

Le Palexia est-il une révolution dans le traitement de la douleur aiguë et chronique?

Ilaria De Lorenzi, Dr méd. Melanie Rehli, Freddy Brouwers

Traiter la douleur postopératoire avec un médicament qui a différents mécanismes d'action et couvre ainsi mieux la douleur mais en même temps montre moins d'effets secondaires - cela semble presque trop beau pour être vrai.

Les médicaments les plus puissants que nous utilisons actuellement appartiennent à la classe des substances opioïdes. Ces médicaments ont divers effets secondaires en fonction de la dose. Malheureusement, l'analgésique parfait qui soulage la douleur avec la dose la plus faible possible et sans aucun effet secondaire n'a pas encore été trouvé. Néanmoins, il y a toujours de nouveaux médicaments qui s'approchent de cet idéal. Ainsi, par exemple, le spectre d'utilisation des analgésiques existants est remis en question ou alors élargi.

Le tapentadol est l'un des médicaments les plus récents dans le domaine du traitement de la douleur. Il est principalement utilisé pour les douleurs neuropathiques, mais il montre également de très bons résultats dans le traitement de la douleur somatique postopératoire. En tant qu'opioïde faible, il agit non seulement sur le récepteur μ -opioïde, mais a également une influence sur l'inhibition de la recapture de la noradrénaline sur les voies de conduction de la douleur (Haessler et al., 2017).

Depuis janvier 2019, le tapentadol (Palexia®) est utilisé régulièrement en post-opératoire à l'hôpital cantonal des Grisons. Selon la pharmacie de l'hôpital, la consommation a augmenté de manière significative chaque mois.

Le tapentadol (Palexia® ou Nucynta®) a été développé, comme l'écrivent Eun Jung et al. (2016), à la fin des années 1980. Près de 30 ans plus tard, le produit a été approuvé aux États-Unis par la «Food and

Drug Agency FDA» et lancé sur le marché. Le tapentadol est disponible sous forme de comprimés, de comprimés retard et d'une solution. Le médicament a été approuvé en Suisse en 2012 par Swissmedic pour l'utilisation des comprimés, deux ans plus tard, la solution ainsi que les comprimés retard ont été autorisés (www.spezialitätenliste.ch).

Mais qu'est-ce que Palexia® exactement et comment ça marche? Ce nouvel analgésique peut-il être révolutionnaire pour les patients? Y a-t-il un potentiel de dépendance aussi élevé qu'avec d'autres opioïdes, par exemple l'oxycodone? Nous avons essayé de répondre à ces questions par une recherche documentaire structurée et ciblée.

Opioïdes

Les opiacés sont des alcaloïdes naturels dérivés du pavot. Les substances synthétiques de type opiacé sont appelées opioïdes. Il existe également des opioïdes dits endogènes dans l'organisme:

- Métenképhaline
- Leu enképhaline
- B-endorphine
- Dynorphine

Récepteurs opioïdes

Les différents récepteurs opioïdes (δ -, μ -, κ -) ont été découverts dans les années 1970. Ils appartiennent aux récepteurs couplés aux protéines G. Les récepteurs opioïdes se trouvent principalement dans le système nerveux central (SNC) (Eun Jung, Eun Ji et Kyung Hoon, 2016).

Collectez des points e-log

Questions sur www.siga-fsia.ch/fr/mitglieder/e-log

- cortex
- Thalamus
- Hypothalamus
- Système limbique
- Tronc cérébral
- Corne dorsale de la moelle épinière
- Terminaisons nerveuses périphériques

Opioïdes, sérotonine et noradrénaline

Les récepteurs les plus importants pour l'anesthésie sont les récepteurs μ . Les médicaments utilisés jusqu'à présent occupent ce groupe de récepteurs et assurent un traitement adéquat de la douleur. Le mode d'action est très complexe, mais il peut être présenté de manière simplifiée. Le déroulement d'un signal de douleur est d'abord décrit sous une forme simplifiée ci-dessous.

Un signal de douleur est transmis comme potentiel d'action à travers le nerf vers le SNC. Ce n'est que lorsque le signal arrive dans le cerveau que le stimulus de la douleur est perçu. Le potentiel d'action est converti en un signal chimique pour la transmission. Le potentiel d'action sur le neurone présynaptique garantit que:

- Les canaux calciques de la membrane du neurone s'ouvrent.
- Le calcium s'écoule dans le neurone.
- Le calcium permet aux vésicules intracellulaires remplies du neurotransmetteur glutamate de fusionner avec la membrane cellulaire. Les vésicules vident le glutamate dans la fente synaptique. Le glutamate se fixe sur le neurone postsynaptique et ouvre ainsi les canaux

sodiques postsynaptiques, grâce auxquels le potentiel d'action est transmis jusqu'à ce qu'il atteigne la cible dans le SNC.

Les opioïdes calment et soulagent la douleur en:

→ influençant la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

→ compliquant la dépolarisation du neurone postsynaptique.

→ rendant difficile l'effet inhibiteur à l'intérieur des voies nerveuses descendantes du SNC. Lorsqu'un opioïde se fixe sur le récepteur spécifique, il active alors les protéines G à l'intérieur de la cellule. Cette protéine G garantit que les canaux calciques pré-synap-

tiques restent fermés, les canaux postsynaptiques potassiques sont ouverts. Le neurone post-synaptique est beaucoup plus difficile à dépolariser en raison de cette hyperpolarisation.

La sérotonine et la noradrénaline jouent également un rôle important dans l'inhibition des signaux de douleur. Le fonctionnement exact de ce mécanisme d'action n'est pas encore connu. Ce que l'on sait cependant, c'est que, ce faisant, l'effet des opioïdes est accru. Des doses plus faibles d'opioïdes sont donc nécessaires pour obtenir le même effet analgésique (Eun Jung, Eun Ji et Kyung Hoon, 2016).

Comme toutes les substances actives, les opioïdes ont également des effets secondaires, qui peuvent être plus ou moins prononcés en fonction de la dose. Nous connaissons les effets indésirables des opioïdes tels que les nausées, vomissements, constipation, somnolence, sédation, dépression respiratoire, démangeaisons, vertiges, etc. (Haessler, et al., 2017). Afin d'éviter ou de réduire ces troubles, des médicaments supplémentaires sont souvent administrés (antiémétiques, laxatifs, etc.).

Tapentadol

Le tapentadol est constitué d'une molécule qui a deux mécanismes d'action. C'est une combinaison d'un faible agoniste des récepteurs μ des opiacés (MOR) et d'un

inhibiteur de la recapture de la noradrénaline (IRSN) qui produit une forte puissance analgésique avec peu d'effets secondaires potentiels.

Le tapentadol inhibe plus fortement la recapture de la noradrénaline que celle de la sérotonine. Les médicaments qui inhibent la recapture de la sérotonine (par exemple le tramadol) présentent souvent des effets secondaires (nausées sévères, maux de tête, troubles du sommeil et dysfonction érectile). Comme le tapentadol freine principalement l'inhibition de la recapture de la noradrénaline, les effets secondaires sont moins prononcés et donc plus tolérables pour les patients.

De plus, le médicament convient au traitement de la douleur nociceptive en raison de l'effet sur l'agoniste MOR, tandis que l'effet dû à l'IRSN agit principalement sur la douleur exacerbée et couvre donc surtout la douleur neuropathique. Heassler et al. (2017) ont également montré dans une étude, que l'efficacité du tapentadol n'est en aucun cas plus mauvaise que celle de l'oxycodone, mais les effets secondaires sont nettement inférieurs.

Le tapentadol agissant également sur les récepteurs μ des opiacés, il existe un certain potentiel addictif et un risque d'accoutumance. Cependant, dans une bien moindre mesure qu'avec les agonistes purs des récepteurs μ des opiacés.

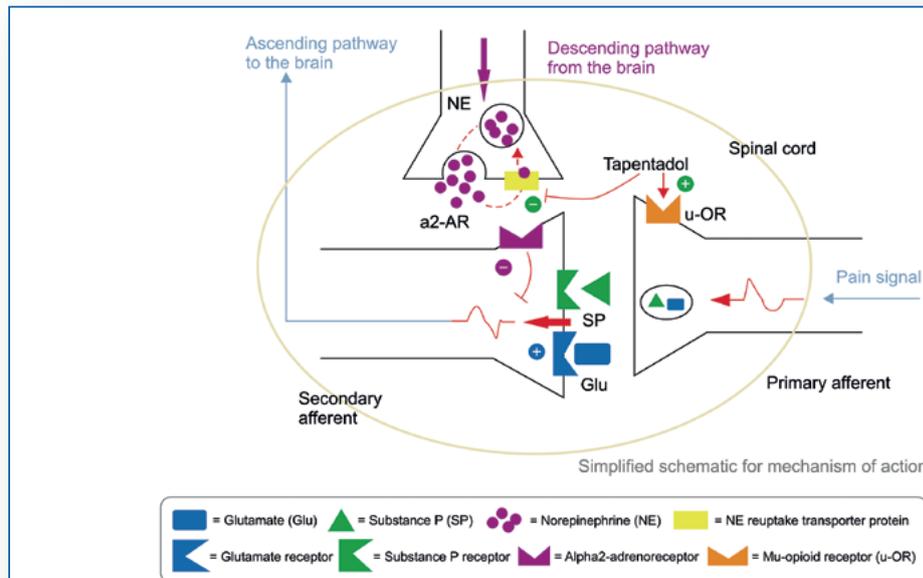


Fig. 1. A dual mode of action mechanism for tapentadol. (Modified from Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B, Schiene K, Hennies HH, Englberger W, et al. (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 265-76. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol* 2006; 80: 53-83).

Conclusion

En plus d'une analgésie réussie, le maintien/l'augmentation de la qualité de vie dans le traitement de la douleur est devenu de plus en plus important ces dernières années. Les patients et leurs proches attendent du traitement de la douleur une analgésie, combinée à peu des effets secondaires et à des restrictions mineures dans leur vie quotidienne (Pannella, Rinonapoli et Coaccioli, 2019). Notre expérience dans le traitement de la douleur postopératoire avec du tapentadol a été très positive jusqu'à présent. Cependant, la préparation est encore relativement «nouvelle» sur le marché. D'autres études doivent être menées afin de pouvoir faire plus de déclarations. À côté de cela, une expérience clinique est requise pour approfondir les connaissances sur l'utilisation et l'implémentation du médicament. Commençons et faisons une étude interprofessionnelle.

Littérature sur <https://siga-fsia.ch/mitglieder/anaesthesie-journal/archiv.html>

Contact:

Ilaria De Lorenzi, Dr méd. Melanie Rehli,
 Freddy Brouwers
 Hôpital cantonal des Grisons Coire
 ilaria.delorenzi@ksgr.ch
 freddy.brouwers@ksgr.ch