

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2024

N°13

THESE

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire

le 26 février 2024

par

ROTH-ASORO Anna

née le 26 novembre 2000 à STRASBOURG

**INTERÊT DE L'ASSOCIATION POUDRE D'OPIUM – PARACÉTAMOL DANS LA
PRISE EN CHARGE DES DOULEURS ODONTOGÈNES MODÉRÉES À SÉVÈRES :
UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE**

Président : Professeur OFFNER Damien

Asseseurs : Docteur BAHI-GROSS Sophie

Docteur STRUB Marion

Docteur BIARD Maxime

Membre invité : Professeur SALVAT Eric



**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE ROBERT FRANK
DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG**

Doyen : **Professeur Florent MEYER**

Doyens honoraires : Professeurs Maurice LEIZE, Youssef HAIKEL, Corinne TADDEI-GROSS

Professeur émérite : Professeur Anne-Marie MUSSET

Responsable administrative : Madame Marie-Renée MASSON

Professeurs des Universités :

Vincent BALL	Ingénierie Chimique, Energétique - Génie des Procédés
Agnès BLOCH-ZUPAN	Sciences Biologiques
François CLAUSS	Odontologie pédiatrique
Jean-Luc DAVIDEAU	Parodontologie
Youssef HAIKEL	Odontologie conservatrice – Endodontie
Olivier HUCK	Parodontologie
Sophie JUNG	Sciences Biologiques
Florent MEYER	Sciences Biologiques
Davide MANCINO	Odontologie conservatrice – Endodontie
Maryline MINOUX	Odontologie conservatrice – Endodontie
Damien OFFNER	Santé publique
Corinne TADDEI-GROSS	Prothèses
Matthieu SCHMITTBUHL	Sciences anatomiques et Physiologie – Imagerie (<i>détachement -> 01/07/2024</i>)



Maitres de Conférences :

Youri ARNTZ	Biophysique moléculaire
Sophie BAHI-GROSS	Chirurgie orale
Yves BOLENDER	Orthopédie Dento-Faciale
Fabien BORNERT	Chirurgie orale (<i>disponibilité -> 01/11/2023</i>)
Claire EHLINGER	Odontologie conservatrice – Endodontie (<i>disponibilité -> 31/08/2024</i>)
Olivier ETIENNE	Prothèses
Gabriel FERNANDEZ DE GRADO	Santé publique
Florence FIORETTI	Odontologie conservatrice – Endodontie
Catherine-Isabelle GROS	Sciences anatomiques et Physiologie – Imagerie
Nadia LADHARI	Sciences anatomiques et Physiologie – Imagerie (<i>disponibilité -> 03/12/2023</i>)
Catherine PETIT	Parodontologie (<i>délégation -> 01/01/2024</i>)
François REITZER	Odontologie conservatrice – Endodontie
Martine SOELL	Parodontologie
Marion STRUB	Odontologie pédiatrique
Xavier VAN BELLINGHEN	Sciences anatomiques et Physiologie – Imagerie
Delphine WAGNER	Orthopédie Dento-Faciale
Etienne WALTMANN	Prothèses
Claire WILLMANN	Prothèses

REMERCIEMENTS.

À Monsieur le Professeur Damien Offner,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse, d'avoir accepté de la diriger et de m'avoir fait confiance pour la mener à bien. Je vous remercie pour votre riche enseignement universitaire qui a su me rendre très attentive aux mesures d'hygiène tant dans ma pratique au sein du pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires et que dans ma future pratique. Je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de toute ma sympathie et ma gratitude.

À Madame le Docteur Sophie Bahi-Gross,

Je me souviendrais de la richesse et de la qualité de vos enseignements théoriques et cliniques en chirurgie orale, qui m'ont accompagnée de ma première à ma dernière année d'études, et m'accompagneront à vie. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude et mon respect le plus sincère.

À Madame le Docteur Strub Marion,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés comme étudiante cette année au sein de l'Unité Fonctionnelle d'Odontologie Pédiatrique. Merci pour votre confiance et votre bienveillance. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Maxime Biard,

Je vous remercie de m'honorer par votre présence au sein de ce jury. Je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de toute ma sympathie et ma gratitude.

À Monsieur le Professeur Eric Salvat,

Votre présence au sein de ce jury m'honore. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Alain Azuelos,

Vous me faites l'honneur d'être le parrain de cette thèse. Je vous remercie pour tous vos conseils, votre gentillesse, votre disponibilité et votre aide tout au long des années où j'ai eu la chance de travailler à vos côtés. Merci de m'avoir donné le goût à l'implantologie et à la prothèse, tant fixée qu'amovible. Je vous prie de recevoir l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

À ma maman,

Ta générosité débordante et ton altruisme sont sans aucun doute les qualités qui m'ont guidé à cette vocation aujourd'hui. Tu n'as jamais cessé de croire en moi et me montrer comment repousser mes limites. Merci maman, je t'aime.

À mes grands-parents Jacqueline et Pierre (z'I) Roth,

J'espère que vous êtes fiers de mon parcours, et je vous remercie pour tout ce que vous m'avez transmis.

À Monique et Didier,

Qui ont été et sont des soutiens sans failles et qui ont toujours cru en moi, merci.

Aux Docteurs Laure et Patrick (z'I) Felsen, Docteur Bruno Grollemund, Docteur Agnès Bloch-Zuppan, Docteur Georges Garnek, Docteur Laura Krumenacker, et Docteur Emmanuel Beau,

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour tout ce que vous m'avez appris et la vocation que vous m'avez transmise. Merci pour votre générosité, votre sympathie, votre patience et votre bienveillance à mon égard.

À Chloé et Chloé,

Mes deux plus fidèles soutiens. Merci de m'avoir portée et supportée pendant ces années d'études.

À tous mes enseignants, camarades de promotion, et amis, pour votre présence et votre soutien tout au long de mon cursus, **et à mes anciens patients et ceux à venir.**

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2024

N°13

THESE

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire

le 26 février 2024

par

ROTH-ASORO Anna

née le 26 novembre 2000 à STRASBOURG

**INTERÊT DE L'ASSOCIATION POUDRE D'OPIUM – PARACÉTAMOL DANS LA
PRISE EN CHARGE DES DOULEURS ODONTOGÈNES MODÉRÉES À SÉVÈRES :
UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE**

Président : Professeur OFFNER Damien

Assesseurs : Docteur BAHY-GROSS Sophie

Docteur STRUB Marion

Docteur BIARD Maxime

Membre invité : Professeur SALVAT Eric

Table des matières

Introduction.....	7
1. Introduction à la douleur et aux antalgiques	9
1.1. Définitions de la douleur	9
1.2. Les mécanismes générateurs de douleur	9
1.3. Place de la gestion de la douleur dans la pratique du chirurgien-dentiste	10
1.3.1. Étiologies des douleurs odontogènes	10
1.3.2. Importance clinique de la gestion de la douleur.....	12
1.4. Définition des antalgiques	13
1.5. Classification des antalgiques	13
1.5.1. En fonction de leur palier	13
1.5.2. En fonction de leur mécanisme d'action	15
1.5.2.1. Tableau et schéma récapitulatifs	15
1.5.2.2. Mécanisme d'action des opioïdes.....	17
1.6. Quand prescrit-on des antalgiques en chirurgie dentaire ?.....	24
2. L'arsenal thérapeutique : les différents antalgiques de palier II disponibles sur le marché (formulations, contre-indications, effets indésirables et limites)	25
2.1. Codéine + ibuprofène	25
2.2. Codéine + paracétamol	26
2.3. Codéine + paracétamol + caféine.....	27
2.4. Dihydrocodéine.....	28
2.5. Paracétamol + poudre d'opium + caféine.....	29
2.6. Paracétamol + poudre d'opium.....	30
2.7. Tramadol	31
2.8. Tramadol + paracétamol.....	32
3. Revue de la littérature	35
3.1. Évaluation de l'efficacité des différents antalgiques de palier II dans le traitement des douleurs odontogènes modérées à sévères	35
3.1.1. Revue systématique de la littérature.....	35
3.1.2. Pourquoi la littérature fait état de si peu de références aux associations antalgiques comprenant de la poudre d'opium ?.....	38

3.1.3. Pourquoi certaines spécialités prescrites et documentées à l'étranger ne le sont pas en France ?	40
3.2. Limite concernant l'association d'antalgiques de palier I et de codéine : métabolisation différentielle de la codéine en fonction des patients	41
3.3. Cas de la dihydrocodéine	43
3.4. Cas du tramadol	43
3.5. Intérêt de l'association paracétamol poudre d'opium +/- caféine	44
3.5.1. Pour pallier une métabolisation insuffisante de la codéine, et moindre du tramadol par le CYP2D6 chez certains individus.....	44
3.5.2. Dans la littérature : pour traiter les douleurs d'origine dentaire	45
4. Discussion : doit-on changer nos habitudes de prescription ?.....	46
4.1. Prescriptions alternatives chez les patients avec un métabolisme déficient du CYP2D6	46
4.2. Considérations économiques	48
4.3. Pharmacovigilance	51
4.4. Personnaliser la prescription	52
4.4.1 Tableaux décisionnels	52
4.4.2. La « predictive, preventive, personalized and participatory medicine »	55
4.4.3. Le cas des douleurs neuropathiques	57
4.4.4. Prescription antalgique en odontologie pédiatrique	59
Conclusions	62
Bibliographie.....	65

Liste des figures

Figure 1 Innervation afférente de la cavité buccale

Source : Netter F. Atlas Netter d'anatomie humaine. 8^{ème} édition. Elsevier Masson. 2023

Figure 2 Représentation schématique de la progression des lésion carieuses et la réponse de la pulpe [11]

Figure 3 Recto et verso de l'échelle visuelle analogique

Source : EVA (Échelle visuelle analogique) – Pediadol [Internet]. Disponible sur : <https://pediadol.org/eva-echelle-visuelle-analogique/>

Figure 4 Prescription antalgique en fonction de l'intensité de la douleur [17]

Figure 5 Tableau récapitulatif des mécanismes d'action des différents antalgiques (iconographie personnelle) [2]

Figure 6 Schéma récapitulatif des mécanismes d'action des différents antalgiques (iconographie personnelle) [2]

Figure 7 Processus aboutissant à la survenue de douleurs odontogènes (iconographie personnelle) [18]

Figure 8 Transduction du message douloureux : stimulation nociceptive au niveau de la dent (iconographie personnelle) [2]

Figure 9 Transmission du message douloureux : du système nerveux périphérique vers le système nerveux central (iconographie personnelle) [18]

Figure 10 Synapse : activation des récepteurs morphiniques et répercussions intracellulaires (iconographie personnelle) [3]

Figure 11 Schéma récapitulatif du mécanisme d'action de la morphine sur les douleurs odontogènes (iconographie personnelle) [3]

Figure 12 Métabolisme de la poudre d'opium et de la codéine (iconographie personnelle) [20]

Figure 13 Métabolisme du tramadol (iconographie personnelle) [2]

Figure 14 Tableau récapitulatif des caractéristiques de l'association codéine + ibuprofène [23], [24]

Figure 15 Tableau récapitulatif des caractéristiques de l'association codéine + paracétamol [25], [26]

Figure 16 Tableau récapitulatif des caractéristiques de l'association Codéine + paracétamol + caféine [27], [28]

Figure 17 Tableau récapitulatif des caractéristiques de la dihydrocodéine [29], [30]

Figure 18 Tableau récapitulatif des caractéristiques de l'association poudre d'opium + paracétamol + caféine [31], [32]

Figure 19 Tableau récapitulatif des caractéristiques de l'association poudre d'opium + paracétamol [33], [34]

Figure 20 Tableau récapitulatif des caractéristiques du tramadol [35], [36]

Figure 21 Tableau récapitulatif des caractéristiques de l'association tramadol + paracétamol [37], [38]

Figure 22 Inflammation tissulaire causée par une avulsion dentaire (iconographie personnelle) [2], [18]

Figure 23 Les associations antalgiques incluses dans la revue systématique de la littérature (iconographie personnelle) [41]

Figure 24 Modalités de la commercialisation des spécialités LAMALINE® et IZALGI® [44], [45]

Figure 25 Évolution de la prévalence d'utilisation des antalgiques faibles de 2006 à 2015 dans la population de l'étude DANTE (Décennie d'ANTalgiques En France) [48]

Figure 26 Schéma simplifié récapitulant le métabolisme de la codéine par le CYP2D6 (iconographie personnelle) [3]

Figure 27 Les différents types de métaboliseurs des molécules métabolisées par le CYP2D6 et estimation de leur fréquence au sein de la population européenne (iconographie personnelle) [53]

Figure 28 Contre-indications des associations du paracétamol à la codéine et à la poudre d'opium (+/- caféine) (iconographie personnelle) [26] à [32]

Figure 29 Podium des spécialités, de la plus économique à la plus coûteuse (iconographie personnelle) [23] à [39]

Figure 30 Tableau récapitulant le coût d'une boîte et d'un traitement sur 72h des antalgiques de palier II, ainsi que les posologies conseillées par l'HAS (iconographie personnelle) [23] à [39]

Figure 31 Tableau décisionnel : indications et contre-indications des antalgiques de palier II en fonction de l'âge, et des états pathologiques et physiologiques du patient (iconographie personnelle) [23] à [39]

Figure 32 Tableau décisionnel : indications et contre-indications des antalgiques de palier II en fonction des traitements, et antécédents dentaires et médicamenteux du patient (iconographie personnelle) [23] à [39]

Figure 33 Caractéristiques des douleurs nociceptives et neuropathiques [64]

Figure 34 Prescription des antalgiques en odontologie pédiatrique en fonction de l'âge [23] à [39]

Introduction

Les douleurs d'origine dentaire sont parmi les affections les plus courantes rencontrées en pratique dentaire. Ces douleurs, souvent intenses, peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie des patients [1]. Par conséquent, il est essentiel de trouver des approches thérapeutiques efficaces pour soulager ces douleurs et améliorer le bien-être des patients.

Le paracétamol, un analgésique couramment utilisé, est connu pour son efficacité dans le soulagement des douleurs légères à modérées. Cependant, lorsqu'il est utilisé seul, il peut ne pas être suffisant pour soulager les douleurs dentaires plus intenses, c'est-à-dire modérées à sévères [2].

Le paracétamol codéiné est une combinaison médicamenteuse couramment utilisée pour le traitement de la douleur modérée à sévère. Le paracétamol agit en inhibant les enzymes responsables de la production de prostaglandines, réduisant ainsi la douleur et l'inflammation [2].

La codéine, quant à elle, est un opioïde faible qui se lie aux récepteurs opioïdes dans le système nerveux central, augmentant ainsi le seuil de perception de la douleur. La codéine nécessite une métabolisation préalable pour se transformer en morphine : cette dernière est responsable de l'effet analgésique. Ce processus de métabolisation est catalysé par un cytochrome appelé CYP2D6 [3].

Le tramadol est une autre molécule faisant partie de l'arsenal thérapeutique du chirurgien-dentiste pour soulager ces douleurs : le tramadol peut se lier directement aux récepteurs morphiniques, mais, tout comme la codéine, il subit une métabolisation par le CYP2D6. Celle-ci est indispensable pour obtenir son métabolite actif, l'O-démethyl-tramadol qui est lui aussi responsable d'un effet analgésique central [4].

Chez certains individus, le cytochrome CYP2D6 est inefficace ou absent [5], ce qui entraîne une métabolisation réduite de la codéine en morphine, et du tramadol en son métabolite actif l'O-démethyl-tramadol. Par conséquent, ces patients peuvent ne pas bénéficier pleinement de l'effet analgésique de la codéine, alors que celui du tramadol

se verra atténué. Inversement, certains patients sont des métaboliseurs dits « ultra-rapides » de ces molécules : ce qui augmente le risque de survenue d'effets indésirables par surdosage du traitement [6].

La poudre d'opium, dérivée du pavot à opium, contient des alcaloïdes opioïdes tels que la morphine et la codéine [7]. La morphine agit directement sur les récepteurs opioïdes sans nécessiter de métabolisation préalable (contrairement à la codéine). On peut se demander si l'opium peut pallier l'inefficacité de la métabolisation de la codéine (et du tramadol) chez les patients déficients en CYP2D6 en fournissant un soulagement analgésique plus efficace. Le cas échéant, les chirurgiens-dentistes doivent-ils modifier leurs habitudes de prescription en le prescrivant en première intention ?

Pour répondre à ces questions, cette thèse se propose de réaliser une revue de la littérature afin de discuter des indications et des limites des différents antalgiques de palier II prescrits par les chirurgiens-dentistes pour soulager les douleurs d'origine dentaire modérées à sévères afin de réaliser une prescription davantage personnalisée et adaptée à chaque patient.

1. Introduction à la douleur et aux antalgiques

1.1. Définitions de la douleur

L'étymologie latine du mot « douleur » est « dolorem » qui signifie « souffrance physique ou morale » [8].

Selon le dictionnaire Larousse [9] la « douleur » est définie comme une « sensation pénible, désagréable, ressentie dans une partie du corps ».

Selon l'International Association for the Study of Pain (IASP) la douleur est une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à, ou ressemblant à celle associée à, une lésion tissulaire réelle ou potentielle [...] La douleur est toujours une expérience personnelle qui est influencée à des degrés divers par des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux. » [8].

1.2. Les mécanismes générateurs de douleur

La douleur peut être [10] :

- Due à un excès de nociception : stimulation des récepteurs périphériques.
- Neuropathique : hyperactivité spontanée par lésion des voies de la sensibilité au niveau du système nerveux sans stimulation nociceptive.
- Inexpliquée : douleur dont l'origine n'est pas connue et qui serait principalement causée par des facteurs psychologiques, émotionnels et/ou comportementaux.

Les douleurs par excès de nociception sont celles qui vont nous intéresser : ce sont les douleurs à l'origine de la plupart des consultations en urgence des patients car leur étiologie est bien souvent une atteinte de l'organe dentaire. Leur prise en charge peut comprendre notamment la mise en place d'un traitement antalgique (associé à un geste local).

1.3. Place de la gestion de la douleur dans la pratique du chirurgien-dentiste

1.3.1. Étiologies des douleurs odontogènes

Les douleurs odontogènes ont pour origine le système trigéminal [11] : certaines branches du nerf trijumeau (V) assurent l'innervation des dents [12].

Le nerf maxillaire (V.2) deuxième branche du nerf trijumeau assure l'innervation sensitive de la face. Il est issu du ganglion trigéminal du nerf trijumeau. Il passe par le foramen rond de la base du crane puis, dans la fosse ptérygo-palatine, il donne notamment :

- Les rameaux alvéolaires supérieurs et postérieurs qui assurent l'innervation sensitive des molaires maxillaires.
- Les rameaux alvéolaires supérieurs et antérieurs qui assurent l'innervation sensitive des dents antérieurs maxillaires.

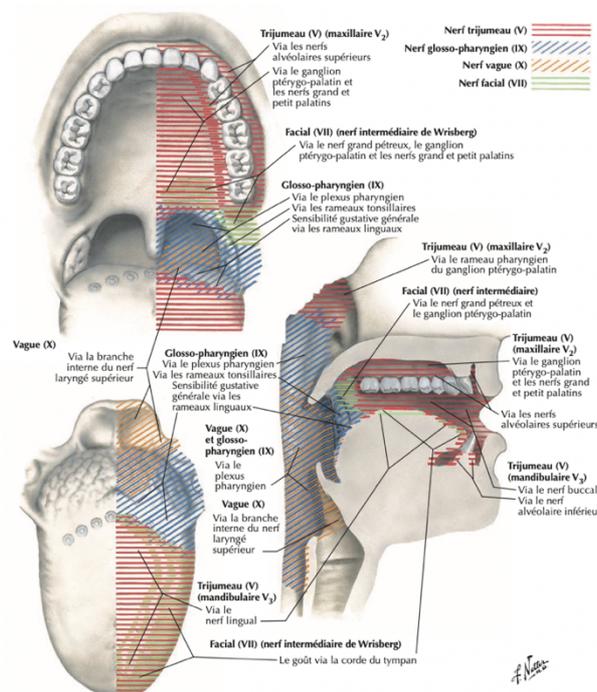


Figure 1 Innervation afférente de la cavité buccale [source : cf. liste des figures]

Le nerf alvéolaire inférieur, branche terminale du nerf mandibulaire (V3), assure l'innervation sensitive de la mandibule et des dents mandibulaires. Il passe par le foramen ovale puis, dans la fosse infra-temporale, il donne notamment le nerf alvéolaire inférieur, qui pénètre dans le canal mandibulaire pour assurer l'innervation sensitive des dents postérieures mandibulaires. Le nerf se divise, en regard des prémolaires, en nerf incisif qui assure l'innervation sensitive des canines et incisives inférieures.

La simple stimulation de la pulpe, et donc des fibres nerveuses la constituant est à l'origine de douleur : l'organe dentaire est le seul de l'organisme pour lequel l'allodynie est normale, cela implique que toute stimulation de la pulpe est susceptible d'être vécue négativement par le patient.

Prenons l'exemple du processus carieux. L'inflammation de la pulpe causée par ce dernier peut être à l'origine de douleurs odontogènes d'intensité variable [11].

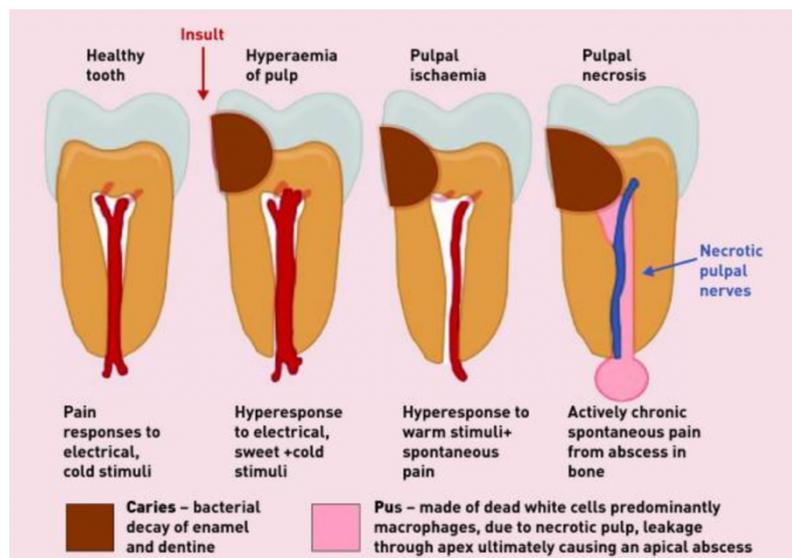


Figure 2 Représentation schématique de la progression des lésions carieuses et la réponse de la pulpe, [11]

Histologiquement cela se traduit par :

- Initialement on peut observer histologiquement une hyperémie pulpaire. Les symptômes sont ceux d'une pulpite réversible : douleur allodynique non rémanente après arrêt de la stimulation (durant quelques secondes), bien localisée à la dent atteinte, déclenchée par des stimuli thermiques/sucrés et/ou acides.
- Lorsque le processus carieux évolue (se rapproche davantage de la pulpe) on peut observer histologiquement une ischémie pulpaire. Les symptômes sont alors ceux d'une pulpite irréversible : les douleurs deviennent spontanées et sont rémanentes après arrêt de la stimulation (quelques minutes), et difficiles à localiser précisément (car elles peuvent être irradiantes).

Lorsque le processus se poursuit, la nécrose septique de la pulpe peut entraîner une parodontite/abcès apical(e) aigu(e) : la douleur résulte alors de la stimulation des fibres nerveuses contenues dans l'os péri-apical à cause de la pression induite par l'inflammation voire l'infection (en cas de collection purulente) du péri-apex.

1.3.2. Importance clinique de la gestion de la douleur

Les douleurs odontogènes aiguës sont susceptibles de réduire la qualité de vie associée à la santé des patients [1]. Une gestion efficace de la douleur permet de réduire l'inconfort et d'améliorer le bien-être global du patient. Cela favorise également une expérience positive chez le chirurgien-dentiste, renforçant ainsi la confiance et la satisfaction du patient.

Une gestion appropriée de la douleur avant, pendant et après un acte de soin ou de chirurgie bucco-dentaire permet de minimiser ces douleurs aiguës et de rendre l'intervention plus supportable pour le patient.

Les douleurs d'origine dentaire peuvent être très intenses : les douleurs d'origine endodontique atteignent souvent 7 ou plus sur une échelle de 0 à 10 [13]. La prescription d'antalgiques suffisamment forts est alors essentielle pour espérer un effet analgésique suffisant avant la prise en charge clinique.

1.4. Définition des antalgiques

Selon le dictionnaire Larousse [14] un « antalgique » est défini comme une « substance (et ses effets) propre à calmer la douleur ».

1.5. Classification des antalgiques

1.5.1. En fonction de leur palier

L'Échelle visuelle analogique permet une auto-évaluation de la douleur du patient et de la définir pour le praticien sur une échelle allant de 0 à 10 [15].

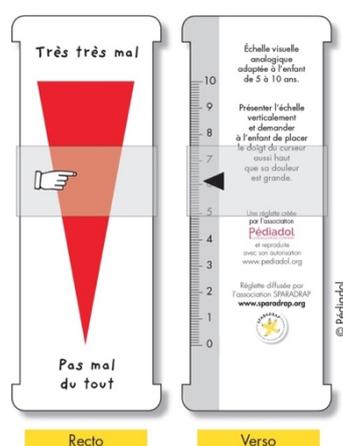


Figure 3 Recto et verso de l'échelle visuelle analogique [source : cf. liste des figures]

Nous pouvons aussi utiliser l'échelle numérique : elle mesure la douleur de 0 à 10 ou 0 à 100. Le patient nécessite une prise en charge de la douleur si $EN \geq 4/10$ (échelle de 0 à 10 en cm) ou $EN \geq 40/100$ (échelle de 0 à 100 en mm) [15].

La classification la plus largement utilisée des antalgiques est celle mise en place par l'OMS sous forme de paliers en fonction de l'intensité de la douleur ressentie par le patient [16] :

- Légère/faible = EVA de 1 à 4 = antalgique de palier I
- Modérée = EVA de 4 à 7 = antalgique de palier II
- Sévère = EVA de 7 à 10 = antalgique de palier III

Douleur	Traitement	Modalités
Faible	Paracétamol	4 g/j
Modérée à intense	AINS* <i>per os</i> (propioniques, fénamates)	Limiter la durée à 72 h
	Tramadol	50 à 100 mg/4 à 6 h
	Association codéine + paracétamol	60 mg de codéine pour 1 g de paracétamol/6 h
	Association tramadol + paracétamol	T : 50 à 100 mg/4 à 6 h P : 1 g/6 h
Persistante et résistante aux antalgiques précités	Association AINS + paracétamol codéiné ou tramadol	Adapter la durée (AINS* : moins de 72 h)
	Opioïde fort	Rechercher une complication responsable de la persistance de la douleur
Neuropathique	Association antalgique (sauf AINS) + corticoïdes	

* AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

Figure 4 Prescription antalgique en fonction de l'intensité de la douleur [17]

Les recommandations de l'HAS pour la pratique clinique afin de prévenir et traiter les douleurs post-opératoires en chirurgie buccale, publiées en novembre 2005 citent, parmi les antalgiques disponibles pour soulager les douleurs d'intensité modérée à intense/sévère [17] :

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens *per os*
- Le tramadol
- L'association codéine + paracétamol
- L'association tramadol + paracétamol

Il n'y a aucune mention de l'association du paracétamol avec la poudre d'opium : on peut supposer que la prescription des spécialités IZALGI® et LAMALINE® soit une pratique récente.

1.5.2. En fonction de leur mécanisme d'action

1.5.2.1. Tableau et schéma récapitulatifs

Molécule(s)	Palier	Mécanisme d'action
Paracétamol	I	Encore mal défini, probable inhibition d'une cyclo-oxygénase (COX) cérébrale diminuant la synthèse de prostaglandines + effet sérotoninergique en potentialisant les contrôles inhibiteurs de la douleur Inhibition de l'activité des COX 1 et 2 inhibant la production de prostaglandines
Anti-inflammatoires non-stéroïdiens		
Paracétamol codéiné		La codéine se fixe aux récepteurs aux opioïdes (surtout μ) avec une action antalgique à tous les niveaux des voies de la douleur : central, spinal et périphérique (doit être métabolisée par le CYP2D6 pour observer l'effet antalgique)
Paracétamol + poudre d'opium +/- caféine	II	La poudre d'opium contient des alcaloïdes opioïdes tels que la morphine et la codéine qui agissent directement sur les récepteurs opioïdes (sans métabolisation préalable)
Tramadol		C'est un agoniste faible pour les récepteurs morphiniques : son principal métabolite actif, le O-démethyl tramadol se lie avec une affinité 200 fois plus importante sur les récepteurs opioïdes que le tramadol
Tramadol + paracétamol		<i>Idem paracétamol et tramadol</i>
Morphine	III	Opiacé avec une action dépressive spinale directe et supra-spinale sur la transmission des messages nociceptifs en se liant aux récepteurs morphiniques

Figure 5 Tableau récapitulatif des mécanismes d'action des différents antalgiques (iconographie personnelle) [2]

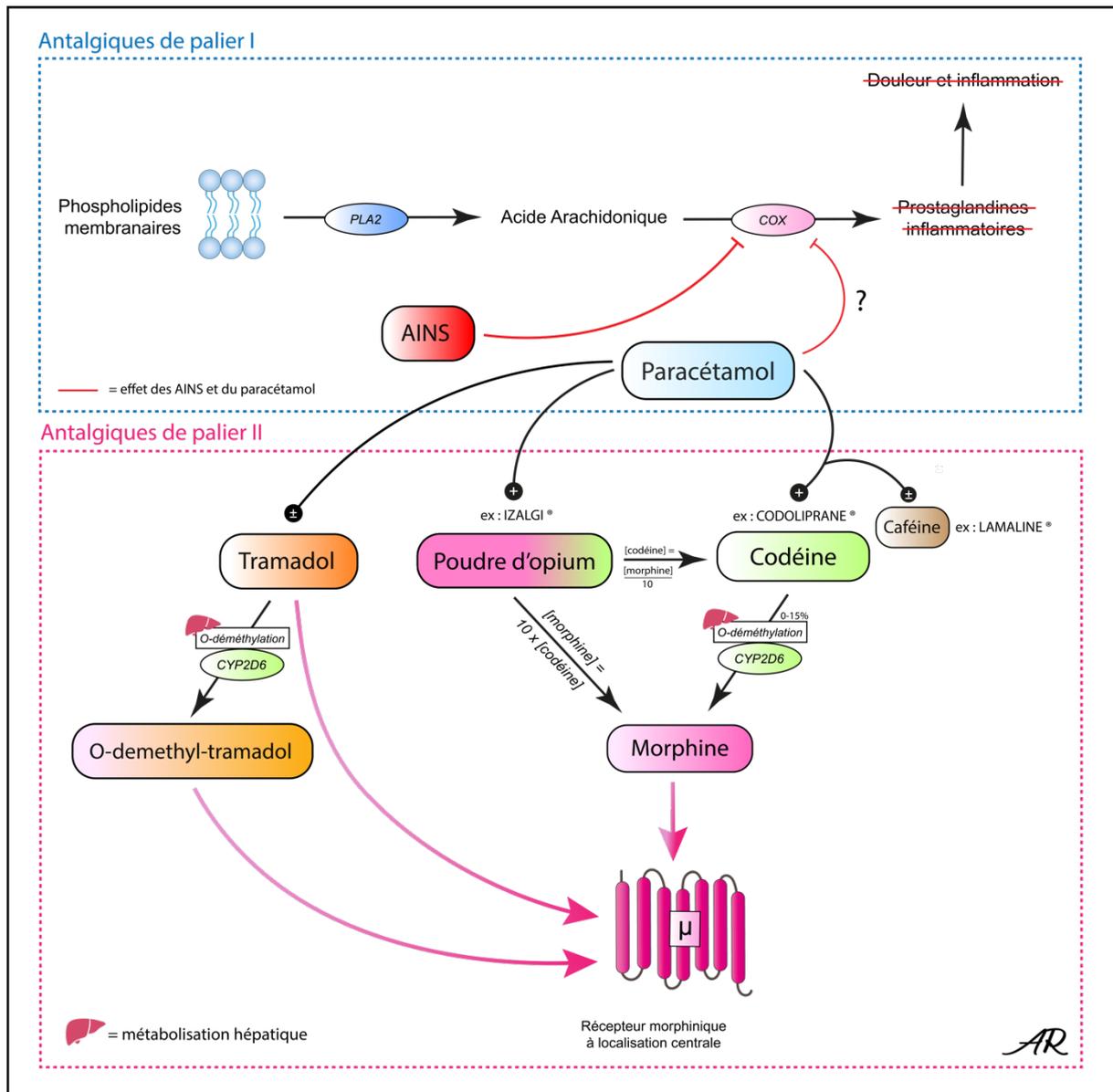


Figure 6 Schéma récapitulant les mécanismes d'action des différents antalgiques (iconographie personnelle) [2]

Les antalgiques de palier I (les AINS et le paracétamol) possèdent un effet analgésique principalement périphérique : ils inhibent la métabolisation de l'acide arachidonique en prostaglandines pro-inflammatoires par les cyclo-oxygénases (COX) [2].

Les antalgiques de palier II quant à eux (le tramadol, et les associations de paracétamol avec de la poudre d'opium ou de la codéine) ont un effet essentiellement analgésique central en se liant directement ou indirectement (via leurs métabolites) aux récepteurs morphiniques [2].

1.5.2.2. Mécanisme d'action des opioïdes

La perception de la douleur par le patient repose sur quatre processus majeurs : la transduction, la transmission, la modulation, et la perception du signal douloureux [18].

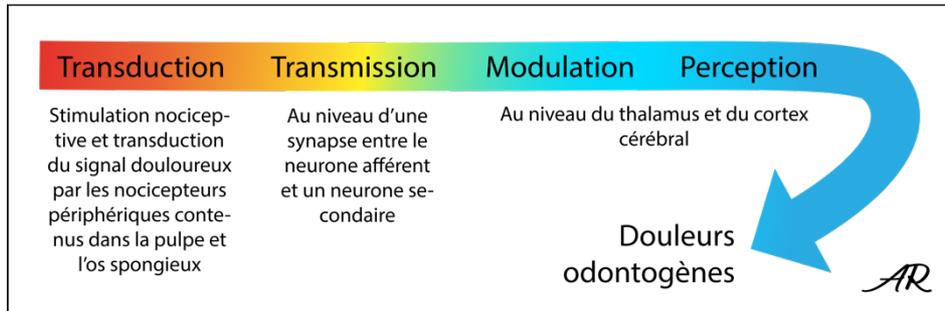


Figure 7 Processus aboutissant à la survenue de douleurs odontogènes (iconographie personnelle) [18]

La transduction du message douloureux passe par une stimulation nociceptive causée par une atteinte de l'organe dentaire. La stimulation des nocicepteurs périphériques présents dans la pulpe et l'os spongieux (lorsqu'une lésion carieuse évolue en pulpopathie voire parodontopathie par exemple) est transmise par des neurones afférents sensitifs dits primaires, constituant les fibres A δ (delta) et C [2]. Les noyaux de ces neurones sont situés dans les corps cellulaires qui forment les ganglions rachidiens.

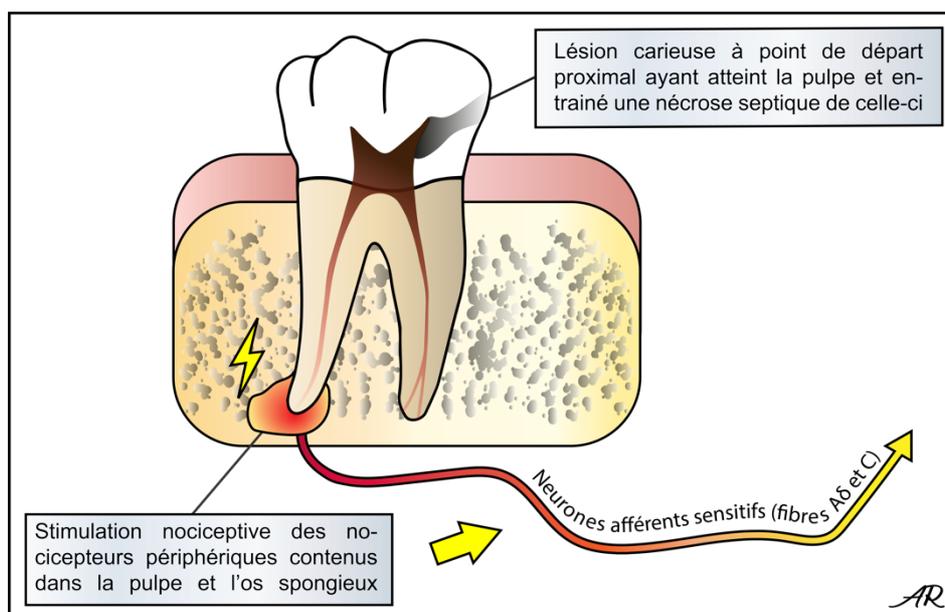


Figure 8 Transduction du message douloureux : stimulation nociceptive au niveau de la dent (iconographie personnelle) [2]

Dans la moelle épinière, au niveau de la corne postérieure de la substance grise, une synapse entre le neurone primaire afférent et un neurone secondaire assure la transmission du signal douloureux vers le thalamus puis le cortex [18].

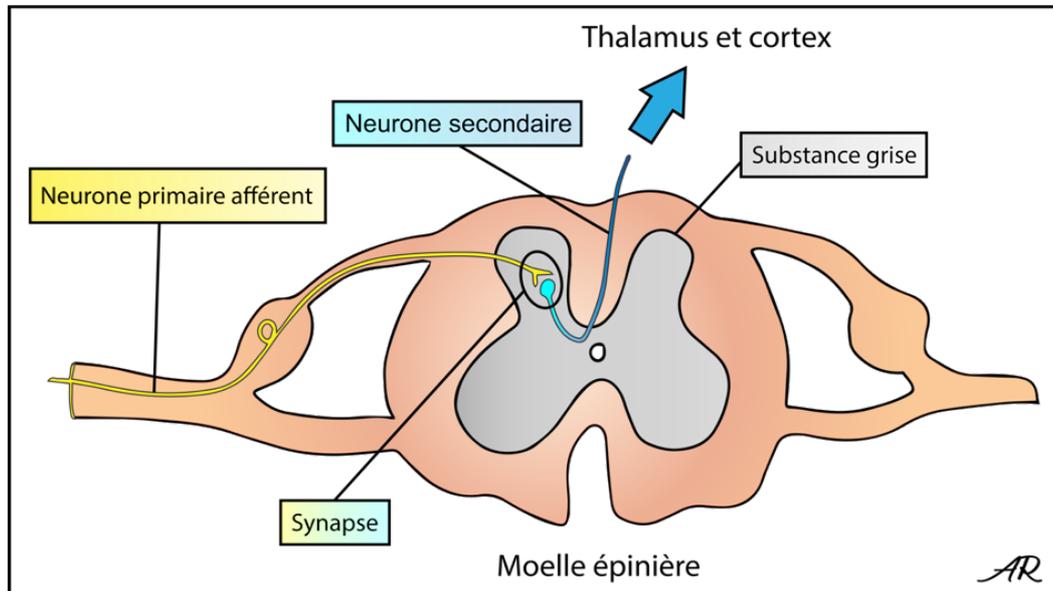


Figure 9 Transmission du message douloureux : du système nerveux périphérique vers le système nerveux central (iconographie personnelle) [18]

À ce niveau on retrouve 3 zones distinctes :

- La terminaison axonale du neurone pré-synaptique
- La fente synaptique comprise entre les neurones pré-synaptique et post-synaptique
- La membrane du neurone post-synaptique

La transmission du signal douloureux à ce niveau se poursuit avec la libération de neurotransmetteurs du neurone pré-synaptique dans la fente synaptique, et leur liaison à des récepteurs au niveau de la surface du neurone post-synaptique : ce dernier est activé et peut se projeter vers le thalamus et le cortex.

Les récepteurs morphiniques se situent à la fois au niveau de la membrane des neurones pré- et post-synaptiques : la poudre d'opium se décompose en morphine et en codéine. La codéine quant à elle nécessite une métabolisation par le CYP2D6 (cette

métabolisation a lieu dans le foie) afin d'être transformée en morphine capable de se lier directement aux récepteurs morphiniques.

La liaison de la morphine au récepteur μ transmembranaire au niveau de la membrane plasmique du neurone présynaptique entraîne la fermeture des canaux calciques présynaptiques ce qui à son tour engendre une moindre libération des neurotransmetteurs transmettant le signal douloureux.

Au niveau du neurone post-synaptique s'ensuit l'ouverture des canaux potassiques, entraînant une hyperpolarisation de la cellule : le neurone est alors moins sensible à l'influx excitateur (signal douloureux).

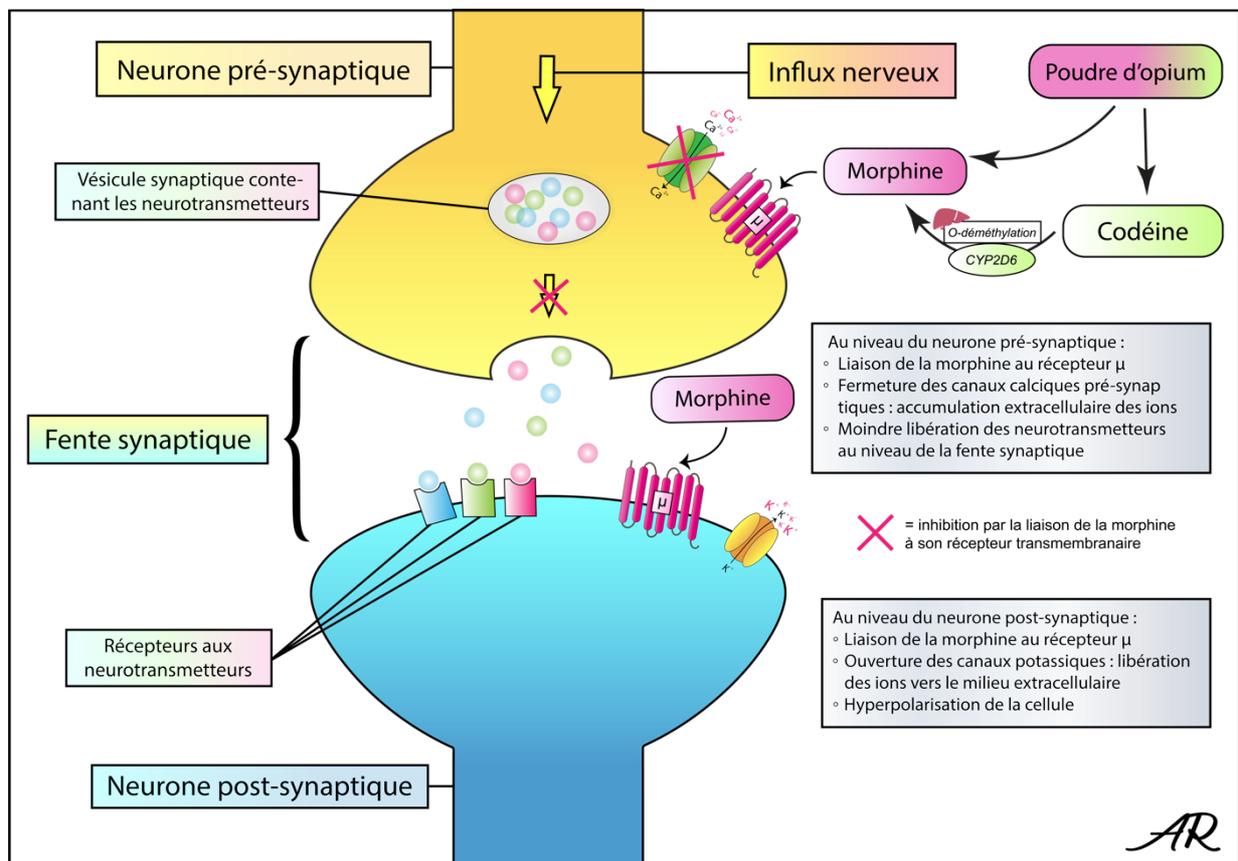


Figure 10 Synapse : activation des récepteurs morphiniques et répercussions intracellulaires (iconographie personnelle) [3]

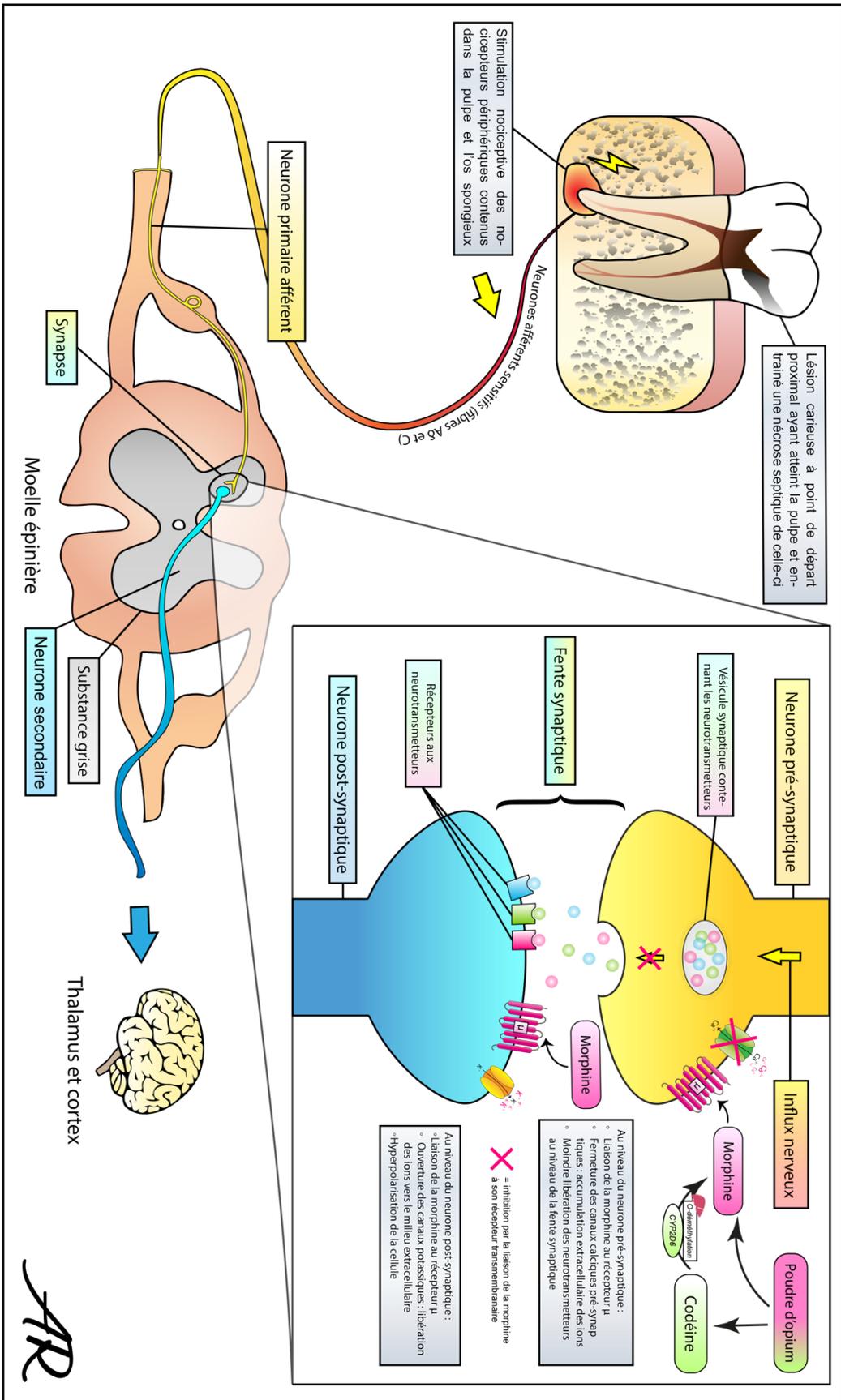


Figure 11 Schéma récapitulatif du mécanisme d'action de la morphine sur les douleurs odontogènes (iconographie personnelle) [3]

1.5.2.3. Métabolisme de la poudre d'opium et de la codéine

L'obtention de l'effet analgésique central de l'association du paracétamol à la poudre d'opium ou à la codéine repose sur la liaison de la morphine et ses métabolites actifs aux récepteurs morphiniques.

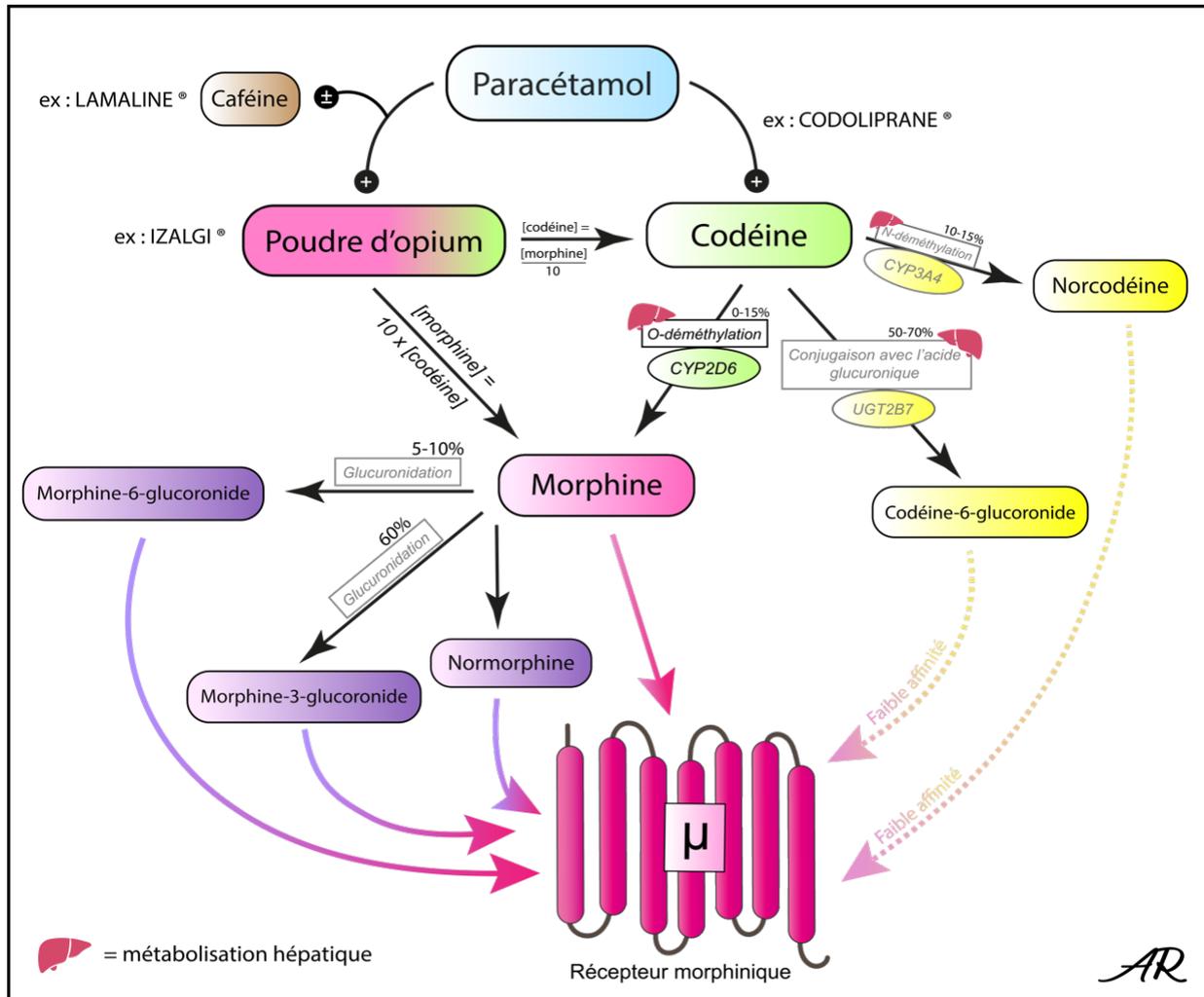


Figure 12 Métabolisme de la poudre d'opium et de la codéine (iconographie personnelle) [20]

Les alcaloïdes opioïdes contenus dans la poudre d'opium sont principalement la morphine et la codéine : la morphine est présente en quantité dix fois supérieure comparé à la codéine [19]. La codéine est une pro-drogue : elle ne peut être active qu'à condition d'être préalablement métabolisée par le CYP2D6 en morphine [5].

Après un premier passage hépatique la morphine est transformée en [20] :

- Morphine-3-glucoronide (par glucuronidation) : ne joue pas de rôle dans l'analgésie mais est responsable de certains effets indésirables du traitement
- Morphine-6-glucoronide (par glucuronidation) : c'est un métabolite de la morphine cinquante fois plus actif que cette dernière, et pouvant se lier au récepteur morphinique
- Normorphine : résulte de la déméthylation de la morphine, elle peut également se lier au récepteur morphinique

Après le premier passage hépatique la codéine est transformée en [20] :

- Morphine : le cytochrome CYP2D6 hépatique assure la métabolisation de la codéine en morphine qui pourra se lier directement au récepteur morphinique
- Codéine-6-glucuronide : la codéine est conjuguée à l'acide gluconique par la UGT2B7, tout comme la norcodéine elle possède une faible affinité aux récepteurs morphiniques
- Norcodéine : elle résulte de la N-déméthylation de la codéine par le CYP3A4

Le cytochrome CYP2D6 possède un polymorphisme génétique marqué : près de 172 allèles différents ont été décrits par génotypage [21]. Il y a donc des niveaux de métabolisation de la codéine différents dans la population : l'efficacité de l'analgésie mise en place dépend donc inévitablement du génotype du CYP2D6.

En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme l'effet analgésique du traitement ne pourra être optimal [22] : les douleurs perçues par le patient et vécues négativement vont persister. Inversement, les métaboliseurs dits « rapides » voire « ultra-rapides » vont métaboliser le médicament plus rapidement, ce qui peut se traduire par une augmentation plus rapide des taux sériques de la substance active, et donc augmenter le risque de survenue d'effets indésirables, voire d'un surdosage [6].

1.5.2.4. Métabolisme du tramadol

Le tramadol est un antalgique de palier II, opioïde faible, indiqué pour soulager les douleurs odontogènes d'intensité modérée à sévère, seul, ou associé au paracétamol [17]. C'est un agoniste faible pour les récepteurs morphiniques : son principal métabolite actif, le O-démethyl-tramadol se lie avec une affinité 200 fois plus importante sur les récepteurs opioïdes que le tramadol [2].

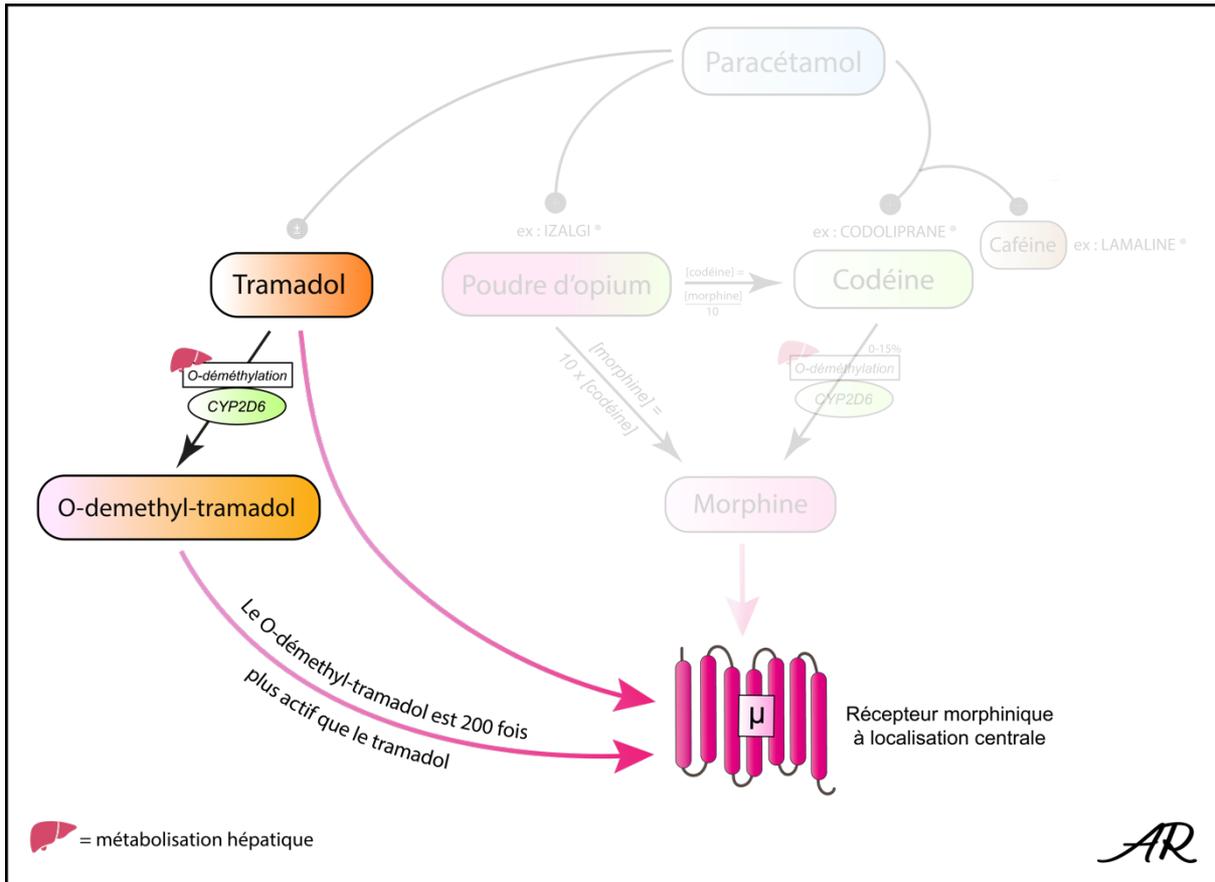


Figure 13 Métabolisme du tramadol (iconographie personnelle) [2]

L'efficacité de l'analgésie repose donc à la fois sur la liaison du tramadol à son récepteur, et sur la métabolisation de ce dernier en O-démethyl-tramadol par le cytochrome CYP2D6, lui aussi capable de se lier au récepteur morphinique [2].

Pour rappel, chez certains individus, le cytochrome CYP2D6 est inefficace ou absent [5], ce qui entraîne inévitablement une métabolisation réduite du tramadol en son métabolite actif l'O-démethyl-tramadol. Par conséquent, on peut supposer que ces

patients risquent de ne pas bénéficier pleinement de l'effet analgésique du tramadol qui se verra atténué.

1.6. Quand prescrit-on des antalgiques en chirurgie dentaire ?

En chirurgie dentaire la prescription antalgique peut se faire selon deux modalités :

- Prescription anticipée afin de prévenir l'apparition de douleurs (ex : en amont d'un acte de chirurgie orale).
- Prescription lorsque le patient se présente au cabinet dentaire avec des douleurs odontogènes (ex : dans le cadre d'une consultation en urgence pour une pulpopathie ou une parodontopathie).

2. L'arsenal thérapeutique : les différents antalgiques de palier II disponibles sur le marché (formulations, contre-indications, effets indésirables et limites)

2.1. Codéine + ibuprofène

Molécule(s)	Exemple de spécialité et analyse du coût	Forme et présentation	Contre-indications	Effets indésirables
Codéine + ibuprofène	<p>ANTARENE CODÉINE®</p> <p>200mg/30mg (Ibuprofène/codéine) 2,01€ la boîte de 20 comprimés</p> <p>400mg/60mg (Ibuprofène/codéine) 2,01€ la boîte de 10 comprimés</p> <p>(Prix au 24 août 2023)</p>	Comprimé pelliculé	<ul style="list-style-type: none"> - Enfant de moins de 15 ans - Grossesse > 24 semaines d'aménorrhée - Hypersensibilité à l'ibuprofène / la codéine / un des excipients du produit - Antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique. - Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS. - Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre hémorragie en évolution. - Ulcère peptique évolutif. - antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectives). - Insuffisance hépatique/rénale/cardiaque sévère. - Lupus érythémateux disséminé. - Insuffisance respiratoire quel qu'en soit le degré en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires. - Au cours de l'allaitement. - Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6. 	<p><i>Liés à l'ibuprofène (aux doses thérapeutiques)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel à dose élevée et sur une longue durée de traitement - Gastro-intestinaux : ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, nausées, vomissements, diarrhées etc... - Réactions d'hypersensibilité - Effets cutanés : réactions bulleuses (très rares) - Effets sur le système nerveux central (exceptionnels) : vertiges et céphalées <p><i>Liés à la codéine</i></p> <p>Les effets indésirables de la codéine aux doses thérapeutiques sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et plus modérés.</p> <p>Possibilité de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sédation, euphorie, dysphorie. - Myosis, rétention urinaire. - Réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash). - Constipation, nausées, vomissements. - Somnolence, états vertigineux - Bronchospasme, dépression respiratoire - Syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholestyctomiés. <p>Aux doses supratherapeutiques : risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.</p>

Figure 14 Tableau récapitulant les caractéristiques de l'association codéine + ibuprofène (iconographie personnelle) [23], [24]

2.2. Codéine + paracétamol

Molécule(s)	Exemple de spécialité et analyse de coût	Forme et présentation	Contre-indications	Effets indésirables
Codéine + paracétamol	CODOLIPRANE® 500mg/30mg (Paracétamol/codéine) 1,72€ la boîte de 16 comprimés (Prix au 15 septembre 2023)	Comprimé Gélule	<ul style="list-style-type: none"> - Enfant de moins de 15 ans, - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients - Au cours de l'allaitement - Liées au paracétamol - Insuffisance hépatocellulaire sévère - Liées à la codéine - Asthme et insuffisance respiratoire (en raison de la présence de codéine), - Chez tous les patients de moins 18 ans après amygdaléctomie eu/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital <p>- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides.</p>	<p>Liés au paracétamol</p> <ul style="list-style-type: none"> - Affections hématalogiques et du système lymphatique - Affections gastro-intestinales - Affections hépatobiliaires - Affections du système immunitaire - Affections du système nerveux - Affections du rein et des voies urinaires - Affections respiratoires thoraciques et médiastinales - Affections de la peau et du tissu sous-cutané <p>Liés à la codéine</p> <p>Cf. codéine + ibuprofène</p>

Figure 15 Tableau récapitulant les caractéristiques de l'association codéine + paracétamol (iconographie personnelle) [25], [26]

2.3. Codéine + paracétamol + caféine

Molécule(s)	Exemple de spécialité et analyse du coût	Forme et présentation	Contre-indications	Effets indésirables
Codéine + paracétamol + caféine	<p>PRONTALGINE®</p> <p>400mg/20mg/50mg (Paracétamol/codéine/caféine)</p> <p>Prix libre</p> <p>Ex : 7,48€ les 18 comprimés à la pharmacie Opéra (à Paris, au 23 octobre 2023)</p>	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> - Enfant de moins de 18 ans, - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients - Au cours de l'allaitement - Liées au paracétamol - Insuffisance hépatocellulaire sévère - Hypersensibilité au paracétamol - Liées à la codéine - Asthme et insuffisance respiratoire (en raison de la présence de codéine). - Chez tous les patients de moins 18 ans après amygdaléctomie eu/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital - Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides. - Liées à la caféine - Hypersensibilité à la caféine 	Liés au paracétamol
				Cf. codéine + paracétamol
				Liés à la codéine
				Cf. codéine + ibuprofène
				Liés à la caféine
				Possibilité d'excitation, d'insomnie, de palpitations.

Figure 16 Tableau récapitulatif des caractéristiques de l'association codéine + paracétamol + caféine (iconographie personnelle) [27], [28]

2.4. Dihydrocodéine

Molécule(s)	Exemple de spécialité et analyse du coût	Forme et présentation	Contre-indications	Effets indésirables
Dihydrocodéine	DICODIN® 60mg 4,63€ la boîte de 20 comprimés (Prix au 24 août 2023)	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients - Insuffisance respiratoire quel que soit le degré de l'insuffisance en raison de l'effet dépresseur de la DHC sur les centres respiratoires - Insuffisance hépatocellulaire et/ou rénale grave - Enfants de moins de 15 ans 	<p>Les effets indésirables les plus fréquents aux doses habituelles sont : une constipation, des douleurs abdominales, une sécheresse de la bouche, des nausées et vomissements, des céphalées, une somnolence.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Affections du système immunitaire : angio-œdème (Œdème de Quincke). - Affections psychiatriques : hallucinations, état confusionnel, pharmacodépendance, dysphorie. - Affections du système nerveux : somnolence, céphalées, sensations vertigineuses, convulsions, sédation. - Affections vasculaires : hypotension. - Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dépression respiratoire, bronchospasme. - Affections gastro-intestinales : douleur abdominale, constipation, sécheresse de la bouche, nausées, vomissements, diarrhée, iléus paralytique (en relation avec la constipation). - Affections hépatobiliaires : spasme du sphincter d'Oddi. - Affections de la peau et du tissu sous-cutané : hyperhidrose, prurit, urticaire, rash. - Affection du rein et des voies urinaires : rétention urinaire. - Troubles généraux et anomalies au site d'injection : asthénie, syndrome de sevrage, syndrome de sevrage néonatal. <p>Aux doses supratherapeutiques : risques de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal pouvant être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère toxicomane.</p>

Figure 17 Tableau récapitulatif des caractéristiques de la dihydrocodéine (iconographie personnelle) [29], [30]

2.5. Paracétamol + poudre d'opium + caféine

Molécule(s)	Exemple de spécialité et analyse du coût	Forme et présentation	Contre-indications	Effets indésirables
Paracétamol + poudre d'opium + caféine	LAMALINE® 300mg/10mg/30mg (Paracétamol/poudre d'opium/caféine) 1,41€ les 16 gélules (Prix au 24 août 2023)	Gélule Suppositoire	<ul style="list-style-type: none"> - Enfant de moins de 15 ans ; néanmoins formulation gélule réservée à l'adulte - Hypersensibilité au paracétamol, à la poudre d'opium ou à l'un des excipients. - Insuffisance hépatocellulaire sévère (avec ou sans encéphalopathie) - Asthme et insuffisance respiratoire (en raison de la présence de poudre d'opium). - Allaitement. - Association aux agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) et aux morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméféne) 	<ul style="list-style-type: none"> - Somnolence, confusion, sédation, excitation, euphorie, dyshorie, cauchemars, en particulier chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations. - Dépression respiratoire, bronchospasme - Augmentation de la pression intracrânienne. - Nausées, vomissements, constipation. - Syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés. - Pancréatite aiguë. - Myosis, états vertigineux. - Dysurie et rétention urinaire. - Prurit, urticaire et rash. - Hyperalgésie
				<p><i>Liés à la poudre d'opium</i></p>
				<p>Pharmacodépendance et syndrome de sevrage (lors d'une utilisation prolongée à des doses supra-thérapeutiques).</p>
				<p><i>Liés au paracétamol</i></p>
				<p><i>Cf. 2.2</i></p>
<p><i>Liés à la caféine</i></p>				
<p>Possibilité d'excitation, d'insomnie, de palpitations.</p>				

Figure 18 Tableau récapitulant les caractéristiques de l'association poudre d'opium + paracétamol + caféine [31], [32]

2.6. Paracétamol + poudre d'opium

Molécule(s)	Exemple de spécialité et analyse du coût	Forme et présentation	Contre-indications	Effets indésirables
Paracétamol + poudre d'opium	IZALGI ® 500mg/25mg <i>(Paracétamol/poudre d'opium)</i> 1,58€ les 16 gélules (Prix au 24 août 2023)	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité au paracétamol, à la poudre d'opium ou à l'un des excipients. - Insuffisance hépatocellulaire. - Allaitement. - Association aux agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) 	<i>Liés à la poudre d'opium</i>
				Cf. 2.5
				<i>Liés au paracétamol</i>
				Cf. 2.2

Figure 19 Tableau récapitulatif des caractéristiques de l'association poudre d'opium + paracétamol (iconographie personnelle) [33], [34]

2.7. Tramadol

Molécule(s)	Exemple de spécialité et analyse de coût	Forme et présentation	Contre-indications	Effets indésirables
Tramadol	TRAMADOL VIATRIS® 50 mg 3,42€ les 30 gélules (Prix au 24 août 2023)	Gélule	<ul style="list-style-type: none"> - En cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique - Lors des intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou d'autres psychotropes - Chez les patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 14 jours précédents par les inhibiteurs de la MAO, notamment avec le linézolide et le bleu de méthylène - En cas d'insuffisance respiratoire sévère - Chez l'enfant de moins de 15 ans - En cas d'épilepsie non contrôlée par un traitement - Dans le traitement de sevrage des toxicomanes. - Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse. 	<p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des vertiges qui sont observés chez plus de 10 % des patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Affections du système immunitaire : réactions allergiques et anaphylaxie (rares) - Affections psychiatriques : hallucinations, confusion, troubles du sommeil, délire, anxiété et cauchemars (rares). - Des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés ainsi que des cas de syndrome de sevrage (agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux - Affections du système nerveux : <ul style="list-style-type: none"> - Vertiges (très fréquents), céphalées et somnolence (fréquentes), paresthésie, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires, anomalie de la coordination, syncope, trouble de l'élocution (rares) - Des convulsions sont survenues principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après un traitement concomitant par des médicaments qui peuvent abaisser le seuil convulsivant <ul style="list-style-type: none"> - Pertes de connaissance, syndrome sérotoninergique (fréquence indéterminée) - Affections du métabolisme et de la nutrition : modification de l'appétit (rare), hypoglycémie (fréquence indéterminée) - Affections visuelles : myosis, vision floue, mydriase (rares) - Affections cardiaques : palpitations, tachycardie (peu fréquentes), bradycardie (rare) - Affections vasculaires : hypotension artérielle orthostatique ou collapsus cardiovasculaire (peu fréquents) - Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dépression respiratoire et dyspnée (rares), hoquet (fréquence indéterminée) - Affections gastro-intestinales : nausées (très fréquentes), constipation, sécheresse de la bouche, vomissements (fréquentes), haut-le-cœur, inconfort gastro-intestinal, diarrhées (peu fréquents) - Affections cutanées et des tissus sous-cutanés : hyperhidrose (fréquentes), réactions cutanées (peu fréquentes) - Affections musculo-squelettique et systémique : faiblesse musculaire (rare) - Affections urinaires et rénales : troubles miccionnels (rares). - Affections générales et anormales au site d'administration : asthénie (fréquentes)

Figure 20 Tableau récapitulant les caractéristiques du tramadol (iconographie personnelle) [35], [36]

2.8. Tramadol + paracétamol

Molécule(s)	Exemple de spécialité et analyse du coût	Forme et présentation	Contre-indications	Effets indésirables
Tramadol + paracétamol	IXPRIM® 37,5mg/325mg (Tramadol/paracétamol) 2,40€ les 20 comprimés effervescents (Prix au 12 janvier 2023)	Comprimé	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité connue au chlorhydrate de tramadol, au paracétamol ou à l'un des excipients de ce produit. - Intoxication aiguë par l'alcool, les médicaments hypnotiques, les analgésiques centraux, les opioïdes ou les médicaments psychotropes. - Ne doit pas être administré aux patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 2 semaines précédentes par les IMAO - Insuffisance hépatique sévère. - Épilepsie non contrôlée par un traitement 	<p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec l'association chlorhydrate de tramadol/paracétamol sont des nausées, des sensations vertigineuses et une somnolence, qui sont observés chez plus de 10 % des patients.</p> <p>Pour le reste cf. paracétamol et tramadol</p>

Figure 21 Tableau récapitulant les caractéristiques de l'association tramadol + paracétamol (iconographie personnelle) [37], [38]

Les associations suivantes sont contre-indiquées chez les « patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6 » [24], [26], [28] :

- Codéine + paracétamol +/- caféine
- Codéine + ibuprofène

On préférera alors la prescription des associations contenant du paracétamol et de la poudre d'opium, des AINS, ou du tramadol +/- paracétamol.

On retrouve dans le résumé des caractéristiques produit une mention des « métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6 » [24] sous la forme de « mise en garde spéciale » [24], [26], [36] pour les spécialités suivantes :

- Codéine + paracétamol +/- caféine
- Tramadol

On peut donc se demander si chez les patients présentant un phénotype de métaboliseur ultra-rapide, ou au contraire lent, il ne serait pas plus prudent de prescrire les spécialités à base de poudre d'opium en première intention, afin de s'affranchir des risques associés à un surdosage de codéine/tramadol et/ou les conséquences d'un échec de l'analgésie (notamment sur la qualité de vie du patient).

Pour rappel, les effets indésirables associés à l'administration des spécialités citées ci-dessus contenant des opioïdes faibles (comme la codéine et le tramadol) varient en fonction du phénotype :

- Chez le métaboliseur ultra-rapide les conséquences en cas de surdosage peuvent être dramatiques [24] :
 - o À court terme : sédation, euphorie, réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash), nausées, vomissements, voire bronchospasme et dépression respiratoire pouvant mener à la mort du patient
 - o À long terme : dépendance et syndrome de sevrage à l'arrêt brutal
- Chez le métaboliseur lent le principal risque est l'échec d'analgésie qui pourra être pris en charge dans un second temps en prescrivant un autre type d'antalgique (de préférence n'étant pas métabolisé par le CYP2D6). La principale conséquence est l'atteinte de la qualité de vie du patient [1] qui peut, *in fine*, entraîner une perte de confiance du patient envers le praticien.

Le chirurgien-dentiste prescripteur d'un antalgique de palier II doit non seulement connaître les effets indésirables les plus fréquemment décrits du traitement prescrit, et aussi être attentif à leur survenue, surtout pour les spécialités métabolisées par le CYP2D6. En effet, la survenue anormalement rapide d'effets indésirables conséquents après l'initiation du traitement peut mettre le praticien sur la piste d'un éventuel métabolisme ultra-rapide de la molécule.

Pour rappel, les effets indésirables (à dose thérapeutique) les plus fréquents, en fonction des molécules (opioïdes faibles) prescrites, sont :

- Liés à la codéine [24] : sensation d'endormissement, euphorie, constipation, nausées, vomissements, somnolence, états vertigineux, gênes respiratoires,
- Liés à la dihydrocodéine [30] : somnolence, maux de tête, douleurs abdominales, constipation, sécheresse de la bouche, nausées, vomissements, hallucinations, sensations vertigineuses, augmentation de la transpiration, sensation de fatigue inhabituelle.
- Liés à la poudre d'opium [32] : somnolence, confusion, sédation, excitation, euphorie, dysphorie, cauchemars, en particulier chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations, dépression respiratoire, bronchospasme, nausées, vomissements, constipation
- Liés au tramadol [36] : nausées, vomissements, somnolence, céphalées, vertiges, hypersudation, sensation de malaise, sécheresse buccale,

La survenue de ces effets indésirables doit conduire le patient à consulter son médecin traitant qui pourra alors prescrire en seconde intention un autre antalgique de palier II. Cette consultation pourra faire l'objet d'une déclaration de l'effet indésirable au centre régional de pharmacovigilance.

3. Revue de la littérature

3.1. Évaluation de l'efficacité des différents antalgiques de palier II dans le traitement des douleurs odontogènes modérées à sévères

3.1.1. Revue systématique de la littérature

L'avulsion des troisièmes molaires est un modèle d'étude des douleurs post-opératoires répandu. D'une part car c'est une intervention chirurgicale courante [39], d'autre part car les douleurs post-opératoires qui en découlent peuvent atteindre des seuils élevés, surtout dans les 24h suivant l'intervention. Elles peuvent être considérées comme modérées à sévères [40] : ce qui en fait un bon modèle pour étudier l'efficacité des antalgiques de palier II.

Le mécanisme expliquant ces douleurs est le suivant : l'inflammation tissulaire causée par le traumatisme lié à l'avulsion dentaire (la syndesmotomie au niveau de la gencive et la luxation au niveau de l'os) stimule les nocicepteurs périphériques. C'est la transduction du signal douloureux qui, après transmission et modulation de ce dernier, aboutira à la perception de la douleur par le patient [18].

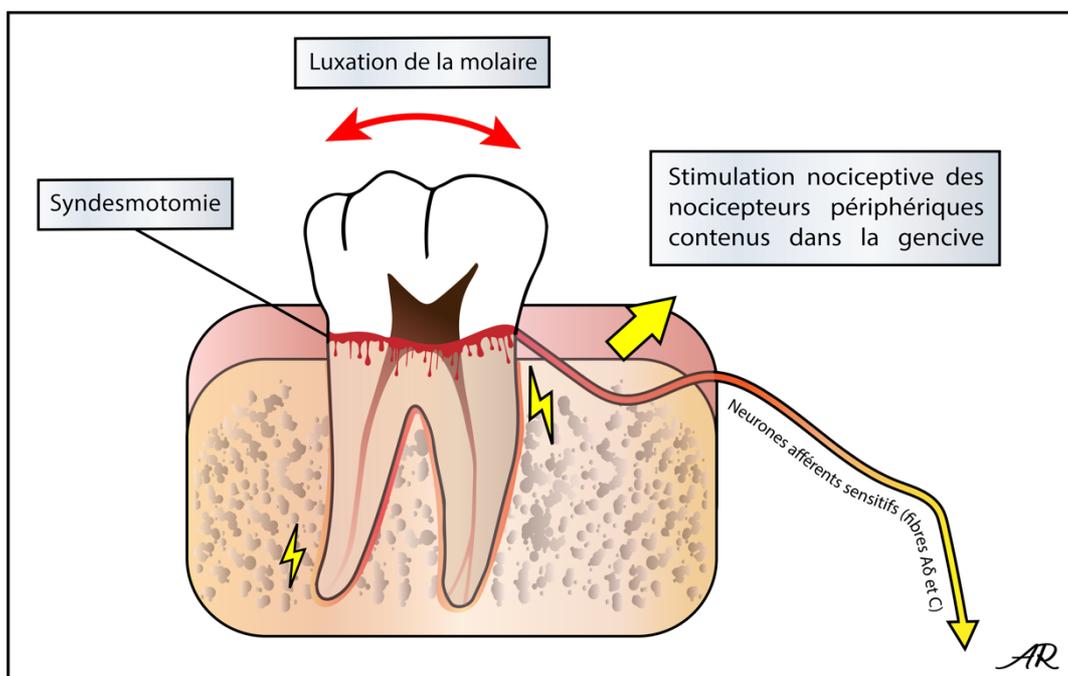


Figure 22 Inflammation tissulaire causée par une avulsion dentaire
(iconographie personnelle) [2], [18]

Une revue systématique de la littérature à ce sujet est parue dans PLOS (*Public Library Of Science*) One en 2015 [41]. Le principal objectif de cette parution était : déterminer si un antalgique de palier II est plus efficace que les autres pour traiter les douleurs odontogènes modérées à sévères, en prenant comme modèle les douleurs post-opératoires après avulsion de 3^{ème(s)} molaire(s).

La majorité des traitements compris dans notre arsenal thérapeutique pour soulager les douleurs odontogènes modérées à sévères correspond à une association d'antalgiques [42] qui, seuls, sont utilisés pour traiter des douleurs de moindre intensité (palier I). En effet, il semblerait que les combinaisons d'antalgiques de classes différentes (ex : paracétamol/ibuprofène + codéine +/- caféine) apportent des effets analgésiques augmentés avec moins d'effets indésirables comparé à l'administration de ces mêmes classes seules [43]. C'est pour cette raison que les associations étudiées (cf. Figure 23) sont pour la plupart des associations d'antalgiques.

Cette méta-analyse et revue systématique de la littérature :

- A inclus uniquement des d'essais cliniques randomisés
 - o D'au moins 15 patients
 - o Avec un groupe contrôle
 - o En rapport avec des associations d'antalgiques prescrites pour
 - o Traiter les douleurs post-opératoires aiguës modérées à sévères
 - o Après avulsion d'une/des troisième(s) molaire(s) mandibulaire(s)
- Comprend
 - o 14 études publiées entre 1986 et 2012
 - o 3521 sujets
- Évalue l'efficacité analgésique grâce à des mesures objectives de la douleur telles que :
 - o La somme des différences d'intensité douloureuse sur 6 heures (SPID6) (une fois que l'anesthésie ne faisait plus effet)
 - L'intensité de la douleur était reportée subjectivement par les patients sur une échelle de 0 à 3 (soit 0 = pas de douleur, 1 = faible douleur, 2= douleur modérée, et 3= douleur sévère)
 - o La somme des scores d'efficacité analgésique sur 6 heures (TOTPAR6)

- La qualité de l'analgésie a été appréciée avec une échelle de mesure catégorique de 0 à 4 (0 = pas d'analgésie, 1= légère analgésie, 2 = analgésie modérée, 3 = bonne analgésie, et 4 = analgésie complète)
- Rapport les éventuels effets indésirables observés lors du traitement

Paracétamol 650mg + phosphate de codéine 60mg Paracétamol 600mg + phosphate de codéine 60mg Paracétamol 300mg + phosphate de codéine 30mg Paracétamol 1g + phosphate de codéine 30mg	—	En France dosage 500mg/30mg
Paracétamol 1g + bitartrate d'hydrocodone 10mg Paracétamol 500mg + bitartrate d'hydrocodone 7.5mg Paracétamol 325mg + oxycodone HCl 5mg Paracétamol 500mg + ibuprofène 200mg Paracétamol 1g + ibuprofène 400mg	—	Associations n'étant pas commercialisées en France
Aspirin 650mg + caféine 65mg Aspirin 650mg + phosphate de codéine 60mg Aspirin 325mg + caféine 40mg + butalbital 50mg + phosphate de codéine 15 mg	—	Antalgique de palier I en France Associations n'étant pas commercialisées en France
Ibuprofène 400mg + oxycodone HCl 5mg	—	Association n'étant pas commercialisée en France
Ibuprofène 200mg + caféine 200mg Ibuprofène 200mg + caféine 100mg Ibuprofène 200mg + caféine 50mg	—	En France dosage 200mg/50mg Antalgique de palier I en France
Ibuprofène 400mg + phosphate de codéine 25.6mg	—	En France dosage 400mg/60mg

AR

Figure 23 Les associations antalgiques incluses dans la revue systématique de la littérature (iconographie personnelle), [41]

Parmi les 17 formulations étudiées :

- 7 associations présentent des dosages différents sur le marché français
- 8 associations ne sont pas commercialisées en France
- 2 formulations sont catégorisées comme des antalgiques de palier I

Cette revue systématique de la littérature a permis d'affirmer une supériorité de l'association ibuprofène (400mg) et oxycodone HCl (5mg) pour soulager les douleurs 6h après l'avulsion de troisième(s) molaire(s) [41].

Néanmoins, aucune des formulations incluses dans cette revue systématique de la littérature ne fait partie de l'arsenal thérapeutique à disposition des chirurgiens-

dentistes en France (dosages et nature des associations différents) Nous ne pouvons donc pas établir de conclusion applicable à la prescription antalgique en France.

Ce constat nous invite à nous poser les questions suivantes : pourquoi la littérature fait état de si peu de références aux associations antalgiques comprenant de la poudre d'opium ? Et inversement, pourquoi certaines spécialités prescrites et documentées à l'étranger ne le sont pas en France ?

3.1.2. Pourquoi la littérature fait état de si peu de références aux associations antalgiques comprenant de la poudre d'opium ?

Les associations comprenant de la poudre d'opium disponibles sur le marché français du médicament sont :

- Paracétamol + poudre d'opium + caféine, soit la spécialité LAMALINE®
- Paracétamol + poudre d'opium, soit la spécialité IZALGI®

Commercialisation		
AMM en France	Oui	
AMM à l'étranger	Gélule + suppositoire à Madagascar Suppositoire en Tunisie	Non
Date de mise sur le marché	20/09/1999	12/10/2010 Rectifiée 12/06/2018 ajout flacon de 16 et 90 gélules

Figure 24 Modalités de la commercialisation des spécialités LAMALINE® et IZALGI® [44], [45] (iconographie personnelle)

Alors que L'IZALGI® ne possède pas d'AMM à l'étranger, la LAMALINE® ne possède une AMM qu'à Madagascar et en Tunisie [44]. Cela constitue un élément de réponse à une partie de notre question : le défaut de littérature internationale au sujet de ces formulations peut certainement être expliqué, en partie, par l'absence d'AMM de ces spécialités à l'étranger.

Par ailleurs l'IZALGI® a été mis sur le marché il y a 13 ans (en 2010) [45], ce qui laisse peu de recul clinique comparé aux autres formulations telles que la LAMALINE® (mise

sur le marché en 1999) [44], ou encore le CODOLIPRANE® qui l'a obtenue le 6 décembre 1983 [46].

Ce constat semble être confirmé par les rapports des tendances en termes de prescription antalgique en France. En effet, en 2017 près d'un français sur 5 (17%) a reçu au moins une prescription d'opioïde faible (ex : le tramadol, la codéine, ou encore la poudre d'opium) sur l'année : la prescription des associations de paracétamol et de codéine/poudre d'opium ne sont donc pas rares dans la population. Entre 2004 et 2017 les prescriptions de certains opioïdes faibles a beaucoup progressé : +124% pour la codéine contre +212% pour la poudre d'opium [47].

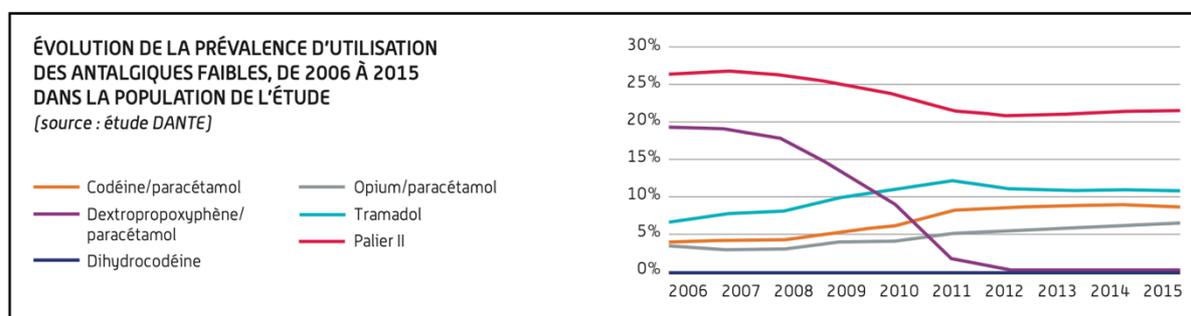


Figure 25 Évolution de la prévalence d'utilisation des antalgiques faibles de 2006 à 2015 dans la population de l'étude DANTE (Décennie d'ANTalgiques En France), [48]

Comme l'illustre la figure ci-dessus, le tramadol est l'antalgique opioïde le plus utilisé : sa consommation a été multipliée par 1,7 depuis 2006 (alors que son association au paracétamol recule depuis 2011). Le deuxième opioïde faible le plus consommé est la codéine en association avec le paracétamol, suivie de près par l'association poudre d'opium et paracétamol avec une augmentation x 1,9 [48].

Il semblerait donc que la prescription de l'association paracétamol et poudre d'opium soit une spécificité française, qui plus est, en augmentation.

3.1.3. Pourquoi certaines spécialités prescrites et documentées à l'étranger ne le sont pas en France ?

La revue systématique de la littérature dont nous avons parlé plus tôt [41] a inclus 8 associations d'antalgiques qui ne sont pas commercialisées en France, dont celles comprenant :

- De l'hydrocodone ou de l'oxycodone : en France ce sont des antalgiques de palier III [49].
- Du paracétamol et de l'ibuprofène : en France on préfère les prescrire pour soulager les douleurs de palier I, en alternant la prise de ces derniers (bien qu'une formulation associant le paracétamol et l'ibuprofène existe : CETAFEN® [50]).
- L'association de l'aspirine et de la codéine : en France la prescription d'aspirine à visée antalgique n'est pas fréquente. En effet, on préfère le paracétamol aux AINS car il entraîne moins d'effets secondaires que les AINS, et à la différence de beaucoup d'entre eux, il peut être pris pendant la grossesse et l'allaitement. Par ailleurs l'utilisation des AINS dans un contexte infectieux doit être évitée en raison de la survenue possible de complications infectieuses graves (or il n'est pas rare que les douleurs odontogènes soient associées à une infection, comme une parodontite apicale aiguë par exemple). Dans ces cas, l'utilisation du paracétamol doit être privilégiée pour lutter contre la douleur. [51]

3.2. Limite concernant l'association d'analgiques de palier I et de codéine : métabolisation différentielle de la codéine en fonction des patients

L'arsenal thérapeutique à disposition des chirurgiens-dentistes en France diffère de celui à l'étranger (cf. partie 3.1.1) : la prescription de paracétamol associé à de la codéine est très courante pour traiter les douleurs modérées à sévères [25]. Elle est souvent préférée aux AINS et au tramadol : le paracétamol possède un très bon profil de tolérance comparé aux AINS (qui possèdent de nombreuses contre-indications, effets indésirables, et précautions d'emploi, aux conséquences parfois dramatiques).

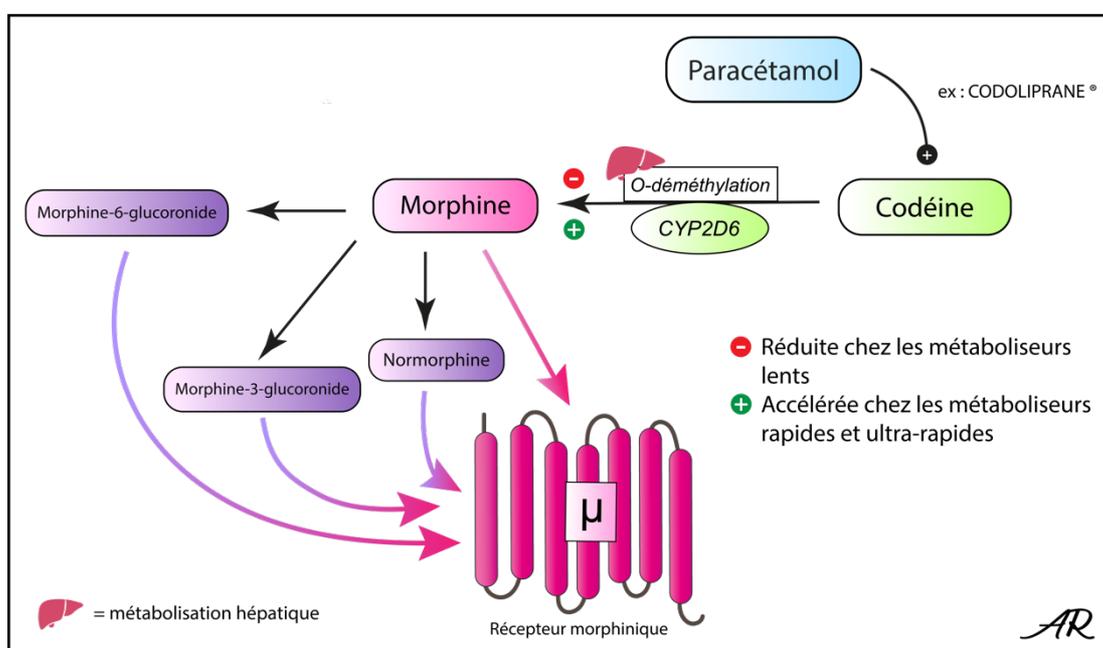


Figure 26 Schéma simplifié récapitulant le métabolisme de la codéine par le CYP2D6 [3] (iconographie personnelle)

Pourtant, comme nous l'avons introduit précédemment, et comme illustré ci-dessus, la métabolisation de la codéine, et donc l'effet analgésique des spécialités comme le CODOLIPRANE® ou PRONTALGINE® dépend beaucoup du taux de transformation de la codéine en morphine dans le foie [26].

Le cytochrome CYP2D6 participe à la métabolisation de près de 20-25% des médicaments disponibles sur le marché [28] : notamment la codéine [3] et le tramadol [4].

Le gène codant pour le cytochrome CYP2D6 est relativement court, et se situe sur le bras long du chromosome 22 (locus 22q13.2). Il est codé par 9 exons puis traduit en CYP2D6 qui se situe dans le réticulum endoplasmique des cellules hépatiques, cérébrales, intestinales et lymphoïdes [52].

Le polymorphisme génétique du CYP2D6 varie d'une part en fonction des régions du monde [53], et d'autre part parmi les groupes ethniques [54].

Une étude réalisée en 2017 [53] a exploité les données de fréquence des différents allèles du CYP2D6 disponibles dans la littérature, les a compilées (> 60000 sujets et 173 études incluses) afin d'estimer le phénotype (prédit par le génotype) dans les principales populations mondiales (dont la population européenne).

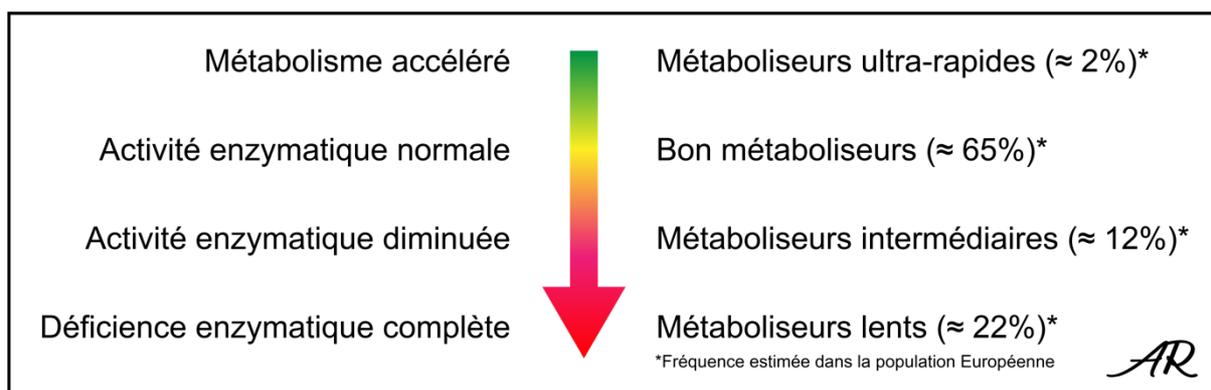


Figure 27 Les différents types de métaboliseurs des molécules métabolisées par le CYP2D6 et estimation de leur fréquence au sein de la population européenne [53] (iconographie personnelle)

Près de 22% des individus constituant la population européenne seraient métaboliseurs lents, c'est-à-dire présenteraient une déficience enzymatique complète en CYP2D6, tandis que 12% seraient des métaboliseurs dits intermédiaires c'est-à-dire pourvus d'une activité enzymatique diminuée. En somme, près de 30% de la population européenne serait complètement ou partiellement déficiente en CYP2D6 : ce qui fait de la question d'une prescription antalgique alternative (une molécule qui ne serait pas métabolisée par le CYP2D6) un vrai enjeu en termes de santé publique.

3.3. Cas de la dihydrocodéine

Concernant la dihydrocodéine, un analogue semi-synthétique de la codéine, et un antalgique de palier II, les implications cliniques des polymorphismes génétiques du CYP2D6 n'ont pas été suffisamment élucidées [30] : on ne peut donc pas émettre de réserve en rapport avec sa prescription chez les métaboliseurs lents/ultra-rapides pour les substrats du CYP2D6.

À noter que d'après l'étude DANTE [48], évaluant la prévalence d'utilisation des différents antalgiques faibles de 2006 à 2015 dans la population française, la prescription de dihydrocodéine est à la fois stagnante et quasi-nulle. Donc l'intérêt clinique pour cette molécule est faible comparé aux autres spécialités qui sont beaucoup plus représentées dans les prescriptions des professionnels de santé français.

3.4. Cas du tramadol

Tout comme la codéine l'effet analgésique dépend en partie du niveau de métabolisation du tramadol en O-démethyl-tramadol : chez un patient métaboliseur lent pour le CYP2D6, c'est-à-dire présentant une déficience enzymatique complète, le tramadol assure à lui seul l'analgésie, il risque donc d'être insuffisant pour soulager des douleurs d'intensité modérée à sévère [55].

Cet argument permet de renforcer notre intérêt pour les spécialités telles que la LAMALINE® et l'IZALGI® chez les patients métaboliseurs intermédiaires voire lents de la codéine/du tramadol.

À noter que contrairement à l'association paracétamol et codéine, la prescription de tramadol aux patients reconnus comme étant métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 n'est pas une contre-indication à sa prescription, elle ne constitue qu'une précaution d'emploi [36].

3.5. Intérêt de l'association paracétamol poudre d'opium +/- caféine

3.5.1. Pour pallier une métabolisation insuffisante de la codéine, et moindre du tramadol par le CYP2D6 chez certains individus

Pour rappel, l'arsenal thérapeutique en termes d'antalgiques de palier II à disposition pour espérer soulager les douleurs odontogènes d'intensité modérée à sévère comprend :

- Les AINS
- Le paracétamol (largement préféré aux AINS) : pour atteindre un niveau d'analgésie suffisant il doit être associé à des opioïdes faibles,
 - o Comme la codéine et le tramadol. L'administration de ces derniers soulève une problématique d'ordre pharmacocinétique : la codéine et le tramadol sont métabolisés par le CYP2D6 [3], [4], donc chez les 22% estimés de la population européenne [53] considérés comme métaboliseurs lents de ces molécules il y a risque d'échec de l'analgésie
 - o Comme la poudre d'opium qui semble constituer une solution (à condition que le patient ne présente pas de contre-indication absolue à la prescription de cette association) pour assurer une analgésie suffisante chez les métaboliseurs lents et ultra-rapides des substrats du CYP2D6

3.5.2. Dans la littérature : pour traiter les douleurs d'origine dentaire

Dans la littérature une seule étude a été réalisée et publiée à ce sujet : un essai clinique de phase III, multicentrique et randomisé en double aveugle réalisé en 2010 [56]. Cet essai a inclus 232 patients auxquels ont été administrées deux formulations antalgiques comprenant du paracétamol (500mg), de la caféine (50mg) et de la poudre d'opium (25 ou 50mg), versus 100mg de tramadol ou un placebo. Le modèle utilisé était celui de l'avulsion d'une 3^{ème} molaire incluse : c'est un modèle validé pour évaluer l'action des antalgiques sur la douleur aiguë (et ce car, d'une part il s'agit d'une intervention chirurgicale courante, et d'autre part car les douleurs post-opératoires qui en découlent peuvent atteindre des seuils élevés, surtout dans les 24h suivant l'intervention, et être considérées comme modérées à sévères [39], [40]).

Le principal critère d'inclusion était la présence d'une douleur post-opératoire d'au moins 4 sur l'EVA, ce qui correspond à des douleurs d'intensité modérée à sévère : dans le champ d'application des antalgiques de palier II.

Cet essai clinique a permis de montrer que les associations antalgiques comprenant du paracétamol (500mg), de la poudre d'opium (25/50mg) et de la caféine (50mg) ont une efficacité antalgique au moins équivalente à celle de 100mg de tramadol. Par ailleurs le délai d'action de ces associations semblerait être plus rapide, et le profil de tolérance meilleur.

On peut néanmoins reprocher à cet essai :

- Les dosages étudiés ne sont pas disponibles sur le marché français : la LAMALINE® sous forme de gélule est dosée à 300mg de paracétamol, 10mg de poudre d'opium, et 30mg de caféine.
- L'existence de conflits d'intérêt : l'étude a été financée par le laboratoire Solvay Pharma, lequel commercialise la LAMALINE® et deux auteurs ont perçu des honoraires de la part du laboratoire Solvay Pharm.

Ces conclusions font de cette association (paracétamol, poudre d'opium et caféine) antalgique de palier II un très bon candidat pour être prescrit en alternative du tramadol

(et de la codéine chez les patients métaboliseurs lents par le CYP2D6), voire en 1^{ère} intention.

4. Discussion : doit-on changer nos habitudes de prescription ?

4.1. Prescriptions alternatives chez les patients avec un métabolisme déficient du CYP2D6

Comme exposé précédemment, différents génotypes du CYP2D6 ont été mis en évidence [5] : la principale implication clinique qui en découle est le risque de sous- ou surdosage des molécules métabolisées par le CYP2D6, comme la codéine par exemple.

En effet, on estime [53] que près de 30% de la population européenne (en additionnant les métaboliseurs lents et intermédiaires), soit quasi 1 patient sur 3, serait complètement ou partiellement déficiente en CYP2D6 : en prescrivant du paracétamol codéiné, ou du tramadol, pour soulager des douleurs dues à une parodontite apicale aiguë par exemple, l'efficacité de l'analgésie risque de ne pas être optimale chez ces patients. Cette situation est à la fois insupportable pour le patient et inconcevable pour le chirurgien-dentiste prescripteur.

Inversement, seul 2% [53] de la population européenne serait métabolisatrice ultra-rapide par le CYP2D6 de molécules telles que la codéine et le tramadol. Pour autant, les conséquences d'un surdosage de ces molécules opioïdes faibles ne sont pas sans risque. La prise en compte de ce phénotype doit également faire partie des préoccupations du chirurgien-dentiste.

La figure ci-dessous permet de mettre en évidence les contre-indications communes et propres aux associations comprenant du paracétamol et de la codéine/de la poudre d'opium. Ces deux associations nous intéressent tout particulièrement car leur prescription semble être croissante ces dernières années [48].

On remarque qu'il y a des contre-indications en commun, et d'autres qui vont nous permettre de trancher au moment du choix de l'antalgique prescrit. Par exemple chez les patients connus pour être des métaboliseurs ultra-rapides des substrats du

CYP2D6 on ne prescrira pas de codéine, tandis que la prescription de LAMALINE® ou d'IZALGI® est impossible si le patient est traité en parallèle par naltrexone.

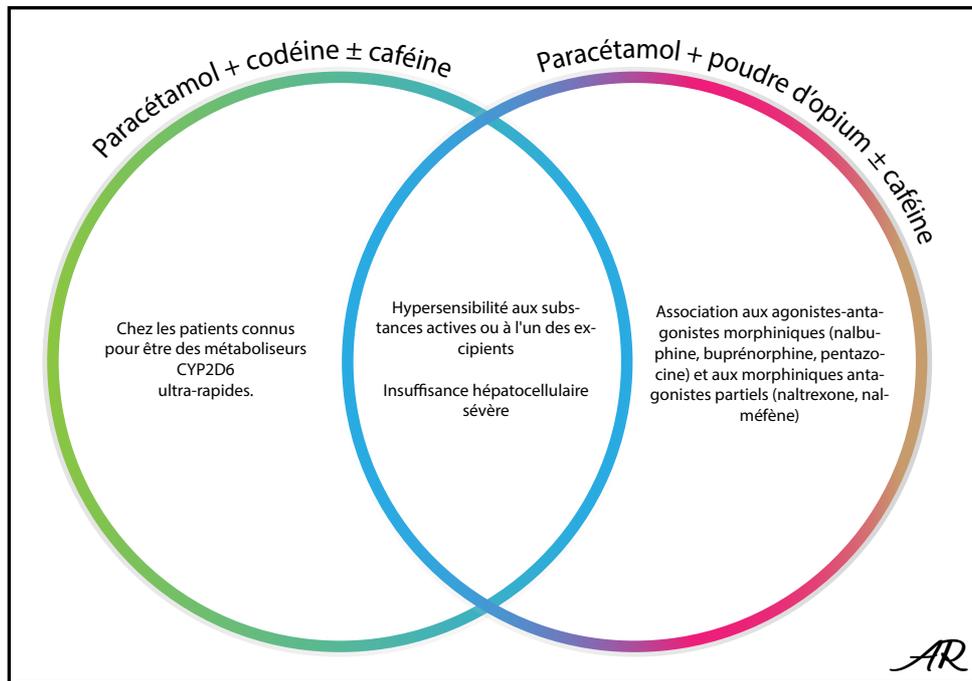


Figure 28 Contre-indications des associations du paracétamol à la codéine et à la poudre d'opium (+/- caféine) (iconographie personnelle) [26], [32]

Ce constat nous invite à repenser nos habitudes de prescription : à la fois pour les patients métaboliseurs lents de la codéine et du tramadol, et pour le reste de la population.

Chez les métaboliseurs lents de la codéine, parmi les molécules à notre disposition on retrouve :

- Les AINS
- L'association de paracétamol, de poudre d'opium +/- caféine

4.2. Considérations économiques

Il paraît évident que pour les patients ne métabolisant pas suffisamment la codéine et le tramadol, ou au contraire, s'ils métabolisent ces molécules de façon « ultra-rapide », nous opterons en 1^{ère} (s'ils sont connus), ou en seconde intention (en cas d'échec de la première prescription antalgique), pour des spécialités telles que la LAMALINE® et l'IZALGI® pour soulager les douleurs.

Pour le reste de la population, qui n'est pas concernée par ces considérations pharmacocinétiques, on peut se demander si les spécialités comprenant de la poudre d'opium sont plus économiques que les autres. Cela impliquerait, à grande échelle, éventuellement un coût moindre pour la société (notamment la Sécurité Sociale), rendant leur prescription en première intention encore plus intéressante.

En utilisant le prix (au 29 octobre 2023 [VIDAL]) d'une boîte de comprimés/gélules des antalgiques de palier II, nous avons calculé le coût réel du traitement, et ce sur 72h avec la posologie maximale quotidienne pour chaque spécialité.

Exemple de calcul pour l'IZALGI® :

- Une boîte de 16 gélules coûte 1,58€. Le prix d'une gélule est donc de 0,099€
- Si le traitement est pris pendant 1 journée, avec une posologie maximale (soit 4 gélules par jour), le coût d'une journée de traitement est donc de 0,39€
- Si le traitement est prolongé de 2 jours (soit 72h de traitement en tout), le coût total est de 1,18€

Le même calcul a été réalisé pour toutes les spécialités ; les coûts ont été classés sous forme d'un podium :

Paracétamol + poudre d'opium	1	IZALGI® (1,18€)
Dihydrocodéine	2	DICODIN® (1,39€)
Ibuprofène + codéine	3	ANTARENE CODÉINÉ® (1,81€)
Paracétamol + codéine	4	CODOLIPRANE® (1,93€)
Paracétamol + poudre d'opium + caféine	5	LAMALINE® (2,64€)
Tramadol	6	TRAMADOL® (2,74€)
Paracétamol + tramadol	7	IXPRIM® (2,88€)
Paracétamol + codéine + caféine	8	PRONTALGINE® (7,48€)

AR

Figure 29 Podium des spécialités, de la plus économique (en haut) à la plus coûteuse (en bas), [23] à [39] (iconographie personnelle)

On constate que l'IZALGI® est l'antalgique de palier II le plus économique pour traiter des douleurs aiguës sur 72h. Cela renforce notre intérêt pour cette spécialité : en plus d'être probablement plus efficace que les associations comprenant de la codéine ou du tramadol chez les patients ne les métabolisant pas suffisamment/trop rapidement, il serait plus économique, à la fois pour la Sécurité Sociale (qui rembourse à hauteur de 65% le traitement), ainsi que pour les patients et leur mutuelle (qui se partagent, ou pas, les 35% restants) de prescrire cette spécialité.

Ce constat doit cependant être nuancé : afin de préciser l'intérêt économique que nous pouvons avoir pour l'IZALGI® il faudrait réaliser une étude médico-économique pour relier les coûts directement à l'efficacité antalgique en conditions réelles et comparables (par exemple en reliant le coût à un point de douleurs sur une échelle numérique de la douleur).

Molécule(s)	Exemple de spécialité et coût	Posologie	Analyse du coût
Codéine + ibuprofène	ANTARENE CODÉINÉ® 400mg/60mg (Ibuprofène/codéine) 2,01€* la boîte de 10 comprimés	1 comprimé** toutes les 6-8h Sans dépasser 3 comprimés par jour	Si traitement sur 72h à raison de 3 comprimés par jour pendant 3 jours, le coût est de 1,81€
Codéine + paracétamol	CODOLIPRANE® 500mg/30mg (Paracétamol/codéine) 1,72€* les 16 comprimés	1-2 comprimé(s)** toutes les 6h Sans dépasser 6 comprimés par jour	Si traitement sur 72h à raison de 8 comprimés par jour pendant 3 jours le coût est de 1,93€
Codéine + paracétamol + caféine	PRONTALGINE® 400mg/20mg/50mg (Paracétamol/codéine/caféine) Prix libre Ex : 7,48€* les 18 comprimés à la pharmacie Opéra (à Paris)	1-2 comprimé(s)** toutes les 6h Sans dépasser 6 comprimés par jour	Si traitement sur 72h à raison de 6 comprimés par jour pendant 3 jours le coût est de 7,48€
Dihydrocodéine	DICODIN® 60mg 4,63€* la boîte de 20 comprimés	1 comprimé** toutes les 12h Sans dépasser 2 comprimés par jour	Si traitement sur 72h à raison de 2 comprimés par jour pendant 3 jours le coût est de 1,39€
Paracétamol + poudre d'opium + caféine	LAMALINE® avec caféine 300mg/10mg/30mg (Paracétamol/poudre d'opium/caféine) 1,41€* les 16 gélules	1-2 gélules** toutes les 6h Sans dépasser 10 gélules par jour	Si traitement sur 72h à raison de 10 gélules par jour pendant 3 jours le coût est de 2,64€
Paracétamol + poudre d'opium	IZALGI® 500mg/25mg (Paracétamol/poudre d'opium) 1,58€* les 16 gélules	1 gélule** toutes les 4-6h Sans dépasser 4 gélules par jour	Si traitement sur 72h à raison de 4 gélules par jour pendant 3 jours le coût est de 1,18€
Tramadol	TRAMADOL VIATRIS® 50 mg 3,42€* les 30 gélules	2 gélules** puis 1-2 gélules toutes les 4-6h Sans dépasser 8 gélules par jour	Si traitement sur 72h à raison de 8 gélules par jour le coût est de 2,74€
Tramadol + paracétamol	IXPRIM® 37,5/325mg 2,40€* les 20 comprimés effervescents	1-2 comprimés** toutes les 6h Sans dépasser 8 comprimés par jour	Si traitement sur 72h à raison de 8 comprimés par jour le coût est de 2,88€

* prix au 29/10/2023
** à renouveler si nécessaire

Figure 30 Tableau récapitulant le coût d'une boîte et d'un traitement sur 72h des antalgiques de palier II, ainsi que les posologies conseillées par l'HAS (iconographie personnelle) [23] à [39]

4.3. Pharmacovigilance

Bien que les métaboliseurs ultra-rapides des substrats du CYP2D6 constituent une part moindre de la population comparée aux autres phénotypes (environ 2% de la population européenne [53]), les conséquences d'un surdosage peuvent être graves, voire fatales.

Les principaux risques encourus sont :

- Survenue d'effets indésirables : les patients présentant des phénotypes extrêmes (c'est-à-dire lent et ultra-rapide) sont plus exposés au risque de survenue d'effets indésirables comparé aux métaboliseurs dits « bons » et « intermédiaires » des substrats du CYP2D6 [57].
- Surdosage :
 - Chez le métaboliseur ultra-rapide ont été documentés des cas de surdosage [58]. En effet, le métabolisme accéléré de la codéine entraînerait une augmentation rapide des taux sériques de cette molécule et ses métabolites actifs, ce qui peut conduire à un surdosage aux conséquences potentiellement dramatiques (coma voire mort).
 - Chez les métaboliseurs lents, en cas d'inefficacité de l'analgésie le patient peut adopter des comportements dangereux (automédication) : surdosage possible, ou substitution pour une molécule de palier supérieur
- Risque de dépendance [48] inhérent à la consommation d'opioïdes

4.4. Personnaliser la prescription

La persistance de douleurs odontogènes découlant d'un échec d'analgésie chez un patient métaboliseur lent des substrats du CYP2D6, ou la survenue précoce et inhabituelle d'effets indésirables marqués chez un patient connu comme étant un métaboliseur ultra-rapide des substrats du CYP2D6 (comme la codéine) sont des situations pouvant être très mal vécues par nos patients qui, tout comme nous, peuvent alors se sentir démunis.

Afin de pouvoir anticiper au mieux cela, les chirurgiens-dentistes doivent effectuer une anamnèse médicale approfondie en posant des questions à la fois précises et pertinentes, à la recherche de contre-indications susceptibles de guider leur prescription.

4.4.1 Tableaux décisionnels

Les tableaux décisionnels ci-dessous constituent des outils à la disposition des chirurgiens-dentistes lors du choix de l'analgésie choisie pour soulager les patients souffrant de douleurs odontogènes d'intensité modérée à sévère : en prenant en compte l'âge, les états physiologiques (grossesse et allaitement) et pathologiques, ainsi que les antécédents médico-chirurgicaux (ex : antécédents de réaction d'hypersensibilité, liste des traitements prescrits).

Exemple :

- Un patient majeur, atteint d'insuffisances rénale et respiratoire sévères et présentant des douleurs odontogènes avec un EVA = 6 ne pourra pas se voir prescrire ni la dihydrocodéine, ni les associations codéine + ibuprofène/paracétamol +/- caféine, ni le tramadol
 - o Les molécules à notre disposition pour espérer soulager ces douleurs sont alors : les associations de la poudre d'opium au paracétamol +/- caféine

	Codéine + ibuprofène	Codéine + paracétamol	Codéine + paracétamol + caféine	Dihydrocodéine	Poudre d'opium + paracétamol + caféine	Poudre d'opium + paracétamol	Tramadol	Tramadol + paracétamol
Hypersensibilité à la molécule ou un excipient	X*1	X	X	X	X	X	X	X
Insuffisance hépatique sévère	✓	X	X	X	X	X	✓	X
Ulcère peptique (actif/passé)	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Insuffisance rénale sévère	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓
Insuffisance cardiaque sévère	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Lupus érythémateux disséminé	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Insuffisance respiratoire	X	X*2	X*2	X	✓	✓	X*3	✓
Epilepsie non contrôlée par un traitement	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X
Allaitement	X	X	X	✓	X	X	✓	✓
Grossesse	X*4	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓

*1 : et si antécédent d'asthme, d'hémorragie ou perforation digestive après un traitement par AINS

*2 : et/ou asthme

*3 sévère

*4 : > 24 semaines d'aménorrhée

X Contre-indication absolue

✓ Indication

Figure 31 Tableau décisionnel : indications et contre-indications des antalgiques de palier II en fonction des états pathologiques et physiologiques du patient (iconographie personnelle) [23] à [39]

T R A I T E M E N T S	Association à des agonistes/antagonistes morphiniques	Codéine + ibuprofène	Codéine + paracétamol	Codéine + paracétamol + caféine	Dihydrocodéine	Poudre d'opium + paracétamol + caféine	Poudre d'opium + paracétamol	Tramadol	Tramadol + paracétamol
	Intoxications aiguës par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques, les opioïdes ou d'autres psychotropes	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗
Inhibiteurs du CYP2D6	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✗
IMAO (dans les 14 jours précédents)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗
Traitement de sevrage des toxicomanes	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗
E V A	< 3	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
	Entre 4 et 7	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CYP2D6	Métaboliseur ultra-rapide	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✗
	Métaboliseur lent	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✗
	Antécédents familiaux de phénotypes ultra-rapide/lent	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✗
Antécédent de traitement avec cette molécule avec échec de l'analgésie	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗

✗ Contre-indication absolue

✗ Précaution d'emploi

✓ Indication

Figure 32 Tableau décisionnel : indications et contre-indications des antalgiques de palier II en fonction des traitements, et antécédents dentaires et médicamenteux du patient (iconographie personnelle) [23] à [39]

4.4.2. La « predictive, preventive, personalized and participatory medicine »

Le polymorphisme du CYP2D6 peut être anticipé d'une part lors de l'anamnèse (comme vu précédemment), et d'autre part grâce à la pharmacogénétique.

En effet, le séquençage possible du gène codant pour le CYP2D6 alimente l'intérêt croissant que nous pouvons avoir pour la pharmacogénétique, et plus particulièrement la « predictive, preventive, personalized and participatory medicine » [59].

La « predictive, preventive, personalized and participatory medicine » [59], dite « médecine des 4P » est par définition [60] :

- Prédictive : en indiquant les traitements les plus appropriés pour le patient et en tentant d'éviter les réactions aux médicaments.
 - o En effet, en précisant au mieux, lors de l'anamnèse notamment, les contre-indications et antécédents des patients, notre choix se porterait alors sur une molécule ayant le plus de chances d'être à la fois efficace et bien tolérée.
- Préventive : car elle prend en considération les problèmes de santé en se concentrant sur le mieux-être et non sur la maladie.
 - o Par exemple, en insistant sur les séances d'éducation à l'hygiène bucco-dentaire des patients, nous pourrions espérer réduire la prévalence de la maladie carieuse, et donc éviter les complications souvent douloureuses en découlant (situations d'urgence comme une parodontite apicale aiguë par exemple) qui nécessitent la prescription d'antalgiques.
- Personnalisée : puisqu'elle tient compte du profil génétique et épigénétique de l'individu.
 - o Le séquençage du gène codant pour le CYP2D6 et sa correspondance phénotypique peut permettre d'anticiper les échecs d'analgésie chez les métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6 (comme la codéine par exemple), et donc prescrire en première intention de la LAMALINE® ou de l'IZALGI®.

- Participative : les patients participent à part entière à leur parcours de soin. Ils doivent comprendre l'enjeu, les risques et les bénéfices de leur prise en charge. Cette dimension vise à amener les patients à être plus responsables en ce qui concerne leur santé et leurs soins.
 - o Nous leur présenterons à la fois l'étiologie, les moyens préventifs et le traitement de l'affection dont ils souffrent, et nous les informerons sur les risques inhérents à la prise d'antalgiques opioïdes en les sensibilisant sur la survenue possible d'effets indésirables.

Bien que la pharmacogénétique, et notamment le séquençage génétique permettent d'optimiser notre prise en charge de nos patients, nous pouvons nous demander si elle présente un réel intérêt dans la pratique quotidienne des chirurgiens-dentistes, dans l'optique de prescrire au mieux les antalgiques.

En France, selon l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales [61] la réalisation de tests pharmacogénétiques est indiquée soit pour les médicaments dont le résumé des caractéristiques produit indique la « nécessité de réaliser un examen de pharmacogénétique », soit lorsque la « validité et l'utilité clinique » de l'examen ont fait l'objet d'études et ont été « reconnues par au moins plusieurs publications dans des revues à comité de lecture ou par des recommandations professionnelles ». Concernant la codéine et le tramadol, la réalisation de tests pharmacogénétiques afin de prédire le phénotype de nos patients n'est pas une obligation, et peut d'ailleurs paraître démesurée par rapport à l'indication : les résumés des caractéristiques produit de ces dernières ne mentionnent pas la mise en œuvre d'un tel séquençage.

Doit-on généraliser l'utilisation de la pharmacogénétique pour préciser davantage le phénotype de nos patients ? Probablement pas, car cela a très certainement un coût considérable, pour un traitement de faible durée (72h au maximum), et qui plus est peut être facilement substitué (à condition que le patient ne présente pas de contre-indication absolue à l'administration de poudre d'opium par exemple). Nous pourrions donc nous contenter, dans un premier temps, de faire une anamnèse poussée afin d'anticiper les contre-indications prévisibles.

Afin de pallier la nécessité d'avoir recours à la pharmacogénétique pour soulager nos patients, nous pouvons utiliser les éléments recueillis lors de l'anamnèse afin de préciser les contre-indications des différentes molécules antalgiques, voire plus simplement prescrire en première intention des spécialités telles que la LAMALINE ® et l'IZALGI ®.

On notera par ailleurs qu'outre les considérations pharmacocinétiques exposées ci-dessus, il paraît évident qu'une mauvaise évaluation de l'EVA (ex : une sous-estimation) et/ou l'absence de geste antalgique local (ex : pulpotomie) implique que le traitement antalgique mis en place est voué à l'échec et donc risque d'entraîner une perte de confiance du patient envers le soignant.

4.4.3. Le cas des douleurs neuropathiques

Pour rappel, la douleur peut être [10] :

- Due à un excès de nociception : stimulation des récepteurs périphériques.
- Neuropathique : hyperactivité spontanée par lésion des voies de la sensibilité au niveau du système nerveux sans stimulation nociceptive.
- Inexpliquée : douleur dont l'origine n'est pas connue et qui serait principalement causée par des facteurs psychologiques, émotionnels et/ou comportementaux.

Bien que les douleurs dues à un excès de nociception soient celles qui intéressent le plus souvent les chirurgiens-dentistes dans leur pratique quotidienne, les douleurs neuropathiques peuvent elles aussi constituer un motif de consultation au cabinet dentaire.

Elles peuvent apparaître dans les suites opératoires de l'avulsion de dents de sagesse (lorsqu'une proximité nerveuse est avérée et une lésion des rameaux intra-osseux du nerf alvéolaire inférieure suspectée), ou encore dans le cadre de séquelles post-zostériennes (zona d'une ou plusieurs des branches du nerf trijumeau V) par exemple [2].

Si le diagnostic de telles douleurs n'est pas suffisamment précis, et ne permet pas de les différencier des douleurs nociceptives, le traitement instauré est voué à l'échec et les douleurs vont non seulement persister mais devenir de plus en plus insupportables à vivre pour le patient. En effet, contrairement aux douleurs nociceptives (ou par excès de nociception) dont le traitement symptomatologique repose sur un traitement antalgique, la prise en charge symptomatologique des douleurs neuropathiques repose sur un traitement par antidépresseurs ou antiépileptique (comme les gabapentinoïdes par exemple) [2].

Afin de reconnaître au mieux ces douleurs rappelons leurs caractéristiques, et comparons-les aux douleurs nociceptives [64] :

Douleur	Nociceptive	Neuropathique
Caractéristiques	Douleur aiguë	Douleurs stéréotypées de type brûlure, décharge électrique, dysesthésie
	Réponses au chaud, froid et à la percussion prédictibles	Réponses au chaud, au froid et à la percussion imprédictibles voire disproportionnées
	Intensité variable dans le temps, douleur pouvant être insomniante	La douleur est chronique et peut durer des semaines voire des mois. Elle est rarement insomniante
	Étiologie identifiable (lésion carieuse, restauration iatrogène)	Pas d'étiologie évidente identifiable localement
	Anesthésie locale réduit la symptomatologie	Réponse à l'anesthésie locale ambiguë. La douleur peut être ressentie au niveau de plusieurs sites avec un échec des thérapeutiques dentaires locales pour soulager la douleur

Figure 33 *Caractéristiques des douleurs nociceptives et neuropathiques [64]*

Il a été démontré sur un modèle murin que les gabapentinoïdes (antiépileptiques indiqués pour traiter les douleurs neuropathiques) possèdent un effet anti-allodymique sur les douleurs neuropathiques même chez les souris déficientes en récepteurs aux opioïdes [63]. Par ailleurs les mécanismes physiopathologiques impliqués sont tout à fait différents de ceux impliqués des douleurs nociceptives. Cela renforce l'idée selon laquelle les douleurs neuropathiques doivent absolument être distinguées des douleurs nociceptives au plus tôt dans la prise en charge de nos patients. Le cas

contraire, les douleurs vont persister, ce qui aboutira, au long cours, à une altération croissante de la qualité de vie des patients.

Le chirurgien-dentiste doit être attentif aux éléments recueillis lors de l'anamnèse, notamment la description de la symptomatologie, afin de prévenir la survenue d'effets indésirables consécutive à sa prescription.

Par ailleurs, outre le risque d'altération de la qualité de vie en absence de soulagement des douleurs, la prescription erronée d'antalgiques pour soulager des douleurs considérées à tort comme étant nociceptives, mais réellement neuropathiques expose également le patient à un risque accru de surdosage des antalgiques. En effet, face à des douleurs persistantes le patient est susceptible de s'automédiquer en ingérant des antalgiques de palier croissant, voire surdoser les molécules prescrites par le chirurgien-dentiste.

4.4.4. Prescription antalgique en odontologie pédiatrique

En odontologie pédiatrique les douleurs d'intensité modérée à sévère peuvent être un problème rare ou récurrent chez les enfants. Parmi les étiologies de telles douleurs nous pouvons citer la survenue de lésions carieuses engendrant une pulpite voire la nécrose des dents atteintes, ou des traumatismes dentaires. Le soulagement de telles douleurs, dites nociceptives, comprend systématiquement une prescription antalgique (associée à un geste local) : en fonction de l'intensité des douleurs (évaluée lors de l'anamnèse grâce à des échelles de mesures comme l'échelle visuelle analogique par exemple) des antalgiques de palier adapté seront prescrits. En effet, si l'évaluation de la douleur au moyen de l'échelle visuelle analogique par exemple rapporte un score de douleur inférieur à 4, alors on prescrira un antalgique de palier I, le paracétamol en première intention en l'absence de contre-indications. En revanche, si l'EVA est strictement supérieur à 4 (ou supérieur ou égal à 5) on prescrira un antalgique de palier II.

Les antalgiques de palier II à disposition des chirurgiens-dentistes en odontologie pédiatrique sont [65] :

- L'ibuprofène : il peut être prescrit à partir de 3 mois sous la forme de sirop puis, à partir de 6 ans sous les formes de comprimé ou capsule. Néanmoins, comme chez l'adulte, on préfère prescrire du paracétamol car il entraîne moins d'effets secondaires que les AINS. Par ailleurs l'utilisation des AINS dans un contexte infectieux doit être évitée en raison de la survenue possible de complications infectieuses graves (or il n'est pas rare que les douleurs odontogènes soient associées à une infection, comme une parodontite apicale aiguë par exemple). Dans ces cas, l'utilisation du paracétamol doit être privilégiée pour lutter contre la douleur [51].
- Le tramadol : il peut être prescrit dès l'âge de 3 ans sous les formes de gouttes ou de comprimés [36]
- La codéine seule ne peut être prescrite qu'à partir de 12 ans, sous forme de sirop, à deux conditions :
 - o Après échec d'un traitement par paracétamol et/ou AINS pour soulager les douleurs (en parallèle d'un traitement étiologique local)
 - o En l'absence de contre-indication à l'administration de codéine (ex : insuffisance respiratoire chronique, asthme) [30]
- L'association du paracétamol et de la codéine peut être prescrite à partir de 15 ans [26]
- L'association du paracétamol et de la poudre d'opium peut être prescrite à partir de 15 ans [32] sous forme de comprimé effervescent

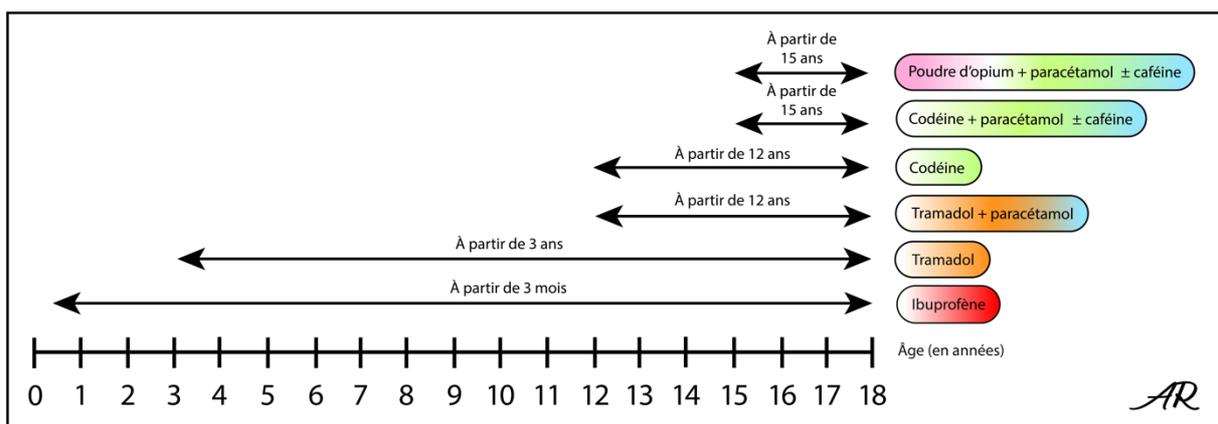


Figure 34 Prescription des antalgiques en odontologie pédiatrique en fonction de l'âge (iconographie personnelle) [23] à [39]

Le tramadol est donc l'antalgique de palier II préféré pour soulager des douleurs d'intensité modérée à sévère chez un enfant de moins de 12 ans. Ce constat nous invite à nous demander si, tout comme chez l'adulte, son efficacité antalgique peut être affectée par le phénotype du CYP2D6 (déficient, ou au contraire ultra-rapide).

Concernant la population pédiatrique âgée de moins d'un an, les profils pharmacocinétiques du tramadol et de l'O-déméthyl-tramadol (son métabolite actif) ont été étudiés, mais n'ont pas été entièrement caractérisés. Les données pour ce groupe d'âge issues des études cliniques indiquent que le taux de formation de l'O-déméthyl-tramadol via le cytochrome CYP2D6 augmente de manière continue chez le nouveau-né, alors que les niveaux d'activité du CYP2D6 de l'adulte ne seraient atteints qu'à l'âge de 1 an environ. Le phénotype des patients dont l'âge est compris entre 1 an et 12 ans est donc assimilable à celui des adultes : la majoration de l'activité du CYP2D6 chez les enfants < 1 an n'implique pas de conséquences cliniques sur notre prescription puisqu'en France le tramadol n'est prescrit qu'à partir de 3 ans [36].

En revanche, la question d'une prescription préférentielle de la LAMALINE® ou de l'IZALGI®, en première intention en cas de douleurs d'intensité modérée à sévère, se pose chez les enfants de plus de 15 ans, tout comme chez l'adulte. Ce sont les éléments recueillis lors de l'anamnèse (notamment les éventuelles contre-indications à l'administration de la codéine ou de la poudre d'opium) qui nous permettront de guider notre prescription (cf. figures 31 et 32).

Conclusions

La principale question posée était : est-ce que la poudre d'opium peut pallier l'inefficacité de la métabolisation de la codéine (et du tramadol) chez les patients déficients en CYP2D6, en fournissant alors un soulagement analgésique plus efficace des douleurs odontogènes d'intensité modérée à sévère.

Notre revue de la littérature n'a pas permis de répondre à cette question avec certitude en se basant sur le modèle des douleurs odontogènes : nous avons uniquement pu souligner l'atténuation voire l'abolition de l'analgésie existant chez les métaboliseurs intermédiaires et lents des substrats du CYP2D6 en médecine générale. Pour répondre à cette question il conviendrait de réaliser un essai clinique randomisé incluant uniquement des patients déficients en CYP2D6 (les métaboliseurs lents +/- intermédiaires), avec 5 groupes à l'étude dont un placebo, puis quatre autres auxquels on administrerait respectivement de la LAMALINE®, de l'IZALGI®, du tramadol et une association de paracétamol et de codéine (ex : CODOLIPRANE®). Le modèle de douleurs odontogènes choisi pourrait être celui de l'avulsion de 3^{ème}(s) molaire(s) qui est très documenté dans la littérature, ou une pulpopathie aigue. On évaluerait alors l'évolution de l'intensité de la douleur après le début de l'instauration du traitement antalgique, et l'efficacité de l'analgésie à soulager les douleurs. Toutefois, le geste (pulpotomie) qu'il sera indiqué de réaliser, biaiserait les résultats, et/ou ne permettrait pas d'évaluer les résultats du traitement antalgique sur une durée suffisamment longue. Il n'est pas éthiquement valable de vouloir soulager les douleurs d'une pulpopathie à l'aide d'antalgiques quand il est reconnu que le geste est la meilleure solution thérapeutique face à ce type de douleurs. Le design d'une telle étude paraît donc d'emblée difficile pour s'affranchir des biais.

On peut donc supposer que les associations contenant de la poudre d'opium seraient plus efficaces que les associations du paracétamol à la codéine chez les patients déficients en CYP2D6, mais nous ne pouvons pas l'affirmer avec certitude.

Malgré tout, ce travail de recherche bibliographique nous a permis de mettre en lumière des éléments issus de la littérature en faveur de l'administration des associations comprenant de la poudre d'opium chez les patients métaboliseurs

lents/intermédiaires/ultra-rapides de la codéine (et du tramadol) : on sait que l'efficacité de l'analgésie assurée par la codéine/le tramadol est moindre que dans le reste de la population.

Nous avons également mis en évidence, a priori, un triple intérêt économique à cette prescription de LAMALINE® et d'IZALGI®. Chez les métaboliseurs lents/intermédiaires de la codéine une prescription mieux adaptée dès le début permet d'éviter le coût d'un traitement de première ligne qui serait inefficace. Chez les patients métaboliseurs ultra-rapides de la codéine la prescription d'une alternative dont l'efficacité ne dépendrait pas du phénotype du patient pour le CYP2D6 (comme la LAMALINE ® et l'IZALGI®) pourrait permettre de réduire la fréquence des effets indésirables et des surdosages qui nécessitent un traitement symptomatique en ambulatoire voire en milieu hospitalier, lesquels constituent un réel coût pour le système de santé. Enfin, pour la population générale cette prescription en première intention ne semble pas dénuée de sens puisque l'IZALGI® semble être la spécialité la plus économique (hypothèse à confirmer avec une étude médico-économique).



SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : ROTH-ASORO Anna

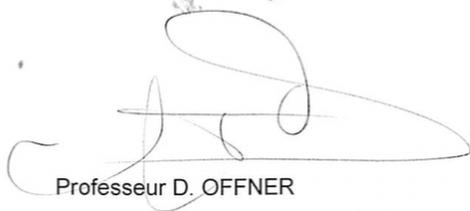
Titre de la thèse : Intérêt de l'association poudre d'opium - paracétamol dans la prise en charge des douleurs odontogènes modérées à sévères : une revue de la littérature

Directeur de thèse : Professeur Damien OFFNER

VU

Strasbourg, le : 29.01.2024

Le Président du Jury,



Professeur D. OFFNER

VU

Strasbourg, le : 30 JAN. 2024

Le Doyen de la Faculté
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,



Professeur F. MEYER

Bibliographie

- [1]. D Shueb SS, Nixdorf DR, John MT, Alonso BF, Durham J. What is the impact of acute and chronic orofacial pain on quality of life ? Journal of Dentistry. 1 oct 2015 ; 43(10) : 1203-10.
- [2]. Fricain JC, Boisramé-Gastrin S, Chaux-Bodard AG, Cousty S, Devoise L, Lesclous P, Radoï L. Référentiel internat - Chirurgie orale. 2ème édition. Paris : Information dentaire. 2019, 523 pages
- [3]. Pathan H, Williams JP. Basic Opioid Pharmacology: an update. British journal of pain [Internet]. 1 févr 2012 ; 6(1) : 11-6
- [4]. Gong Li, Stamer Ulrike M, Tzvetkov Mladen V, Altman Russ B and Klein Teri E. PharmGKB summary: tramadol pathway. Pharmacogenetics and genomics. 1 juill 2014 ; 24(7) : 374-80.
- [5]. Samer CF. Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6: le bon, l'Ultrarapide, l'Intermédiaire et le lent [Internet]. Revue Medicale Suisse. 2004. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2004/revue-medicale-suisse-2476/le-polymorphisme-genetique-du-cytochrome-p450-2d6-le-bon-l-ultrarapide-l-intermediaire-et-le-lent#tab=tab-toc>
- [6]. St Sauver JL, Olson JE, Roger VL, Nicholson WT, Black JL, Takahashi PY, et al.; CYP2D6 phenotypes are associated with adverse outcomes related to opioid medications. Pharmacogenomics and Personalized Medicine [Internet]. 1 juill 2017 ; Volume 10 : 217-27.
- [7]. Schiff PL. Opium and its alkaloids. Am J Pharm Educ. (2002) 66:188–96.
- [8]. Vader K, Bostick GP, Carlesso LC, Hunter J, Mesaroli G, Perreault K, et al. La définition révisée de la douleur de l'IASP et les notes complémentaires: les considérations pour la profession de la physiothérapie. Physiotherapy Canada. 1 avr 2021 ; 73(2) : 106-9.

[9]. Larousse É. Définitions : douleur, douleurs - Dictionnaire de Français Larousse

[10]. Les types de douleurs. CHUV. [En ligne].

<https://www.chuv.ch/fr/neurochirurgie/nch-home/patients-et-familles/maladies-traitees/la-douleur-chronique/les-types-de-douleurs> Consulté le 26 septembre 2023.

[11]. Renton T, Wilson N. Understanding and managing dental and orofacial pain in general practice. *British Journal of General Practice*. 28 avr 2016 ; 66(646) : 236-7.

[12]. Davarpanah M., Szmukler-Moncler S., Rajzbaum Ph., Davarpanah K., Demurashvili G. - Manuel d'implantologie Clinique – 3e édition – édition Cdp 2012

[13]. Fernandez De Grado G, Bourdin C, Fioretti F, Musset AM, Offner D. Efficacy of articaine or eugenol for pain relief after emergency coronal pulpotomy in teeth with irreversible pulpitis : a randomized clinical trial. *Dentistry journal*, 2023 ; 11(7) : 167.

[14]. Larousse É. Définitions : antalgique - Dictionnaire de Français Larousse

[15]. HAS. Liste des échelles acceptées pour mesurer la douleur. 12/01/2022.

Disponible

sur :https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/202201/liste_echelles_acceptees_2022.pdf

[16]. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React*. 1985;7(1):93-6.

[17]. HAS. Recommandation pour la pratique clinique : prévention et traitement de la douleur post-opératoire en chirurgie buccale. Novembre 2005 Disponible sur :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/douleur_chirurgie_buccale_recos.pdf

[18]. Osterweis M, Kleinman A, Mechanic D, editors. The anatomy and physiology of pain. Pain and Disability. National Academies Press (US). Pain and Disability: Clinical,

Behavioral, and Public Policy Perspectives. Washington (DC): National Academies Press (US). 1987.

[19]. ANSM. Résumé des Caractéristique du Produit : Lamaline. 26/12/2016. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0288912.htm>

[20]. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. Clinical Pharmacology & Therapeutics [Internet]. 28 déc 2011; 91(2) : 321-6.

[21]. Pharmacogene Variation Consortium. Comprehensive list of CYP2D6 alleles. Dernière mise à jour en 2022. Disponible sur : <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>

[22]. Wittwer ED, Kern SE. Role of morphine's metabolites in analgesia: Concepts and controversies. Aaps Journal [Internet]. 1 juin 2006 ; 8(2) : E348-52.

[23]. ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg cp Pellic - VIDAL [Internet]. VIDAL. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/antarene-codeine-400-mg-60-mg-cp-pellic-96125.html>

[24]. ANSM. Résumé des Caractéristique du Produit : ANTARENE CODEINE®. 14/09/2011. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0198592.htm>

[25]. CODOLIPRANE 500 mg/30 mg CP - VIDAL [Internet]. VIDAL. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/codoliprane-500-mg-30-mg-cp-131310.html>

[26]. ANSM. Résumé des Caractéristique du Produit : CODOLIPRANE®. 30/05/2017. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0297520.htm>

[27]. PRONTALGINE - 18 comprimés - Pharmacie Opéra [Internet]. Disponible sur : <https://boticinal-pharmacie.com/pharmacieopera/click-and-collect/click-collect/prontalgine-18-comprimés/#:~:text=PRONTALGINE%20—>

%2018%20comprimes%20de%20Boehringer,d%27intensité%20modérée%20à%20i
ntense.&text=—
%20et%20un%20opiacé%20(la%20codéine,d%27être%20disponible%20sans%20or
donnance.

[28]. ANSM. Résumé des Caractéristique du Produit : PRONTALGINE®. 16/10/2017.
Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0308928.htm>

[29]. DICODIN LP 60 mg CP LP - VIDAL [Internet]. VIDAL. Disponible sur
: <https://www.vidal.fr/medicaments/dicodin-lp-60-mg-cp-lp-5176.html>

[30]. ANSM. Résumé des Caractéristique du Produit : DICODIN®. 13/09/2017.
Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0305783.htm>

[31]. LAMALINE géI - VIDAL [Internet]. VIDAL. Disponible sur
: <https://www.vidal.fr/medicaments/lamaline-gel-9854.html>

[32]. ANSM. Résumé des Caractéristique du Produit : LAMALINE ®. 22/12/2016.
Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0288912.htm>

[33]. IZALGI - VIDAL [Internet]. VIDAL. 2023. Disponible sur
: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/izalgi-67795.html>

[34]. ANSM. Résumé des Caractéristique du Produit : IZALGI ®. 29/08/2014.
Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0246538.htm>

[35]. TRAMADOL VIATRIS - VIDAL [Internet]. VIDAL. 2023. Disponible sur
: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/tramadol-viatriis-42248.html>

[36]. ANSM. Résumé des Caractéristique du Produit : TRAMADOL VIATRIS ®.
09/05/2022. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0389300.htm>

[37]. IXPRIM 37,5 mg/325 mg CP Efferv - VIDAL [Internet]. VIDAL. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/ixprim-37-5-mg-325-mg-cp-efferv-92391.html>

[38]. ANSM. Résumé des Caractéristique du Produit : IXPRIM®. 27/09/2017. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0307412.htm>

[39]. HAS. Recommandations de bonne pratique. Avulsion des 3es molaires : indications, techniques et modalités [En ligne]. Mai 2019. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/avulsion_des_3es_molaires_indications_techniques_et_modalites_-_recommandations.pdf

[40]. Bortoluzzi MC, Guollo A, Capella DL. Pain levels after third molar surgical removal: an evaluation of predictive variables. The journal of contemporary dental practice [Internet]. 1 janv 2011; 12(4) : 239-44.

[41]. Au AHY, Choi SW, Cheung CW, Leung YY. The Efficacy and Clinical Safety of Various Analgesic Combinations for Post-Operative Pain After Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE. 8 juin 2015 ; 10(6) : e0127611.

[42]. Les médicaments des douleurs modérées à sévères. VIDAL. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/douleur-moderee-severe.html#:~:text=Les%20antalgiques%20de%20niveau%20II,sont%20souvent%20associ%C3%A9s%20au%20parac%C3%A9tamol>

[43]. Kehlet, H., Werner, M. & Perkins, F. Balanced Analgesia. Drugs 58, 793–797 (1999).

[44]. HAS. Commission de la transparence : avis. LAMALINE ®. 23 mai 2012. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/lamaline_23052012_avis_ct12019.pdf

[45]. HAS. Commission de la transparence : avis. IZALGI ®. 3 octobre 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17216_IZALGI_QD_INS_AVIS2_CT17216.pdf

[46]. HAS. Commission de la transparence : avis. CODOLIPRANE ®. 7 décembre 2011. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/codoliprane_adulte_enfant_07-12-2011_avis_ct11078.pdf

[47]. Delage N, Brillaxis P, Lowenstein W. Opioïdes forts, opioïdes faibles, quelle utilisation en 2019 ? Douleurs : Évaluation – Diagnostic – Traitement. 1 déc 2019 ; 20(6) : 265-71.

[48]. ANSM. Rapport. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. Février 2019. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>

[49]. Les médicaments des douleurs intenses - VIDAL [Internet]. Disponible sur : [https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/douleurs-intenses.html#:~:text=Les%20substances%20destin%C3%A9es%20aux%20douleurs,nalbuphine%2C%20oxycodone%20et%20p%C3%A9thidine\).](https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/douleurs-intenses.html#:~:text=Les%20substances%20destin%C3%A9es%20aux%20douleurs,nalbuphine%2C%20oxycodone%20et%20p%C3%A9thidine).)

[50]. HAS. Avis sur les médicaments : paracétamol/ibuprofène, CETAFEN 500mg/150mg, comprimé pelliculé (première évaluation). 19 avril 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20136_CETAFEN_PIS_INS_AvisDef_CT20136.pdf

[51]. L'Assurance Maladie. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et antalgiques : comprendre la différence. 14 mars 2022. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/medicaments/comprendre-les-differents-medicaments/ains-antalgiques>

[52]. Gopisankar, M.G. CYP2D6 pharmacogenomics. Egypt. J. Med. Hum. Genet. 2017, 18, 309–313.

[53]. Source : Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Klein TE, Leeder JS. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genetics in Medicine*. 1 janv 2017 ; 19(1) : 69-76.

[54]. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics*. 1 mars 2002 ; 3(2) : 229-43.

[55]. Dean L. Tramadol therapy and CYP2D6 genotype. *Medical Genetics Summaries - NCBI Bookshelf*. 2021.

[56]. Borel JF, Deschaumes C, Devoize L, Huard C, Orliaguet T, Dubray C, Baudet-Pommel M, Dallel R. Traitement de la douleur après avulsion dentaire : essai clinique randomisé en double aveugle comparant deux formulations de paracétamol, caféine et poudre d'opium versus tramadol et placebo. *Presse Med*. 2010 May;39(5):e103-11. French.

[57]. St Sauver JL, Olson JE, Roger VL, Nicholson WT, Black JL, Takahashi PY, et al. CYP2D6 phenotypes are associated with adverse outcomes related to opioid medications. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine [Internet]*. 1 juill 2017 ; Volume 10 : 217-27.

[58]. Frost J, Helland A, Nordrum IS, Slørdal L. Investigation of morphine and morphine glucuronide levels and cytochrome P450 isoenzyme 2D6 genotype in codeine-related deaths. *Forensic Science International [Internet]*. 1 juill 2012 ; 220(1-3) : 6-11.

[59]. Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology [Internet]*. 1 mars 2011 ; 8(3) : 184-7.

[60]. Médecine des 4P la vision de l'anticipation [Internet]. *Alternative Santé*. Disponible sur : <https://www.alternativesante.fr/medecine/medecine-des-4p-la-vision-de-l-anticipation>

[61]. Ministère des affaires sociales et de la santé. Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. JORF n°0130. 7 juin 2013.

[62]. Picard N, Boyer JC, Etienne-Grimaldi M, Guellec CB, Thomas F, Lorient M. Traitements personnalisés grâce à la pharmacogénétique : niveaux de preuve et de recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGX). *Thérapie* [Internet]. 1 avr 2017 ; 72(2) : 175-83.

[63]. Kremer M, Yalcin I, Nexon L, Wurtz X, Ceredig RA, Daniel D, Hawkes RA, Salvat E, Barrot M. The antiallodynic action of pregabalin in neuropathic pain is independent from the opioid system. *Mol Pain*. 2016 Mar 29;12:1744806916633477.

[64]. Matwychuk MJ. Diagnostic challenges of neuropathic tooth pain. *J Can Dent Assoc*. 2004 Sep;70(8):542-6. PMID: 15363215.

[65]. Muller-Bolla M, Declerck D, Manière MC, Opsahl-Vital S. Guide d'odontologie pédiatrique : la clinique par la preuve [Internet]. Éditions CdP; 2022. (Guide clinique).

ROTH-ASORO (Anna) – Intérêt de l'association poudre d'opium – paracétamol dans la prise en charge des douleurs odontogènes modérées à sévères : une revue de la littérature

(Thèse : 3^{ème} cycle Sci. odontol. : Strasbourg : 2024 ; N°13)
N°43.22.24.13

Résumé :

Les douleurs d'origine dentaire peuvent être très intenses : les douleurs endodontiques atteignent souvent 7 ou plus sur une échelle de 0 à 10. La prescription d'antalgiques suffisamment forts est alors essentielle pour espérer un effet analgésique suffisant avant la prise en charge clinique. Le paracétamol codéiné est une combinaison médicamenteuse couramment utilisée pour traiter la douleur modérée à sévère. La codéine nécessite une métabolisation préalable pour se transformer en morphine, qui est responsable de l'effet analgésique. Ce processus de métabolisation est catalysé par le cytochrome CYP2D6. Chez certains individus, ce cytochrome est inefficace ou absent, ce qui entraîne une métabolisation réduite de la codéine en morphine. Ceci peut se traduire cliniquement par un échec de l'analgésie difficilement acceptable pour le patient et le chirurgien-dentiste.

L'opium contient de la morphine, qui, contrairement à la codéine, agit directement sur les récepteurs opioïdes sans nécessiter de métabolisation préalable. Nous pouvons alors nous demander si l'utilisation d'un mélange de poudre d'opium et de paracétamol sans (IZALGI ®) ou avec caféine (LAMALINE ®) peut offrir un avantage clinique en compensant l'inefficacité de la métabolisation de la codéine chez les patients déficients en CYP2D6. Le cas échéant, les chirurgiens-dentistes doivent-ils modifier leurs habitudes de prescription en le prescrivant en première intention comme antalgique de palier II ?

Pour répondre à ces questions, cette thèse se propose de réaliser une revue de la littérature afin de discuter des indications et des limites des différents antalgiques de palier II prescrits par les chirurgiens-dentistes pour soulager les douleurs d'origine dentaire modérées à sévères, principalement la poudre d'opium.

Mots clés : douleurs dentaires, antalgiques, paracétamol, poudre d'opium, cytochrome CYP2D6

Me SH : dental pain, analgesia, acetaminophen, opium powder, cytochrome CYP2D6

Jury :

Président : Professeur OFFNER Damien

Assesseurs : Docteur BAHI-GROSS Sophie
Docteur STRUB Marion
Docteur BIARD Maxime

Membre invité : Professeur SALVAT Eric

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale :

A. ROTH-ASORO

20 rue Jean-Henri Schnitzler, 67000 STRASBOURG

Adresse de messagerie : Annaosaroth@gmail.com

