is an effector of peripheral inflammatory pain hypersensitivity. *J Neurosci.* 2006 Dec 13; 26(50):12852-60.
- Anderson BJ, Holford NH, Woollard GA, Chan PL. Paracetamol plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics in children. *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Sep; 46(3):237-43.
- Arendt-Nielsen L, Nielsen JC, Bjerring P. Double-blind, placebo controlled comparison of paracetamol and paracetamol plus codeine – a quantitative evaluation by laser induced pain. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991; 40(3):241-7.
- Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Jan; 79(1):9-19.
- Bader Charles. *Polycopié La Douleur* 2006.
- Bannwarth B, Demotes-Mainard F, Schaefferbeke T, Labat L, Dehais J. Central analgesic effects of aspirin-like drugs. *Fun Clin Pharmacol* 1995a; 9 :1-7.
- Bannwarth B, Lopicque F, Pehourcq F, Gillet P, Schaefferbeke T, Laborde C et al. Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in human cerebrospinal fluid. *Br J Clin Pharmacol.* 1995b; 40(3):266-9.

- Bannwarth B, Netter P, Lopicque F, Gillet P, Pere P, Boccard E et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34:79-81.
- Bannwarth B, Netter P, Pourel J, Royer RJ, Gaucher A. Clinical pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the cerebrospinal fluid. *Biomed Pharmacother* 1989; 43:121-6.
- Bannwarth B, Pehourcq F. Bases pharmacologiques de l'emploi du paracétamol : aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. *Drugs* 2003; 63 Special issue 2 :5-13.
- Barbato F, La Rotonda MI, Quaglia F. Interactions of non steroidal antiinflammatory drugs with phospholipids : comparison between octanol/buffer partition coefficients and chromatographic indexes on immobilized artificial membranes. *J Pharm Sci* 1997; 86(2) :225-9.
- Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Andrew Moore R. Pain and analgesic response after third molar extraction and other postsurgical pain. *Pain*. 2004; 107(1-2):86-90.
- Barkin RL, Barkin SJ, Barkin DS. Propoxyphene (Dextropropoxyphene): A Critical review of a Weak Opioid Analgesic That Should Remain in Antiquity. *Am J Ther*. 2006 November/December; 13(6):534-542. [Abstract Medline]
- Besson JM. La complexité des aspects physiopharmacologiques de la douleur. *Drugs*. 1997; 53 Suppl 2: 1-9.
- Bickel A, Dorfs S, Schmelz M, Forster C, Uhl W, Handwerker HO. Effects of antihyperalgesic drugs on experimentally induced hyperalgesia in man. *Pain* 1998; 76:317-25.
- Bonnefont J, Courade JP, Alloui A, Eschalié A. Mécanisme de l'action antinociceptive du paracétamol. *Drugs* 2003; 63 Special issue 2 :1-4.
- Bowdle TA. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. *Drug Saf*. 1998 Sep; 19(3):173-89.
- Brasseur L. Revue des thérapeutiques pharmacologiques actuelles de la douleur. *Drugs*. 1997; 53 Suppl 2:10-7.
- Breivik EK, Barkvoll P and Skovlund E. Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: a randomized, double-blind single-dose study. *Clin Pharmacol Ther*. 1999; 66(6):625-35.
- Brocks DR, Jamali F. Clinical pharmacokinetics of ketorolac tromethamine. *Clin Pharmacokinet*. 1992; 23(6):415-27.
- Buescher JJ, Meadows S, Saseen J. Do acetaminophen and a NSAID combined relieve osteoarthritis pain better than either alone. *J Fam Pract*. 2004; 53(6):501-3.
- Burian M, Geisslinger G. COX-dependant mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacol Ther* 2005; 107:139-54.

- Burian M, Tegeder I, Seegel M, Geisslinger G. Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in a model of human inflammatory pain. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 74(2):113-20.
- Campanero MA, Calahorra B, Garcia-Quetglas E, Lopez-Ocariz A, Honorato J. Rapid liquid chromatographic assay for the determination of acetaminophen in plasma after propacetamol administration: application to pharmacokinetic studies. *J Pharm Biomed Anal.* 1999; 20(1-2):327-34.
- Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs.* 1996; 52 Suppl 5:13-23.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Oct 15; 99(21):13926-31. Epub 2002 Sep 19.
- Chassaing C, Schmidt J, Eschalier A, Cardot JM, Dubray C. Hyperalgesia induced by cutaneous freeze injury for testing analgesics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2006 Apr; 61(4):389-97.
- ChemIDplus [database on the Internet]. National Library of Medicine (US). [Updated September 9 2004; visited Dec 2006]. Available from: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>.
- Claus D, Hilz MJ, Hummer B. Methods of measurement of thermal thresholds. *Acta Neurol Scand* 1987; 76:288-96.
- Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. *Drugs* 1986; 32 Suppl 4:46-59.
- Collins SL et al. Single dose oral ibuprofen and diclofenac for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001548.
- Collins SL, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dextropropoxyphene, alone and with paracetamol (acetaminophen), for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD001440.
- Compton P, Charuvastra VC, Ling W. Effect of oral ketorolac and gender on human cold pressor pain tolerance. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003; 30(10): 759-63.
- Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L. Sensory assessment of regional analgesia in humans: a review of methods and applications. *Anesthesiology.* 2000; 93(6):1517-30.
- Dahl V, Dybvik T, Steen T, Aune AK, Rosenlund EK, Raeder JC. Ibuprofen vs. acetaminophen vs. ibuprofen and acetaminophen after arthroscopically assisted anterior cruciate ligament reconstruction. *Eur J Anaesthesiol.* 2004; 21(6):471-5.
- Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yanez JA. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? – not as easy as 1, 2, 3. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2004; 7(2):217-26.
- Dayer P, Collart L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. *Drugs.* 1994; 47 Suppl 1:3-7.

- Dayer P, Desmeules J, Leemann T, Striberni R. Bioactivation of the narcotic drug codeine in human liver is mediated by the polymorphic monooxygenase catalyzing debrisoquine 4-hydroxylation (cytochrome P-450 db1/bufl). *Biochem Biophys Res Commun.* 1988 Apr 15; 152(1):411-6.
- De Abajo FJ. Ketorolac and gastrointestinal toxicity : a perspective from 1998 [monograph on the Internet]. Boston: Harvard school of public school, drug and devices information line; 1998 [visited Jan 2006]. Available from: <http://www.hsph.harvard.edu/Organizations/DDIL/ketorolac.html>.
- Depre M, van Hecken A, Verbesselt R, Tjandra-Maga TB, Gerin M, de Schepper PJ. Tolerance and pharmacokinetics of propacetamol, a paracetamol formulation for intravenous use. *Fundam Clin Pharmacol.* 1992; 6(6):259-62.
- Desmeules J, Frossard JL, Gaspoz JM. Coxibes : où en sommes-nous ? *Douleur et Analgésie* 2006 ; 3 : 42-6.
- Desmeules J, Gascon MP, Dayer P, Magistris M. Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991; 41(1):23-6.
- Dornelles S, Goldim J, Cestari T. Determination of the minimal erythema dose and colorimetric measurements as indicators of skin sensitivity to UV-B radiation. *Photochem Photobiol.* 2004; 79(6):540-4.
- Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage.* 2002 Feb; 23(2):121-30.
- Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, Chabert J, Shah D, Broers B et al. Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: high frequency in hospitalized patients and risk factors. *Arch Intern Med.* 2006 Jun 26;166(12):1280-7.
- Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone?: Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005 Dec; 103(6):1296-304.
- Évaluation de l'échelle analgésique OMS en son 20^{ème} anniversaire, un entretien avec KM Foley. *Cancer Pain Release* 2006; vol. 19, n°1. Disponible on line à l'adresse http://www.whocancerpain.wisc.edu/french/19_1/Interview.html (consulté le 02.08.06).
- Feldman HI, Kinman JL, Berlin JA, Hennessy S, Kimmel SE, Farrar J et al. Parenteral ketorolac: the risk for acute renal failure. *Ann Intern Med.* 1997 Feb; 126(3): 193-9.
- Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988; 124(6):869-71.
- Fletcher D. Mécanisme de l'hyperalgésie postopératoire. Conférences d'actualisation 1997; 145-53. Consulté le 27 novembre 2006 à l'adresse : http://www.sfar.org/sfar_actu/ca97/html/ca97_009/97_09.htm

- Flouvat B, Leneveu A, Fitoussi S, Delhotal-Landes B, Gendron A. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004 Jan; 42(1):50-7. [Abstract Medline]
- Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol. *Nature* 1972; 240(5381):410-3.
- Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7(2):93-107.
- Forrest JB, Camu F, Greer IA, Kehlet H, Abdalla M, Bonnet F, et al; POINT Investigators. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth.* 2002 Feb; 88(2): 227-33.
- Forster C, Anton F, Reeh PW, Weber E, Handwerker HO. Measurement of the analgesic effects of aspirin with a new experimental algometric procedure. *Pain* 1988; 32(2):215-22.
- Forster C, Magerl W, Beck A, Geisslinger G, Gall T, Brune K et al. Differential effects of dipyrrone, ibuprofen, and paracetamol on experimentally induced pain in man. *Agents Actions* 1992 Jan; 35(1-2):112-21.
- Fourcade O, Sanchez P, Kern D, Mazoit JX, Minville V, Samii K. Propacetamol and ketoprofen after thyroidectomy. *Eur J Anaesthesiol.* 2005; 22(5):373-7.
- Fruhstorfer H, Linblom U, Schmid WG. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39:1071-5.
- Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med.* 2003 Jun; 253(6):643-52.
- Garavito RM, DeWitt DL. The cyclooxygenase isoforms: structural insights into the conversion of arachidonic acid to prostaglandins. *Biochim Biophys Acta.* 1999 Nov 23; 1441(2-3):278-87.
- Garavito RM, Malkowski MG, De Witt D. The structures of prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002; 68-69: 129-152.
- Garcia de Jalon PD, Harrison FJJ, Johnson KI, Kozma C, Schnelle K. A modified cold stimulation technique for the evaluation of analgesic activity on human volunteers. *Pain* 1985; 22:183-9.
- Gillis JC, Brogden RN. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic uses in pain management. *Drugs* 1997; 53(1):139-88.
- Gouldin WM, Kennedy DT, Small RE. Methadone: history and recommendations for use in analgesia. *APS Bulletin.* 2000; 10:1-9.
- Gracely RH. Studies of pain in human subjects. In: Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain.* 4th edition. London: Churchill Livingstone, 1999, p. 385-407.

- Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf.* 2005b; 28(3):227-40.
- Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 2005a; 12(1) :46-55.
- Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 3(13):879-923.
- Growcott JW, Stone A, Beise R, Stammer H, Tetzloff W, Demey C. Sensitivity of repeated interdigital web pinching to detect antinociceptive effects of ibuprofen. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(4):331-6.
- Guieu R, Blin O, Pouget J, Serratrice G. Analgesic effect of indomethacin shown using the nociceptive flexion reflex in humans. *Ann Rheum dis* 1992; 51:391-3.
- Guirimand F, Dupont X, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R(III) nociceptive flexion reflex and pain in humans. *Anesth Analg.* 2000 Feb; 90(2):408-14.
- Guirimand F, Le Bars D. Physiologie de la nociception *Ann Fr Anesth Réanim* 1996 ; 15 :1048-79.
- Guirimand F. Les antagonistes de récepteurs opioïdes. Conférences d'actualisation 1997; 155-65. Consulté le 15 décembre 2006 à l'adresse : http://www.sfar.org/sfar_actu/ca97/html/ca97_010/97_10.htm
- Gustorff B, Anzenhofer S, Sycha T, Lehr S, Kress HG. The sunburn pain model: the stability of primary and secondary hyperalgesia over 10 hours in a crossover setting. *Anesth Analg.* 2004; 98(1):173-7.
- Hansch C. *Comprehensive Medicinal Chemistry*. Vol. 6. Oxford: Pergamon Press, 1990.
- Harris G, Rollman G. The validity of experimental pain measures. *Pain* 1983; 17:369-76.
- Harrison GI, Young AR. Ultraviolet radiation-induced erythema in human skin. *Methods* 2002; 28(1):14-9.
- Hiller A, Silvanto M, Savolainen S, Tarkkila P. Propacetamol and diclofenac alone and in combination for analgesia after elective tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004; 48(9):1185-9.
- Hoskin PJ et al. Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states. *Drugs.* 1991 Mar; 41(3):326-44.
- Hughes A, Macleod A, Growcott J, Thomas I. Assessment of the reproducibility of intradermal administration of capsaicin as a model for inducing human pain. *Pain.* 2002; 99(1-2):323-31.
- Hugon M. Exteroceptive reflexes to stimulation of the sural nerve in normal man. In: Desmedt JE. *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*. Vol. 3. Basel: 1973, p. 713-29.
- Hyllested M, Jones S, Pedersen JL and Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002; 88:199-214.

- Ing KR, Dayer P, Desmeules J. Existe-t-il un rationnel justifiant la combinaison du paracétamol aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ? *Douleur et Analgésie* 2006 ; 3 : 59-62.
- International Association for the Study of Pain® [homepage on the Internet]. Available from: www.iasp-pain.org.
- Jamal GA, Hansen S, Weir AI, Ballantyne JP. An improved automated method for the measurement of thermal thresholds. 1. Normal subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985; 48(4):354-60.
- Jensen LL, Handberg G, Brosen K, Schmedes A, Ording H. Paracetamol concentrations in plasma and cerebrospinal fluid. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21(S32):193.
- Jensen TS, Brennum J. The relation of thermally and mechanically evoked pain to pathological pain. In: *Touch, temperature and pain in health and disease, mechanisms and assessments, progress in pain research and management*. Vol.3. Seattle: IASP Press 1994, p.373-379.
- Johnson RE et al. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Mar; 29(3):297-326.
- Jones SF, McQuay HJ, Moore RA, Hand CW. Morphine and ibuprofen compared using the cold pressor test. *Pain* 1988 ; 34(2):117-22.
- Juhl GI, Norholt SE, Tonnesen E, Hiesse-Provost O, Jensen TS. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery. *Eur J Pain*. 2006 May; 10(4):371-7. Epub 2005 Aug 8.
- Junien JL, Wettstein JG. Role of opioids in peripheral analgesia. *Life Sci*. 1992; 51(26):2009-18. [Abstract Medline]
- Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manage*. 2005 May; 29(5 Suppl):S47-56.
- Kehlet H et al. Balanced analgesia: what is it and what are its advantages in postoperative pain? *Drugs* 1999 Nov; 58(5):793-7.
- Kehlet H, Werner MU. Rôle du paracétamol dans la prise en charge des douleurs aiguës. *Drugs* 2003; 63 Special issue 2 :15-22.
- Kilo S, Forster C, Geisslinger G, Brune K, Handwerker HO. Inflammatory models of cutaneous hyperalgesia are sensitive to effects of ibuprofen in man. *Pain* 1995; 62(2):187-93.
- Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the Cyclooxygenase-3 Puzzle: Sorting out Facts, Fictions, and Uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Oct; 315(1):1-7. Epub 2005 May 6.
- Koppert W, Wehrfritz A, Korber N, Sittl R, Albrecht S, Schuttler J, Schmelz M. The cyclooxygenase isozyme inhibitors parecoxib and paracetamol reduce central hyperalgesia in humans. *Pain* 2004; 108(1-2):148-53.
- Kuehl GE, Lampe JW, Potter JD, Bigler J. Glucuronidation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: identifying the enzymes responsible in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 2005 Jul; 33(7):1027-35. Epub 2005 Apr 20.

Laboratoires Upsamedica. Perfalgan® 1g. Questionnaire GSASA.

Lagneau F, Tod M, Marty J. Applications cliniques de la pharmacologie des agents anesthésiques intraveineux (hypnotiques et morphiniques). Conférences d'actualisation 2003; 181-202. Consulté le 2 mai 2006 à l'adresse : http://www.sfar.org/sfar_actu/ca03/html/ca03_11/ca03_11.htm

Laine L. Gastrointestinal effects of NSAIDs and coxibs. *J Pain Symptom Manage.* 2003; 25(2 Suppl):S32-40.

Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol* 2005; 44(5):355-60.

Lee YS, Kim H, Brahim JS, Rowan J, Lee G, Dionne RA. Acetaminophen selectively suppresses peripheral prostaglandin E(2) release and increases COX-2 gene expression in a clinical model of acute inflammation. *Pain* 2006, doi:10.1016/j.pain.2006.10.020.

Legeby M, Sandelin K, Wickman M, Olofsson C. Analgesic efficacy of diclofenac in combination with morphine and paracetamol after mastectomy and immediate breast reconstruction. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005; 49(9):1360-6.

Li Wan Po A et al. Systematic overview of co-proxamol to assess analgesic effects of addition of dextropropoxyphene to paracetamol. *BMJ* 1997 Dec 13; 315(7122):1565-71.

Libert F, Bonnefont J, Bourinet E, Doucet E, Alloui A, Hamon M, Nargeot J, Eschalier A. Acetaminophen: a central analgesic drug that involves a spinal tropisetron-sensitive, non-5-HT(3) receptor-mediated effect. *Mol Pharmacol.* 2004 Sep; 66(3):728-34.

Liu M, Max MB, Robinovitz E, Gracely RH, Bennett GJ. The human capsaicin model of allodynia and hyperalgesia: sources of variability and methods for reduction. *J Pain Symptom Manage.* 1998; 16(1):10-20.

Luthy CS, Collart L, Striberni R, Constantin C, Dayer P. The rate of administration influences the analgesic effect of paracetamol [Abstract]. Vth World conference on clinical pharmacology and therapeutics, Yokohama, July 1992.

Mano Y, Usui T, Kamimura H. In vitro inhibitory effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on UDP-glucuronosyltransferase 1A1-catalysed estradiol 3beta-glucuronidation in human liver microsomes. *Biopharm Drug Dispos.* 2005 Jan; 26(1):35-9.

Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (4):CD001751.

Melzack R. L'aspect multidimensionnel de la douleur. Dans : Brasseur L, Chauvin M, Guilbaud G. Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques. Paris : Maloine, 1997, p. 1-3.

Menniti-Ippolito F, Maggini M, Raschetti R, Da Cas R, Traversa G, Walker AM. Ketorolac use in outpatients and gastrointestinal hospitalization: a comparison with other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Italy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 Jul; 54(5): 393-7.

- Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999 Nov 1; 86(9):1856-66.
- Mermillod B. *Éléments de statistiques à l'usage des médecins*. Version préliminaire 4.1, novembre 2001, p.219.
- Meyer FP, Grecksch G, Walther H. Effectiveness of analgesics evaluated with the tourniquet technique. *Int J Clin Pharmacol Biopharm*. 1978; 16(5):229-34.
- Micromedex Healthacre Series, Vol. 125, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1974-2006.
- Miller RR. Propoxyphene: a review. *Am J Hosp Pharm*. 1977 Apr; 34(4):413-23.
- Miller SB. Prostaglandins in health and disease: an overview. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Aug; 36(1):37-49.
- Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain*. 2006 Mar; 121(1-2):22-8.
- Moffat AC. *Clarke's Isolation and Identification of Drugs*. 2nd ed. London, UK: The Pharmaceutical Press, 1986.
- Moller PL, Juhl GI, Payen-Champenois C, Skoglund LA. Intravenous acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy, but better local safety than its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anesth Analg*. 2005 Jul; 101(1):90-6.
- Moore A et al. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD001547.
- Mroszczak E, Combs D, Chaplin M, Tsina I, Tarnowski T, Rocha C et al. Chiral kinetics and dynamics of ketorolac. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:521-39.
- Mroszczak EJ, Lee FW, Combs D, Sarnquist FH, Huang BL, Wu AT et al. Ketorolac tromethamine absorption, distribution, metabolism, excretion, and pharmacokinetics in animals and humans. *Drug Metab Dispos*. 1987; 15(5):618-26.
- Murray A et al. Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage*. 2005 May; 29(5 Suppl):S57-66.
- Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature*. 1996 Nov 28; 384(6607):360-4. [Abstract Medline]
- Neupert W, Brugger R, Euchenhofer C, Brune K, Geisslinger G. Effects of ibuprofen enantiomers and its coenzyme A thioesters on human prostaglandin endoperoxide synthases. *Br J Pharmacol*. 1997; 122(3):487-92.
- Nielsen JC, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Petterson KJ. Analgesic efficacy of immediate and sustained release paracetamol and plasma concentration of paracetamol. Double blind, placebo-controlled evaluation using painful laser stimulation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992; 42(3):261-4.

- No authors listed. Drugs for pain. Treatment guidelines from The Medical Letter 2004 Jul; 2 (23):47-54.
- Ouellet M, Percival MD. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. Arch Biochem Biophys 2001; 387(2) :273-80.
- Paar WD, Poche S, Gerloff J, Dengler HJ. Polymorphic CYP2D6 mediates O-demethylation of the opioid analgesic tramadol. Eur J Clin Pharmacol 1997; 53: 235-9.
- Pasero C. Fentanyl for acute pain management. J Perianesth Nurs 2005 Aug; 20(4):279-84.
- Pedersen JL, Kehlet H. Hyperalgesia in a human model of acute inflammatory pain: a methodological study. Pain. 1998; 74(2-3):139-51.
- Pehourcq F, Matoga M, Bannwarth B. Diffusion of arylpropionate non-steroidal anti-inflammatory drugs into the cerebrospinal fluid: a quantitative structure-activity relationship approach. Fun Clin Pharmacol 2004; 18 :65-70.
- Peng PW et al. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. Anesthesiology. 1999 Feb; 90(2):576-99.
- Peng PW et al. Review article: perioperative pain management of patients on methadone therapy. Can J Anaesth. 2005 May; 52(5):513-23.
- Petersen KL, Brennum J, Dahl JB. Experimental evaluation of the analgesic effect of ibuprofen on primary and secondary hyperalgesia. Pain 1997; 70(2-3):167-74.
- Petersen KL. Experimental cutaneous hyperalgesia in humans. IASP Newsletter 1997; 11: 3-7.
- Pickering G, Lorient MA, Libert F, Eschalier A, Beaune P, Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. Clin Pharmacol Ther. 2006 Apr; 79(4):371-8.
- Piguet V, Desmeules J, Dayer P. Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion reflex. Eur J Clin Pharmacol. 1998; 53(5):321-4.
- Piletta P, Porchet HC, Dayer P. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. Clin Pharmacol Ther 1991; 49:350-4.
- Posner J, Telekes A, Crowley D, Phillipson R, Peck AW. Effects of an opiate on cold-induced pain and the CNS in healthy volunteers. Pain 1985; 23(1):73-82.
- Posner J. A modified submaximal effort tourniquet test for evaluation of analgesics in healthy volunteers. Pain 1984; 19(2):143-51.
- Prescott LF. Paracetamol: past, present and future. Am J Ther 2000; 7:143-7.
- Prescrire Rédaction. Dextropropoxyphène + paracétamol : trop d'inconvénients. Rev Prescrire 2000; 20(209): 589-90.
- Prescrire Rédaction. Dextropropoxyphène associé: retrait du marché suédois. Rev Prescrire 2005; 25(265): 665.
- Prescrire Rédaction. Les antalgiques opiacés faibles : un intérêt modéré pour la pratique. Rev Prescrire 2003a; 23(241): 527-31.

- Prescrire Rédaction. Syndrome de sevrage et dépendance : le tramadol aussi. *Rev Prescrire* 2003b; 23(236): 112-3.
- Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ. The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain*. 1994; 59(2):165-74.
- Proctor M, Farquhar C. Dysmenorrhoea. *Clin Evid*. 2006 Jun; (15):2429-48.
- Przewlocki R, Przewlocka B. Opioids in chronic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001 Oct 19; 429(1-3):79-91.
- Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1):CD003447.
- Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3):CD004847.
- Remy C, Marret E, Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006 Oct; 19(5):562-5.
- Rice AS, Lloyd J, Bullingham RE, O'Sullivan G. Ketorolac penetration into the cerebrospinal fluid of humans. *J Clin Anesth*. 1993 Nov-Dec; 5(6):459-62.
- Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006 Aug; 123(3):231-43.
- Romsing J, Moiniche S and Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2002; 88:215-26.
- Romundstad L, Stubhaug A, Niemi G, Rosseland LA, Breivik H. Adding propacetamol to ketorolac increases the tolerance to painful pressure. *Eur J Pain* 2006; 10(3):177-83.
- Sachs CJ. Oral analgesics for acute nonspecific pain. *Am Fam Physician*. 2005 Mar; 71(5):913-8.
- Sandoval JA, Furlan AD, Mailis-Gagnon A. Oral methadone for chronic noncancer pain: a systematic literature review of reasons for administration, prescription patterns, effectiveness, and side effects. *Clin J Pain*. 2005 Nov-Dec; 21(6):503-12.
- Sandrini G, Ruiz L, Capararo M, Garofoli F, Beretta A, Nappi G. Central analgesic activity of ibuprofen: a neurophysiological study in human. *Int J Clin Pharmacol Res* 1992; 12:197-204.
- Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol*. 2005 Dec; 77(6):353-95.
- Schaible HG. Peripheral and central mechanisms of pain generation. *Handb Exp Pharmacol*. 2007; (177):3-28
- Schug SA. Combination analgesia in 2005-a rational approach: focus on paracetamol-tramadol. *Clin Rheumatol*. 2006; 25 Suppl 1:16-21.

- Seideman P, Samuelson P and Neander G. Naproxen and paracetamol compared with naproxen only in coxarthrosis. Increased effect of the combination in 18 patients. *Acta Orthop Scand* 1993a; 64:285-8.
- Seideman P. Additive effect of combined naproxen and paracetamol in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1993b; 32(12):1077-82.
- Simmons DL, Botting RM, Robertson PM, Madsen ML, Vane JR. Introduction of an acetaminophen sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96(6):3275-80.
- Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology*. 2005 Apr; 102(4):822-31.
- Sindrup SH et al. The pharmacogenetics of codeine hypoalgesia. *Pharmacogenetics* 1995 Dec; 5(6):335-46.
- Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans – review article. *Pain* 2002; 96(1-2): 3-8.
- Smith GM, Beecher HK. Experimental production of pain in man: sensitivity of a new method to 600 mg. of aspirin. *Clin Pharmacol Ther*. 1969; 10(2):213-6.
- Stahl C, Drewes AM. Experimental human pain models: a review of standardised methods for preclinical testing of analgesics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2004; 95(3):97-111.
- Stacher G et al. Effects of tolmetin, paracetamol and of two combinations of tolmetin and paracetamol as compared to placebo on experimentally induced pain. A double blind study. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1979; 17:250-5.
- Sternbach RA, Deems LM, Timmermans G, Huey LY. On the sensitivity of the tourniquet pain test. *Pain* 1977; 3(2):105-10.
- Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, Spitz PW, Hennessy S, Feldman H et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA* 1996 Feb; 275(5): 376-82.
- Sutton JA, Gillin WP, Grattan TJ, Clarke GD, Kilminster SG. A new laser pain threshold model detects a faster onset of action from a liquid formulation of 1 g paracetamol than an equivalent tablet formulation. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53(1):43-7.
- Sycha T, Anzenhofer S, Lehr S, Schmetterer L, Chizh B, Eichler HG et al. Rofecoxib attenuates both primary and secondary inflammatory hyperalgesia: a randomized, double blinded, placebo controlled crossover trial in the UV-B pain model. *Pain* 2005; 113(3):316-22.
- Sycha T, Gustorff B, Lehr S, Tanew A, Eichler HG, Schmetterer L. A simple model for the evaluation of analgesic effects of NSAIDs in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56:165-72.

- Tallarida RJ. Drug synergism: its detection and applications. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 298(3):865-72.
- Telekes S, Tomaru T, Peck AW. Indomethacin: effects on cold-induced pain and the nervous system in healthy volunteers. *Pain* 1987; 30(3):321-8.
- Toombs JD et al. Methadone treatment for pain states. *Am Fam Physician.* 2005 Apr 1; 71(7):1353-8.
- Tsina I, Tam YL, Boyd A, Rocha C, Massey I, Tarnowski T. An indirect (derivatization) and a direct HPLC method for the determination of the enantiomers of ketorolac in plasma. *J Pharm Biomed Anal.* 1996; 15(3):403-17.
- Urquhart E. Central analgesic activity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in animal and human pain models. *Semin Arthritis Rheum.* 1993; 23(3):198-205.
- Van der Marel CD, Anderson BJ, Pluim MA, de Jong TH, Gonzalez A, Tibboel D. Acetaminophen in cerebrospinal fluid in children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Aug; 59(4):297-302. Epub 2003 Jul 4.
- Van Tulder M et al; On behalf of the COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2006 Mar; 15 Suppl 2:S169-91.
- Van Tulder MW, Scholten RJ, Koes BW, Deyo RA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine.* 2000 Oct 1; 25(19):2501-13.
- Viel E, Langlade A, Osman M, Bilbault P, Eledjam JJ. Le propacétamol: des données fondamentales à l'utilisation cliniques. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1999; 18(3):332-40.
- Von Baeyer CL, Piira T, Chambers CT, Trapanotto M, Zeltzer LK. Guidelines for the cold pressor task as an experimental pain stimulus for use with children. *J Pain* 2005; 6(4):218-27.
- Warncke T, Brennum J, Arendt-Nielsen L, Branebjerg PE. Effects of local and systemic ibuprofen on primary and secondary hyperalgesia in man. *Curr Ther Res* 1996; 57:937-949.
- Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jul 5; 296(1):87-93.
- Willer JC, Bathien N. Pharmacological modulations on the nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977b; 3(2):111-9.
- Willer JC, Harrewyn JM. Central inhibitory effect of intravenous ketoprofen on the nociceptive flexion reflex in man. *Press Med* 1987; 16(2):63-7.
- Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977a; 3:69-80.

- Willer JC. Exploration clinique de la nociception par des techniques de réflexologie. *Neurophysio. Clin* 1990; 20:335-56.
- Wolff BB, Kantor TG, Jarvik ME, Laska E. Response of experimental pain to analgesic drugs. Morphine, aspirin, and placebo. *Clin Pharmacol Ther.* 1966; 7(2):224-38.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science.* 2000 Jun 9; 288(5472):1765-9.
- Woolf CJ; American College of Physicians; American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med.* 2004 Mar 16; 140(6):441-51.
- Wrobel J, coordinateur. *Méthodologie des Essais Cliniques dans le Domaine de la Douleur.* Rueil-Malmaison : Institut UPSA de la douleur 2002.
- Yarnitsky D, Ochoa JL. Studies of heat pain sensation in man : perception thresholds rate of stimulus rise and reaction time. *Pain* 1990; 40:85-91.
- Yuan CS, Karrison T, Wu JA, Lowell TK, Lynch JP, Foss JF. Dose-related effects of oral acetaminophen on cold-induced pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 63(3):379-83.
- Yucel A, Andersen OK, Nielsen J, Arendt-Nielsen L. Heat hyperalgesia in humans: assessed by different stimulus temperature profiles. *Eur J Pain.* 2002; 6(5):357-64.
- Zhang WY et al. Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain-a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 1996 Aug; 21(4):261-82.
- Zhang WY et al. Do codeine and caffeine enhance the analgesic effect of aspirin? A systematic overview. *J Clin Pharm Ther.* 1997 Apr; 22(2):79-97.
- Zollner C, Stein C. Opioids. *Handb Exp Pharmacol.* 2007; (177):31-63.

Annexes

Annexe 1	Egalité des valeurs de base (t_0)
Annexe 2	Caractéristiques de l'hyperalgésie induite au temps 0
Annexe 3	Effet sur le seuil mécanique dans la zone primaire
Annexe 4	Effet sur le seuil thermique
Annexe 5	Effet sur le seuil mécanique dans la zone secondaire
Annexe 6	Effet sur la surface d'hyperalgésie secondaire
Annexe 7	Effet sur la tolérance au froid (test du cold pressor)
Annexe 8	Effet sur le réflexe nociceptif de flexion

[Annexe 1] : Egalité des valeurs brutes au temps t0

Seuils à t0, ANOVA de Friedman

Moyenne (\pm écart-type)

Paramètre PD	pbo	combi	kéto	para	P
Seuil mécanique primaire (g)	74.7 (\pm 34.8)	63.2 (\pm 37.7)	79.0 (\pm 47.5)	61.8 (\pm 34.8)	0.105
Seuil mécanique secondaire (g)	129.9 (\pm 58.8)	108.4 (\pm 53.1)	130.3 (\pm 58.1)	109.5 (\pm 47.9)	0.518
Seuil mécanique contrôle (g)	198.8 (\pm 76.5)	138.9 (\pm 48.4)	157.7 (\pm 59.1)	139.0 (\pm 39.6)	0.023
Surface d'hyperalgésie secondaire (cm ²)	21.3 (\pm 11.3)	28.9 (\pm 16.6)	23.8 (\pm 12.3)	27.6 (\pm 16.8)	0.070
Seuil thermique (°C)	40.1 (\pm 1.7)	39.9 (\pm 1.6)	40.5 (\pm 1.7)	40.1 (\pm 1.3)	0.471
NFR (mA)	24.3 (\pm 7.2)	25.1 (\pm 7.1)	25.4 (\pm 5.7)	25.4 (\pm 8.7)	0.593
RIII AUC (mV.ms)	23.1 (\pm 8.3)	23.3 (\pm 8.2)	23.3 (\pm 6.6)	23.5 (\pm 9.3)	0.721
RIII subjectif (mA)	41.8 (\pm 26.1)	38.5 (\pm 18.8)	39.6 (\pm 24.6)	38.7 (\pm 19.9)	0.858
RIII sensitif (mA)	34.6 (\pm 13.8)	35.0 (\pm 12.9)	33.2 (\pm 10.0)	32.9 (\pm 9.5)	0.991
RIII affectif (mA)	47.1 (\pm 17.5)	50.1 (\pm 20.3)	43.2 (\pm 15.6)	45.4 (\pm 15.0)	0.980
RIII wind up (mV.ms)	212 (\pm 86.7)	193.6 (\pm 96.5)	185.4 (\pm 90.3)	174.4 (\pm 86.0)	0.518
Cold pressor test (s)	28.3 (\pm 10.3)	25.6 (\pm 7.7)	27.9 (\pm 15.3)	28.4 (\pm 12.9)	0.234

[Annexe 2] : Caractéristiques de l'hyperalgésie induite

Seuil mécanique à t0, comparaison des 3 zones, ANOVA de Friedman

Moyenne (\pm écart-type)

Séance	Zone contrôle	Zone primaire	Zone secondaire	P
Pbo	198.8 (\pm 76.5)	74.7 (\pm 34.8)	129.9 (\pm 58.8)	0.000
Combi	138.9 (\pm 48.4)	63.2 (\pm 37.7)	108.4 (\pm 53.1)	0.000
Kéto	157.7 (\pm 59.1)	79.0 (\pm 47.5)	130.3 (\pm 58.1)	0.000
Para	139.0 (\pm 39.6)	61.8 (\pm 34.8)	109.5 (\pm 47.9)	0.000

Seuil mécanique à t0, comparaison des 3 zones, Test de Wilcoxon

Valeur de P (bilatéral)

Séance	VF1 < VF0	VF2 < VF0	VF2 > VF1
Pbo	0.001	0.010	0.001
Combi	0.001	0.014	0.002
Kéto	0.001	0.007	0.001
Para	0.002	0.032	0.001

Seuil thermique à t0, comparaison avant/après exposition aux UV, Test de Wilcoxon

Moyenne (\pm écart-type)

Séance	Veille	Temps 0	P (unilatéral)
Pbo	46.9 (\pm 1.1)	40.1 (\pm 1.7)	0.000
Combi	46.1 (\pm 1.8)	39.9 (\pm 1.6)	0.000
Kéto	46.2 (\pm 1.8)	40.5 (\pm 1.7)	0.000
Para	46.4 (\pm 1.8)	40.1 (\pm 1.3)	0.000

Stabilité de l'hyperalgésie induite sous placebo entre t0 et t6h, ANOVA de Friedman
Médiane (\pm écart-type)

	0h	1h	2h	4h	6h	P
Seuil mécanique primaire (g)	77.2 (\pm 34.8)	64.7 (\pm 52.3)	96.0 (\pm 41.2)	58.6 (\pm 40.5)	53.8 (\pm 36.6)	0.133
Seuil mécanique secondaire (g)	119.8 (\pm 58.8)	156.5 (\pm 56.1)	139.5 (\pm 57.3)	145.9 (\pm 45.7)	137.1 (\pm 55.0)	0.681
Surface d'hyperalgésie secondaire (cm ²)	21.6 (\pm 11.3)	23.0 (\pm 11.3)	19.8 (\pm 12.9)	22.6 (\pm 18.9)	21.2 (\pm 14.5)	0.930
Seuil thermique (°C)	40.4 (\pm 1.7)	40.2 (\pm 1.6)	40.0 (\pm 1.6)	39.7 (\pm 2.1)	39.7 (\pm 1.5)	0.855

[Annexe 3] : Effet sur le seuil mécanique dans la zone primaire

Effet des traitements (AUC et Emax), ANOVA de Friedman

Médiane (\pm écart-type)

Paramètre	pbo	combi	kéto	para	P
dAUC	-962 (\pm 5500)	5105 (\pm 4880)	-2387 (\pm 6596)	-1343 (\pm 6755)	0.002
dEmax	15.1 (\pm 26.2)	33.5 (\pm 18.4)	7.4 (\pm 20.9)	1.9 (\pm 18.6)	0.037

Effet des traitements (AUC et Emax), Test de Wilcoxon

Valeur de P (unilatéral)

	Combi vs pbo	Kéto vs pbo	Para vs pbo	Kéto vs combi	Para vs combi	Para vs kéto
dAUC	0.001	0.160	0.289	0.016	0.012	0.319
dEmax	0.051	0.289	0.289	0.021	0.001	0.493

Augmentation du seuil par rapport à t0, Test de Wilcoxon

Valeur de P (unilatéral)

Séance	1h	2h	4h	6h
Combi	0.103	0.007	0.051	0.021

[Annexe 4] : Effet sur le seuil thermique

Effet des traitements (AUC et Emax), ANOVA de Friedman

Médiane (\pm écart-type)

Paramètre	pbo	combi	kéto	para	P
dAUC	-7.9 (\pm 369)	376 (\pm 342)	-15 (\pm 597)	-119 (\pm 403)	0.008
dEmax	0.1 (\pm 1.2)	2.1 (\pm 1.2)	0.9 (\pm 2.2)	0.2 (\pm 1.4)	0.050

Effet des traitements (AUC et Emax), Test de Wilcoxon

Valeur de P (unilatéral)

	Combi vs pbo	Kéto vs pbo	Para vs pbo	Kéto vs combi	Para vs combi	Para vs kéto
dAUC	0.021	0.232	0.103	0.260	0.000	0.007
dEmax	0.010	0.240	0.252	0.341	0.005	0.021

Augmentation du seuil par rapport à t0, Test de Wilcoxon

Valeur de P (unilatéral)

Séance	1h	2h	4h	6h
Combi	0.007	0.005	0.016	0.005
Kéto	0.083	0.154	0.166	0.406

[Annexe 5] : Effet sur le seuil mécanique dans la zone secondaire

Effet des traitements (AUC et Emax), ANOVA de Friedman

Médiane (\pm écart-type)

Paramètre	pbo	combi	kéto	para	P
dAUC	-652 (\pm 10270)	3035 (\pm 9334)	-2499 (\pm 7321)	3282 (\pm 4632)	0.991
dEmax	8.1 (\pm 32.9)	23.5 (\pm 26.4)	15.1 (\pm 25.8)	16.8 (\pm 15.4)	0.428

[Annexe 6] : Effet sur la surface d'hyperalgésie secondaire

Effet des traitements (AUC et Emax), ANOVA de Friedman

Médiane (\pm écart-type)

Paramètre	pbo	combi	kéto	para	P
dAUC	-173 (\pm 2082)	-1361 (\pm 2457)	-769 (\pm 1685)	-1344 (\pm 2028)	0.234
dEmax	-3.4 (\pm 7.8)	-7.4 (\pm 7.6)	-3.5 (\pm 5.4)	-6.8 (\pm 7.4)	0.569

[Annexe 7] : Effet sur la tolérance au froid

Effet des traitements (AUC et Emax), ANOVA de Friedman

Médiane (\pm écart-type)

Paramètre	pbo	combi	kéto	para	P
dAUC	-1907 (\pm 1423)	-178 (\pm 1950)	-1310 (\pm 2433)	-979 (\pm 1823)	0.518
dEmax	-0.8 (\pm 3.6)	2.8 (\pm 6.3)	-1.1 (\pm 4.1)	-0.2 (\pm 6.8)	0.234

Intensité douloureuse à t0, ANOVA de Friedman

Médiane (\pm écart-type)

Temps	pbo	combi	kéto	para	P
10 sec (N=11)	45 (\pm 26)	55 (\pm 20)	50 (\pm 24)	45 (\pm 23)	0.289
15 sec (N=9)*	55 (\pm 19)	70 (\pm 16)	65 (\pm 22)	60 (\pm 19)	0.396
20 sec (N=7)*	85 (\pm 18)	85 (\pm 12)	70 (\pm 20)	75 (\pm 25)	0.402

* Lorsque le temps d'immersion est inférieur à 15 ou 20 secondes, l'intégralité de la ligne n'est pas prise en compte pour l'analyse, ce qui réduit le nombre de volontaires pour l'analyse.

Effet des traitements (intensité douloureuse) à 1h, ANOVA de Friedman

Médiane (\pm écart-type)

Temps	pbo	combi	kéto	para	P
10 sec (N=11)	50 (\pm 25)	50 (\pm 26)	40 (\pm 23)	50 (\pm 18)	0.882
15 sec (N=8)	75 (\pm 19)	65 (\pm 19)	70 (\pm 19)	75 (\pm 22)	0.418
20 sec (N=6)	85 (\pm 16)	80 (\pm 10)	80 (\pm 14)	85 (\pm 21)	0.770

Effet des traitements (intensité douloureuse) à 2h, ANOVA de Friedman

Médiane (\pm écart-type)

Temps	pbo	combi	kéto	para	P
10 sec (N=11)	50 (\pm 20)	45 (\pm 24)	65 (\pm 26)	60 (\pm 60)	0.012
15 sec (N=8)	87.5 (\pm 13)	67.5 (\pm 13)	70 (\pm 20)	80 (\pm 27)	0.047
20 sec (N=6)	87.5 (\pm 8)	87.5 (\pm 14)	82.5 (\pm 15)	75 (\pm 24)	0.047

Effet des traitements (intensité douloureuse) à 2h, Test de Wilcoxon

Valeur de P (bilatéral)

	Combi vs pbo	Kéto vs pbo	Para vs pbo	Kéto vs combi	Para vs combi	Para vs kéto
10 sec (N=11)	0.004	0.895	0.150	0.020	.0566	0.049
15 sec (N=8)	0.047	0.031	0.148	0.938	1.000	0.750
20 sec (N=6)	0.250	0.125	0.063	0.750	0.125	0.625

[Annexe 8] : Effet sur le réflexe nociceptif de flexion

Effet des traitements (AUC et Emax), ANOVA de Friedman

Médiane (\pm écart-type)

Paramètre		pbo	combi	kéto	para	P
Valeurs objectives						
NFR	dAUC	-280 (\pm 1378)	-11.5 (\pm 1330)	-460 (\pm 960)	-102 (\pm 1576)	0.811
	dEmax	0.9 (\pm 4.5)	2.1 (\pm 4.8)	1.6 (\pm 3.4)	1.5 (\pm 4.7)	0.583
RIII AUC	dAUC	-249 (\pm 1744)	-592 (\pm 1594)	-622 (\pm 1385)	-404 (\pm 1194)	0.811
	dEmax	0.9 (\pm 5.1)	-0.2 (\pm 5.0)	-0.2 (\pm 3.8)	2.5 (\pm 3.1)	0.746
Valeurs subjectives						
RIII subj	dAUC	-739 (\pm 2029)	-1316 (\pm 2452)	-288 (\pm 2433)	-409 (\pm 1925)	0.948
	dEmax	-0.4 (\pm 7.1)	-2.4 (\pm 7.9)	3.4 (\pm 8.4)	0.8 (\pm 7.0)	0.788
RIII sens	dAUC	-1227 (\pm 2400)	-496 (\pm 2989)	-242 (\pm 1641)	-582 (\pm 1317)	0.948
	dEmax	-0.3 (\pm 8.3)	-1.0 (\pm 7.1)	1.2 (\pm 5.1)	0.8 (\pm 4.4)	0.991
RIII aff	dAUC	37 (\pm 2567)	-1896 (\pm 4065)	-112 (\pm 2588)	-636 (\pm 1607)	0.697
	dEmax	2.7 (\pm 9.9)	-1.7 (\pm 7.5)	4.9 (\pm 12.8)	0.5 (\pm 6.4)	0.788
RIII wind up	dAUC	12904 (\pm 29622)	562 (\pm 27380)	6101 (\pm 32726)	1278 (\pm 21799)	0.788
	dEmax	6.0 (\pm 58.0)	40.3 (\pm 52.8)	7.2 (\pm 100)	27.8 (\pm 66.7)	0.359