

UNIVERSITÉ DE NANTES  
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2017

N° 054

# **Les antalgiques à délivrance locale en chirurgie orale**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE  
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

*présentée  
et soutenue publiquement par*

**RÉTHORÉ Gildas**  
né le 06/04/1979

le 14/12/2017 devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le professeur Pierre WEISS  
Assesseur : Monsieur le docteur Said KIMAKHE  
Assesseur : Madame le docteur Alexandra CLOITRE

Directeur de thèse : Monsieur le professeur Philippe LESCLOUS

**Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.**

<b>UNIVERSITÉ DE NANTES</b>	
<b>Président</b>	Pr LABOUX Olivier
<b>FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE</b>	
<b>Doyen</b>	Pr GIUMELLI Bernard
<b>Assesseurs</b>	Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre
<b>Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D</b>	
Monsieur AMOURIQ Yves Monsieur GIUMELLI Bernard Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Monsieur LESCLOUS Philippe	Madame LICHT Brigitte Madame PEREZ Fabienne Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre
<b>Professeurs des Universités</b>	
Monsieur BOULER Jean-Michel	
<b>Professeurs Emérites</b>	
Monsieur BOHNE Wolf	Monsieur JEAN Alain
<b>Praticiens Hospitaliers</b>	
Madame DUPAS Cécile Madame LEROUXEL Emmanuelle	Madame HYON Isabelle Madame GOEMAERE GALIERE Hélène
<b>Maîtres de Conférences Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D</b>	<b>Assistants Hospitaliers Universitaires des C.S.E.R.D</b>
Monsieur AMADOR DEL Valle Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BADRAN Zahi Madame BLERY Pauline Monsieur BODIC François Madame DAJEAN-TRUTAUD Sylvie Madame ENKEL Bénédicte Monsieur GAUDIN Alexis Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madine Madame JORDANA Fabienne Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LE BARS Pierre Madame LOPEZ-CAZAUX Serena Monsieur NIVET Marc-Henri Madame RENARD Emmanuelle Monsieur RENAUDIN Stéphane Madame ROY Elisabeth Monsieur STRUILLOU Xavier Monsieur VERNER Christian	Monsieur ABBAS Amine Monsieur AUBEUX Davy Madame BERNARD Cécile Monsieur BOUCHET Xavier Madame BRAY Estelle Madame CLOITRE Alexandra Monsieur DRUGEAU Kévin Madame GOUGEON Béatrice Monsieur LE BOURHIS Antoine Monsieur LE GUENNEC Benoît Monsieur LOCHON Damien Madame MAÇON Claire Madame MAIRE-FROMENT Claire-Hélène Madame MERCUSOT Marie-Caroline Monsieur OUVRARD Pierre Monsieur PRUD'HOMME Tony Monsieur SARKISSIAN Louis-Emmanuel
<b>Maîtres de Conférences</b>	
Madame VINATIER Claire	
<b>Enseignants Associés</b>	
Monsieur KOUADIO Ayepa (Assistant associé) Madame LOLA Aoula (MC Associé)	Madame MERAMETDJIAN Laure (MC associé) Madame RAKIK Mia (PU associé)

## **REMERCIEMENTS**

**A Monsieur le Professeur Pierre WEISS,**

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier des Centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaires

Responsable du département des sciences anatomiques et physiologiques,  
occlusodontiques, biomatériaux, biophysique, radiologie

Docteur de l'Université de Nantes,

Habilité à diriger des recherches

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse,*

*Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail,*

*Pour le soutien que vous m'avez démontré au cours de ces années odontologiques,*

*Pour nos collaborations passées et futures en recherche,*

*Pour votre amitié,*

*Veillez accepter l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.*

**A Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS,**

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier des Centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaires

Responsable du département de Chirurgie Buccale, pathologie et thérapeutique,

anesthésiologie et réanimation,

Docteur de l'Université Paris René Descartes,

Habilité à diriger des recherches

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse,*

*Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail,*

*Pour la qualité de votre enseignement,*

*et votre implication à donner goût à la chirurgie orale,*

*Pour le soutien que vous m'avez démontré au cours de ces années odontologiques,*

*Pour votre amitié,*

*Veillez accepter l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.*

**A Monsieur le Docteur Saïd KIMAKHE,**

Maitre de conférences des Universités,

Praticien Hospitalier des Centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaires

Département de Chirurgie Buccale, pathologie et thérapeutique, anesthésiologie et réanimation,

Docteur de l'Université de Nantes,

-NANTES-

*Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail,*

*Pour avoir accepté de juger ce travail,*

*Pour le soutien que vous m'avez démontré au cours de ces années odontologiques,*

*Pour votre amitié,*

*Veillez accepter l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.*

**A Madame le Docteur Alexandra CLOITRE,**

Assistant Hospitalier Universitaire de Nantes,

Département de Chirurgie Buccale, pathologie et thérapeutique, anesthésiologie et réanimation,

Docteur de l'Université de xxxx,

-NANTES-

*Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail,*

*Pour avoir accepté de juger ce travail,*

*Veillez accepter l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.*

# SOMMAIRE

<b>I - Introduction.....</b>	<b>9</b>
<b>II - Objectifs.....</b>	<b>17</b>
<b>III - Stratégie bibliographique.....</b>	<b>17</b>
1. Stratégie de recherche .....	17
2. Sélection des études.....	17
3. Résultats.....	18
4. Extraction des données.....	18
<b>IV - Analyse de la littérature .....</b>	<b>19</b>
<b>V - Analyse bibliographique.....</b>	<b>21</b>
<b>VI - Discussion.....</b>	<b>28</b>
<b>VII - Conclusion.....</b>	<b>33</b>
<b>VIII - Bibliographie .....</b>	<b>34</b>
<b>IX - Table des illustrations.....</b>	<b>36</b>

## I - Introduction

La douleur est définie comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en terme d'une telle lésion » selon l'ISAP (International Association for the Study of Pain) (7, 9).

La prise en charge des douleurs et notamment des douleurs post-opératoires est capitale. En effet, les procédures chirurgicales de la cavité orale font partie des plus douloureuses et représentent donc un des modèles les plus étudiés en recherche pharmacologique de la douleur. En raison de sa prévisibilité, une prise en charge préventive de la douleur post-opératoire est nécessaire afin de mieux la contrôler.

Selon le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2005 sur les douleurs post-opératoires, l'étude de la littérature a permis de caractériser les douleurs en chirurgie buccale comme étant "modérées à sévères (EVA supérieure à 5/10) avec un pic d'intensité entre 2 à 6 heures après l'intervention et une diminution progressive pour disparaître entre le 6<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour." (Figure 1).

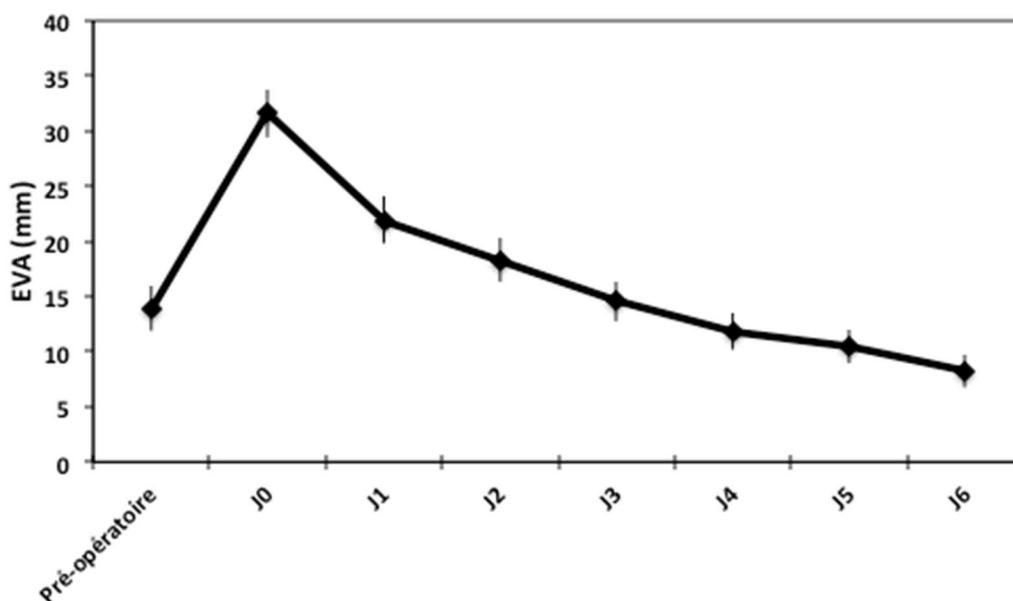


Figure 1 : profil de l'intensité douloureuse sur 7 jours (18)

Le groupe d'expert a mis en évidence l'importance de la prise en considération d'un certain nombre de facteurs prédictifs aboutissant à la conclusion suivante :

*"Pour la prévention et le traitement de la douleur post-opératoire en chirurgie buccale, il est recommandé de prendre en compte les facteurs prédictifs de son apparition et de son intensité : difficulté de l'intervention, expérience de l'opérateur, caractéristiques du patient (âge, hygiène buccale, tabagisme, anxiété, dépression, facteurs sociaux défavorables) (grade C)."*

En complément de ces facteurs, une échelle de prescription d'antalgiques à 3 niveaux selon l'intensité de la douleur est utilisée en pratique courante (échelle des paliers de l'OMS) (Figure 2). De plus, pour des raisons pharmacocinétiques, l'efficacité thérapeutique varie d'une molécule ou association de molécules à l'autre. En raison de cette variation interindividuelle, 2 modes de prescriptions peuvent être préconisés : prescription à intervalle régulier ou à la demande d'une dose fixe.

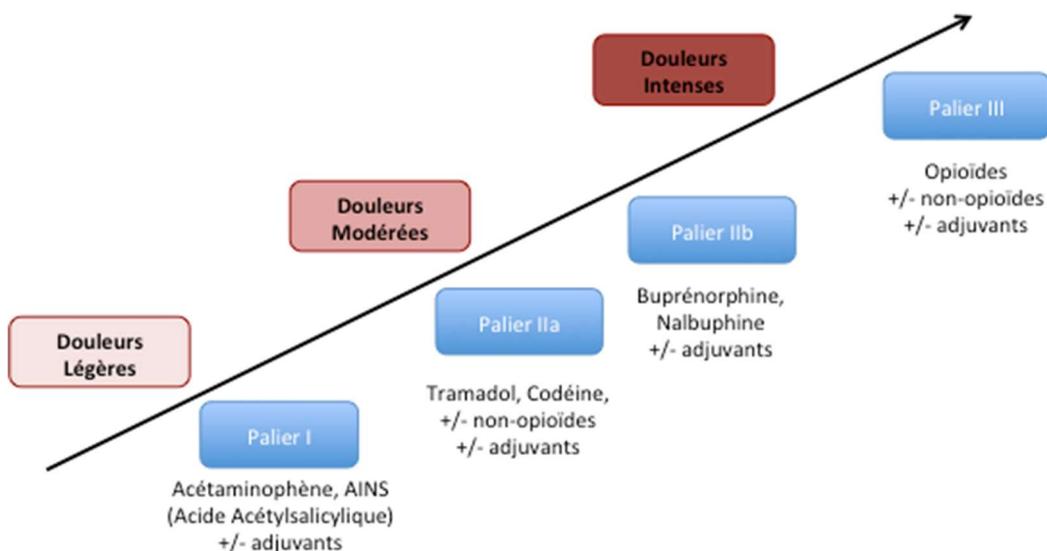


Figure 2 : Echelle des paliers selon l'OMS

Prescription à intervalle régulier d'une dose fixe :

Ce mode de prescription consiste à administrer une dose fixe d'antalgique à intervalle de temps régulier (ex : dose limite de 1 gramme toutes les 6 heures pour le paracétamol) afin de prévenir l'apparition ou la réapparition de la douleur. Néanmoins, cette technique présente l'inconvénient de ne pas tenir compte de la variabilité individuelle.

Prescription à la demande d'une dose fixe :

Cette méthode permet une meilleure approche des variations individuelles. Cependant, comme le patient doit prendre l'antalgique dès que la douleur réapparaît et comme il existe un délai d'action plus ou moins long entre l'administration de l'antalgique et son effet, il y a également risque d'une analgésie incomplète.

Principe de prévention :

La douleur est plus difficile à supprimer qu'à prévenir, en conséquence, il est recommandé de prévenir l'apparition de la douleur. Pour ce faire, 3 approches sont possibles :

- L'approche psychologique : l'information du patient dans la prévention de la douleur est essentielle. Elle permet d'augmenter la satisfaction, de rassurer le patient et de minimiser la douleur post-opératoire chez les patients faiblement anxieux (niveau de preuve 1) (7). En revanche, lorsque les patients sont fortement anxieux, l'information doit être pondérée car elle peut majorer les douleurs et l'anxiété (accord professionnel) (7).

- L'analgésie préventive : elle consiste à administrer des antalgiques avant la survenue du stimulus douloureux. Aucune preuve scientifique de l'efficacité de cette approche n'a été décrite.

- L'analgésie anticipée : cette stratégie consiste à administrer les antalgiques en post-opératoire juste à la fin de l'intervention (avant la disparition de l'effet anesthésique) afin de diminuer les douleurs post-opératoires et d'optimiser l'effet des antalgiques utilisés (accord professionnel) (7).

Après un acte chirurgical, on prescrira donc l'antalgique à intervalles réguliers (toutes les 4 ou 6 heures) pendant 72 heures, suivi d'une fenêtre thérapeutique soit :

- Administration à intervalles réguliers en cas de persistance de la douleur et jusqu'à disparition de celle-ci,
- Administration à la demande si la douleur s'atténue,
- Arrêt en cas de disparition des symptômes douloureux.

### Choix des molécules :

De nombreuses molécules sont disponibles dans l'arsenal thérapeutique pour le traitement des douleurs post-opératoires. Elles sont classées par palier d'efficacité (I, II et III) et par catégorie (antalgiques, Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens (AINS) et opiacés) (Tableau 1).

En résumé, le choix de la molécule ou de l'association de plusieurs molécules est principalement lié à l'intensité attendue de la douleur.

Pour les douleurs faibles (EVA 1 à 5), l'antalgique de palier I recommandé, en l'absence de contre-indications, est le paracétamol, prescrit à posologie efficace de 1 gramme par prise toutes les 6 heures (4 grammes par jour) pendant 72 heures, chez l'adulte.

Pour les douleurs modérées à intenses (EVA >5), plusieurs molécules sont envisageables et classées en 2 sous paliers : paliers IIa et IIb. Au sein du palier IIA, nous trouvons un opioïde faible seul (ex : Tramadol), un AINS seul (ex : Ibuprofène) et le paracétamol ou un AINS associé à un opioïde faible. Le palier IIb, quant à lui, comprend les antalgiques centraux de type agonistes/antagonistes morphiniques (ex : Nalbuphine, Buprenorphine).

Selon les données de la littérature, aucune molécule ou association de molécules n'a été démontrée comme supérieure aux autres ; le choix est donc libre et doit se faire en prenant en compte les paramètres suivants :

- Effets indésirables (nausées, vomissement, hémorragie...),
- Contre-indications (insuffisances respiratoires, hépatocellulaires, grossesse en cours...),
- Risque infectieux (AINS).

Pour les douleurs persistantes ou résistantes, une stratégie antalgique multimodale est recommandée (accord professionnel). Elle consiste en l'association de 2 (ou plus) molécules en alternance et en respectant les posologies et les précautions d'emploi de chacune à savoir (liste non exhaustive) :

AINS toutes les 6 heures, durée <72 heures, au milieu des repas (protection gastrique),

Paracétamol 1 gramme par prise toutes les 6 heures.

Exemple d'associations : AINS + Paracétamol ; AINS + Paracétamol/Codéine ; AINS + Paracétamol/Tramadol.

En complément du large éventail de molécules antalgiques, il est également possible d'y associer, en cas de besoin, des médicaments "adjuvants ou co-antalgiques". Ce sont des médicaments dont l'effet antalgique propre est relativement modeste, mais qui, associés à un autre antalgique, peut renforcer ou compléter l'action de celui-ci, voire limiter la prescription de médicaments opioïdes. Au sein de ces médicaments nous pouvons retrouver les antidépresseur (ex : Amitriptyline), des myorelaxants (ex : Thiocolchicoside), des neuroleptiques (ex : Phénothiazine) ou encore des antispasmodique (ex : Phloroglucinol).

La prise en charge des douleurs post-opératoires est principalement réalisée par la prescription d'antalgiques par voie orale (plus rarement intraveineuse). Même si ce mode d'administration est pratique (facilité d'administration, faible coût), il est toutefois associé à un certain nombre d'inconvénients potentiels. Ceux-ci sont liés au mode d'administration mais également aux molécules administrées (1, 17).

Liés à la voie d'administration :

- Passage hépatique : forte dégradation et élimination de la molécule administrée conduisant à une faible concentration plasmatique,
- Action systémique,
- Temps d'action,
- Compliance de patient : répétition des prises.

Liés à la molécule :

- Ulcère gastroduodéal évolutif,
- Toxicité gastro-intestinale,
- Toxicité hépatique,
- Nausée.

Pour palier ces problèmes, la recherche s'est tournée vers le développement de voies d'administrations alternatives. La délivrance locale, et plus précisément trans-muqueuse, est vite apparue comme une solution encourageante avec des résultats prometteurs. En effet, les muqueuses sont fortement vascularisées et permettent également la diffusion efficace de molécules pour atteindre la circulation systémique tout en évitant le premier passage hépatique. Pour ces raisons, la délivrance trans-muqueuse est une voie d'administration d'avenir et les efforts de recherche ont abouti au développement de différentes formes d'administration comme les pastilles, chewing-gums, sprays, patchs et films permettant l'encapsulation et le relargage de molécules antalgiques directement sur le site chirurgical.

Douleur	Palier	Traitement	Posologie	Effets secondaires	Contre indications
<b>Faible</b>		Paracétamol	1g / 6h (max 4g/j)	Rare allergies	Insuffisance hépatique
	I	AINS	Posologie antalgique, <72h	Hémorragie, troubles digestifs, allergie	Antécédents d'asthme et d'allergies Grossesse (>6 <sup>ème</sup> mois) Hémorragie Ulcère évolutif
<b>Modérée à intense</b>		Tramadol	50 à 100 mg / 6h	Nausée, vertige, troubles de la vigilance	Hypersensibilité Prise d'IMAO Insuffisance respiratoire Insuffisance hépatique Enfant de moins de 3 ans Allaitement (prise au long cours) Grossesse (précaution)
	IIa	Paracétamol/Codéine	60mg pour 1g de paracétamol/6h	Constipation, somnolence, troubles de la vigilance	Idem paracétamol Insuffisance respiratoire Enfant de moins de 12 ans Allaitement
		Paracétamol/Tramadol	325/37,5mg 1 à 2 cps/6h	Idem molécules seules	Idem molécules seules
		Buprénorphine	0,8 à 4mg/j	Nausée, vomissements, céphalée, insomnie	Insuffisance hépatique Insuffisance respiratoire Association avec l'alcool Enfant de moins de 15 ans
	IIb	Nalbuphine	0,25mg/kg /4h	Somnolences, nausée, vomissement	Douleurs abdominales Nourrisson de moins de 18 mois

Tableau 1 : Antalgiques prescrits en chirurgie orale selon l'intensité de la douleur, leurs effets secondaires et leurs contre-indications

Douleur	Palier	Traitement	Posologie	Effets secondaires	Contre indications
Résistante	III	AINS + Paracétamol AINS + Paracétamol/Codéine AINS + Paracétamol/Tramadol AINS+Codéine	Même posologie que l'utilisation indépendante	Idem molécules seules	Idem molécules seules
		Opiïdes forts	Non recommandés seuls En association avec un antalgique	Constipation, nausées, troubles métaboliques, de l'attention	Insuffisance rénale Insuffisance pulmonaire Hypertension intracrânienne
Co-antalgiques	Antidépresseur	Amitriptyline	75mg /j	Somnolence Hypotension orthostatique Impuissance	Infarctus du myocarde Prise d'IMAO
	Myorelaxant	Thiocolchicoside	4mg 2 fois /j	Diarrhée Allergie	Grossesse Allaitement
	Antispasmodique	Phloroglucinol/ Triméthylphloroglucinol	2 comprimés (62/80mg) 3 fois /j	Allergie	Phénylcétonurie Allaitement, Grossesse (précaution)

Tableau 1 : Antalgiques prescrits en chirurgie orale selon l'intensité de la douleur, leurs effets secondaires et leurs contre-indications

## **II - Objectifs**

Ce travail propose de faire le point sur les nouveaux modes de délivrance topique d'antalgiques pour la prévention et le traitement des douleurs post-opératoires en chirurgie orale. A travers ce manuscrit, nous détaillerons 1) les matériaux utilisés comme système de délivrance, 2) les propriétés de ces systèmes (relargage, adhésion, dégradation), 3) les paramètres pharmacocinétiques des antalgiques ainsi délivrés et, enfin, 4) leur efficacité antalgique.

## **III - Stratégie bibliographique**

La réalisation de ce travail est basée sur une revue systématique de la littérature (RSL).

### 1. Stratégie de recherche

Dans un premier temps, une recherche électronique a été réalisée sur PUBMED en utilisant les mots clés suivants transmucosal, mucoadhesive, buccoadhesive, topic, delivery, controlled release, analgesic, oral surgery.

Dans un deuxième temps, une recherche manuelle a été effectuée à partir de la liste des références des articles présélectionnés pour identifier des articles qui auraient échappé à la recherche électronique.

Le logiciel Endnote a été utilisé pour la gestion des références bibliographiques.

### 2. Sélection des études

Seules les publications rédigées en anglais ou en français ont été retenues. Les articles identifiés par la recherche électronique étaient inclus s'ils décrivaient :

- Un biomatériau à délivrance topique (patchs, tablettes, gels, mousses...),
- La délivrance d'un antalgique ou d'un anti-inflammatoire à visée antalgique,
- L'évaluation clinique chez l'homme des paramètres pharmacocinétiques et/ou de soulagement de la douleur.

Les articles n'étaient pas inclus s'il s'agissait :

- D'une étude *in vitro* seule (absence d'étude clinique humaine),
- Du traitement de la douleur cancéreuse,
- D'une vectorisation d'une molécule à visée non antalgique,
- D'une délivrance extra-orale,
- De thérapeutiques antalgiques à usage vétérinaire.

### 3. Résultats

La recherche électronique conduite dans le cadre de RSL, basée sur plusieurs mots clés, est décrite dans la figure 1.

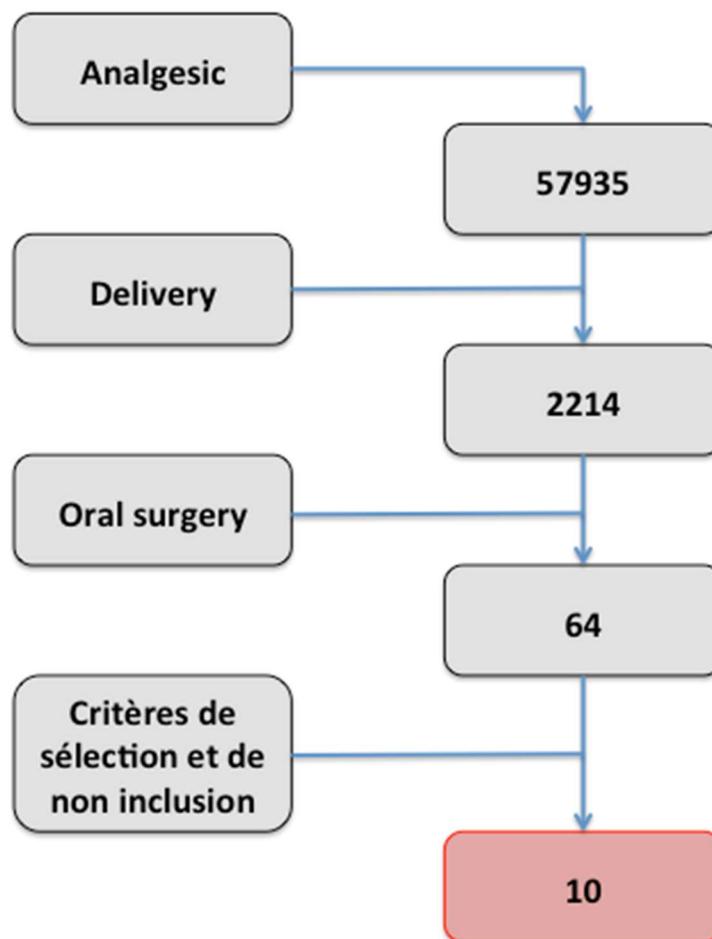


Figure 3 : Schéma de la recherche systématique de la littérature

### 4. Extraction des données

Les articles inclus ont fait l'objet d'une analyse détaillée de la méthodologie utilisée. Notre objectif est d'étudier l'efficacité de l'analgésie après administration par voie topique. Nous avons donc relevé les variables suivantes : la population étudiée, l'échantillon considéré, l'efficacité

d'analgésie, les propriétés in vitro et les paramètres pharmacocinétiques (concentration plasmatique, temps d'absorption, aire sous la courbe (concentration plasmatique cumulée)).

#### IV – Analyse de la littérature

Selon la HAS, le niveau de preuve scientifique permet de définir l'aptitude d'une étude à répondre à la question posée (Tableau 2). Cette classification a eu un intérêt important tant pour l'analyse bibliographique que pour la discussion des résultats.

<b>Grade des recommandations</b>	<b>Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature</b>
<b>A</b> <b>Preuve scientifique établie</b>	<b>Niveau 1</b> - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
<b>B</b> <b>Présomption scientifique</b>	<b>Niveau 2</b> - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
<b>C</b> <b>Faible niveau de preuve scientifique</b>	<b>Niveau 3</b> - études cas-témoins.
	<b>Niveau 4</b> - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Tableau 2 : Récapitulatif des grades de recommandation et niveau de preuve scientifique selon l'HAS

L'analyse du niveau de preuve des 10 articles sélectionnés est résumée dans le tableau 3.

L'état des lieux sur le niveau de preuve et la gradation des recommandations de bonne pratique publié par l'HAS en avril 2013 (25), a eu un intérêt, autant pour l'analyse méthodologique des études que pour la discussion et le niveau de preuve attribué à chaque étude.

Article	Objectifs clairement définis	Méthodologie						Résultats cohérents avec les objectifs	Clinique		Niveau de preuve
		Etude comparative	Etude prospective	Etude randomisée	Etude croisée	Etude en double aveugle	Analyse statistique adaptée		Etude pharmacocinétique	Etude soulagement de la douleur	
U.J. MOORE et al. (11)	☐	☐	☐	☐	☐		☐	☐		☐	2
U.J. MOORE et al. (10)	☐	☐	☐	☐	☐		☐	☐		☐	2
R.A. DIONNE et al. (5)	☐	☐	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐	2
L. PERIOLI et al. (15)	☐							☐			4
I.A. ALSARRA et al. (2)	☐	☐	☐	☐		☐	☐	☐		☐	4
N. Vasisht et al. (19)	☐	☐	☐	☐			☐	☐	☐		4
K. Al Hezaimi et al. (1)	☐	☐	☐	☐		☐	☐	☐		☐	4
S. Movassaghian et al. (12)	☐	☐	☐	☐		☐	☐	☐		☐	2
G. Pickering et al. (16)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	2
S.R. Rajeswari et al. (17)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		☐	2

Tableau 3 : Analyse des articles sélectionnés

## V - Analyse bibliographique

Dès 1992, Moore et al. ont publié deux études concernant l'évaluation clinique d'un matériau antalgique constitué de méthyl cellulose avec ou sans aspirine ou paracétamol, appliqué à l'intérieur des alvéoles déshabitées après avulsion bilatérale des troisièmes molaires mandibulaire (11). L'étude a été conduite sur douze patients par antalgique (24 au total) avec évaluation de la douleur jusqu'à 8 heures post-opératoire à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA). Les patients recevaient soit un antalgique en intra-alvéolaire et un placebo per os ou un placebo intra-alvéolaire et un antalgique per os. Les résultats ont montré une diminution significative de la douleur (aspirine : EVA 3 à 1 ; paracétamol : EVA 3,5 à 2), une efficacité plus rapide et une diminution de la dose administrée par rapport à la prise d'antalgique per os (30mg local contre 50mg per os d'aspirine ou de paracétamol respectivement).

Cette même équipe a conduit, selon la même méthodologie, une étude en 1994 en administrant chez 20 patients un gel de méthyl cellulose contenant un antalgique central (morphine) (10). Dans cette étude, le groupe contrôle recevait un gel contenant un placebo et 50ng de morphine per os. Malheureusement, aucune efficacité antalgique n'a été démontrée lors de l'administration locale de morphine.

En 2004, Dionne et al. ont développé une stratégie afin d'optimiser la concentration en principe actif (flurbiprofène) sur le site d'intérêt tout en minimisant la concentration plasmatique (5). Pour ce faire, ils ont préparé des capsules de gélatine chargées en micro/nanoparticules de flurbiprofène stabilisées. Ces capsules ont ensuite été enchâssées dans une éponge de gélatine et placées dans les alvéoles déshabitées après avulsion des troisièmes molaires mandibulaires. Ils ont déterminé l'efficacité de leur stratégie en évaluant l'efficacité clinique et la pharmacocinétique du matériau lors d'une étude clinique en double aveugle sur 107 patients sur une période de 6 heures post-opératoire. Les résultats ont montré une concentration plasmatique plus faible, une efficacité antalgique significativement plus rapide et supérieure

lors de l'administration locale par rapport à une administration orale (per os) avec une EVA de 4,5 et 3 respectivement pour 25 mg de flurbiprofène administré et une EVA de 2,8 et 2,2 respectivement pour 50 mg de flurbiprofène administré. De plus, les auteurs ont rapporté une bonne tolérance du matériau par les patients.

En 2007, 2 études ont été publiées sur l'utilisation de matériaux pour la délivrance locale d'antalgiques en chirurgie orale.

Peroli et al. ont développé un système de relargage sous forme de tablette bicouche muco-adhésive : une première couche muco-adhésive constituée de cellulose et d'acide polyacrylique, et une deuxième couche formée de cellulose et d'hydrotalcite pour le relargage de flurbiprofène (15). Au cours de cette étude, les auteurs ont réalisé un large panel de caractérisations tant *in vitro* qu'*ex vivo* et *in vivo*. Ils ont démontré que leur système présentait une hydratation et un gonflement rapide permettant une bonne buccoadhésion de leur tablette. Ils ont également démontré, chez une population de 5 volontaires, un maintien de la tablette avec un relargage de flurbiprofène jusqu'à 12 heures. Toutefois, il est regrettable, que les auteurs n'aient pas réalisé d'étude d'efficacité antalgique de leur système.

Alsarra et al. ont quant à eux publié une étude concernant la délivrance de kétorolac (KT), un AINS, à l'aide d'un film bucco-adhésif constitué d'hydroxypropyl méthyl cellulose (HPMC) et de carbopol 934 (2). Les auteurs ont démontré que leur matériau présente les propriétés *in vitro* nécessaires pour la délivrance d'antalgique par voie topique. En effet, leur film présente un taux de gonflement et surtout une force de bioadhésion lui permettant de rester en place tout au long de l'étude (6 heures). Ils ont également démontré leur capacité à contrôler le relargage progressif (taux supérieur à la concentration clinique effective) du KT sur une période de 6h. Une première étude *in vivo* chez les rongeurs a permis de montrer que leur système permet une diminution des œdèmes (rat) et également un retard d'apparition de la douleur chez la souris. Enfin, une étude clinique randomisée en double aveugle a permis de montrer une diminution significative de la douleur avec une EVA inférieure à 1 dès 1 heure d'application contre une EVA égale à 7 lors de l'administration d'un placebo (contrôle).

En 2009, Vasisht et al. ont publié une étude clinique pharmacocinétique sur 12 sujets volontaires utilisant le BEMA® (BioErodible MucoAdhesive), aussi connu sous le nom générique fentanyl buccal soluble film (FBSF) (19). L'objectif des auteurs était de diminuer la participation du patient dans la prise du médicament afin d'améliorer la compliance. Pour ce faire, le matériau utilisé était formé d'une bicouche de polymère hydrosoluble capable d'adhérer aux muqueuses grâce à l'humidité. Les auteurs ont montré que le FBSF permettait au fentanyl de passer plus rapidement dans le plasma comparé au contrôle OTFC (oral transmucosal fentanyl citrate (tablette sublinguale)). De plus, la concentration maximale (C<sub>max</sub>) et la dose cumulée (AUC) de fentanyl dans le plasma étaient supérieures lors de l'administration sous forme de FBSF comparée au contrôle OTFC avec une C<sub>max</sub> de 1,7 contre 1,04 ng/mL respectivement et une AUC de 14,5 contre 10,3 ng.H/mL respectivement. Néanmoins, aucune étude de relevance clinique sur le soulagement de la douleur n'a été conduite.

En 2010, Al-Hezaimi et al. ont étudié l'utilité d'un film contenant du KT pour le soulagement des douleurs après une chirurgie parodontale (1). Leurs objectifs étaient de diminuer les douleurs aux temps précoces, d'appliquer une dose unique et d'augmenter la durée de vie du KT en évitant le passage hépatique. Leur étude clinique a consisté à appliquer un gel constitué d'HPMC et d'acide acrylique contenant du KT lors de greffes gingivales (sur les sites donneur et receveur) sur 68 patients. Les résultats ont démontré une diminution significative de la douleur par rapport au placebo. Ils rapportent également que leur stratégie permet de diminuer le saignement et d'améliorer la compliance des patients.

En 2011, Movassaghian et al. ont mis au point des tablettes de cellulose (hydroxypropyl méthyl cellulose ou carboxy méthyl cellulose) pour la délivrance d'amitriptyline (antidépresseur) (12). Ils ont mené une étude complète qui leur a permis de caractériser les propriétés des matériaux. L'application des tablettes sur la muqueuse induit l'absorption de l'humidité présente et la création d'un gel à la surface. Cette propriété permet l'adhésion des tablettes sur la muqueuse. Ils ont également démontré que plus la viscosité du polymère (le poids moléculaire) est faible, plus l'adhésion est

importante. De plus, la diminution de la viscosité permet également d'améliorer la libération d'amitriptyline. Enfin, l'application d'un stimulus douloureux après l'utilisation d'une tablette antalgique a permis de montrer l'efficacité (significative) de celle-ci avec une EVA = 0,5 contre une EVA de 5,5 lors de l'utilisation d'un placebo.

En 2014, Pickering et al. ont réalisé une étude chez des patients dont la voie IV n'était pas utilisable ; ils ont alors retenu la voie trans-muqueuse pour l'administration de paracétamol (16). Au cours de cette étude, ils ont développé une formulation de paracétamol dissout dans un gel hydro-alcoolique pour une application topique. L'étude clinique prospective, randomisée en double aveugle a été conduite au CHU de Clermont-Ferrand et a consisté à administrer l'antalgique puis à appliquer un stimulus douloureux mécanique par pression d'une pointe (electronic van frey, Bioseb, Chaville, France) La suspension hydro-alcoolique paracétamol a été comparée à des administrations intraveineuse (IV) et sublinguale (S). Les résultats ont montré une efficacité analgésique et une vitesse d'analgésie significativement supérieures par voie topique comparée aux autres formes d'administration (IV et S) avec une efficacité antalgique atteinte en 15 minutes contre presque 1 heures pour les autres formes. De plus, l'analyse pharmacocinétique a démontré une concentration sanguine en paracétamol significativement plus faible après une administration topique avec une concentration relative (concentration plasmatique rapportée à la quantité administrée) de 0,0086 ug/mL/mg contre 0,0155 ug/ml/mg après administration IV. Dans le but de confirmer ces résultats, ils ont débuté une étude clinique sur des patients souffrant de traumatismes mineurs. Malheureusement, cette étude clinique ne concerne pas la cavité buccale mais des patients admis pour des traumatismes orthopédiques mineurs (entorses de chevilles).

En 2015, Rajeswari et al. ont publié une étude sur l'utilisation de films muco-adhésifs d'HPMC imprégné de méloxicam (AINS) pour le contrôle de la douleur après une chirurgie parodontale (17). L'étude clinique prospective, randomisée en double aveugle a été conduite sur une population de 60 patients divisée en 4 groupes tests (4 doses de méloxicam). L'intensité de la douleur a été évaluée à l'aide d'une EVA (1-10). Aucun groupe contrôle n'a été

inclus dans l'étude et un antalgique de secours en cas de douleur avec une EVA supérieure à 5 pendant 2 heures consécutives était prévu. Les résultats ont montré un bon niveau de soulagement immédiat pour les formulations incorporant 30 et 45 mg de méloxicam avec une EVA inférieure à 1. En revanche, un niveau de soulagement insuffisant a été obtenu avec les doses plus faibles (10 et 20 mg) avec des EVA de 2,5 et 2 respectivement. Les patients ont également rapporté un bon niveau de confort et une bonne satisfaction notamment grâce à la non répétition des prises. Par la suite, les patients ayant à subir d'autres chirurgies, ont demandé spontanément l'utilisation de cette stratégie antalgique.

Année	Auteurs	Matériau de délivrance	Antalgique	Caractérisations	Population clinique	Etude clinique de pharmacocinétique	Etude clinique de soulagement de la douleur	Ressenti du patient
1992	U.J. MOORE et al. (11)	Gel de méthyl cellulose	Aspirine Paracétamol	/	2 x 12 patients (Contrôle : aspirine/paracétamol oral)	/	Diminution de la douleur aux temps courts Diminution de la dose administrée Efficacité plus rapide	/
1994	U.J. MOORE et al. (10)	Gel de méthyl cellulose	Morphine	/	12 patients (Contrôle : morphine orale)	/	Pas d'effet	/
2004	R.A. DIONNE et al. (5)	Particules et éponges de gélatine	Flurbiprofène	/	107 patients (Contrôle : flurbiprofène oral)	Diminution de la concentration plasmatique de 50%	Diminution de la douleur	Bonne tolérance
2007	L. PERIOLI et al. (15)	Bicouche cellulose/pol yacrylique + cellulose/hy drotalcite	Flurbiprofène	Gonflement rapide Bonne adhésion Bon maintien sur site Relargage lent et constant plus rapide in vivo comparé au relargage in vitro	5 (Contrôle : /)	/	/	/
2007	I.A. ALSARRA et al. (2)	Film de HPMC/Carbopo 934	Kétorolac	/	Rat Souris Homme : 68 patients (Contrôle : placebo)	/	Diminution des œdèmes Augmentation de la latence de la douleur Diminution de la douleur	/

Tableau 4 : Données principales des articles sélectionnés

Année	Auteurs	Matériau de délivrance	Antalgique	Caractérisations	Population clinique	Etude clinique de pharmacocinétique	Etude clinique de soulagement de la douleur	Ressenti du patient
2009	N. Vasisht et al. (19)	BEMA® (BioErodible MucoAdhesive) FBSF (Fentanyl Buccal Soluble Film)	Fentanyl	/	12 (Contrôle : oral transmucosal fentanyl citrate (tablette sublinguale))	Concentration maximum, cumulée et temps d'absorption supérieurs sous forme de film comparé au comprimé contrôle	/	/
2010	K. Al Hezaimi et al. (1)	Gel HPMC/Acide polyacrylique	Kétorolac	/	68 (Contrôle : placebo)	/	Diminution de la Douleur	/
2011	S. Movassag hian et al. (12)	Tablette HPMC et CMC	Amitriptyline	Relargage, mucoadhésion augmentent quand la viscosité diminue	25 (Contrôle : placebo)	/	Diminution de la douleur comparé au placebo	/
2014	G. Pickering et al. (16)	Gel hydro alcoolique	paracétamol	/	20 (Contrôle : paracétamol IV et S)	Diminution de la concentration sanguine de paracétamol	Augmentation de l'efficacité antalgique Analgésie plus rapide	Satisfaction des patients Léger goût amer
2015	S.R. Rajeswari et al. (17)	Film HPMC	Meloxicam	/	60 (Contrôle : /)	/	Diminution des douleurs Efficacité rapide	Bon confort 1 seule prise Satisfaction des patients Léger goût amer

**Tableau 4 : Données principales des articles sélectionnés**

## VI - Discussion

La prise en charge des douleurs post-opératoires après un acte de chirurgie orale est essentielle pour le confort et le bien-être du patient. Ces douleurs atteignent généralement des intensités modérées à sévères avec un pic douloureux entre 2 et 6 heures post-opératoires et une diminution progressive pouvant s'étendre jusqu'à 6 à 10 jours (Figure 1). La prise en charge de ces douleurs doit tenir compte de ces données mais également d'un certain nombre de facteurs pouvant modifier l'intensité et la durée des douleurs (caractéristiques de l'acte, de l'opérateur et du patient). Après un acte de chirurgie orale, la prise en charge de la douleur se fait généralement par administration d'une molécule antalgique par voie orale. Cette stratégie présente de nombreux avantages comme une facilité de mise en œuvre et un faible coût. Malheureusement, un certain nombre d'inconvénients subsiste comme le premier passage hépatique, le temps d'absorption ou encore les effets secondaires liés à la ou aux molécule(s) utilisée(s). Pour palier ces problèmes, différentes stratégies sont développées et notamment la délivrance locale. Les premières étapes de la mise au point d'une nouvelle stratégie de délivrance d'un agent thérapeutique consistent à développer un vecteur capable de contrôler sa libération.

Les matériaux utilisés pour le développement de systèmes de délivrance intrabuccaux sont d'origine large et variée comme les polymères naturels (polysaccharidiques et protéines) ou synthétiques (alcool polyvinylique, polyacrylique, polyéthylène glycol, polyéthylène oxide). Toutefois, au niveau clinique, seules quelques structures ont été étudiées. La majorité de ces structures est constituée de dérivés cellulosiques (Carboxy méthyl cellulose, Hydroxypropyl méthyl cellulose) seuls ou en mélange avec des co-polymères. La formulation des différents constituants a pour objectif d'optimiser l'encapsulation de la molécule d'intérêt tout en permettant de contrôler son relargage. Elle doit également permettre une bonne adhésion à la muqueuse et doit maintenir son intégrité pendant le temps nécessaire à son action. En effet, de nombreuses enzymes sont présentes dans la cavité buccale incluant des aminopeptidases, carboxypeptidases, déshydrogénases et estérases qui peuvent dégrader les matériaux constitutifs des dispositifs

limitant ainsi leur temps de présence dans la cavité buccale et donc le temps de relargage de l'antalgique.

En plus de la protection, le maintien du matériau sur le site d'administration est un facteur crucial pour l'efficacité d'un tel système. L'utilisation de polymères muco-adhésifs est donc essentielle pour le maintien d'un contact intime entre le système de délivrance et la muqueuse. La muco-adhésion est un phénomène complexe et de nombreuses théories sont avancées pour l'expliquer avec par exemple : l'inter-verrouillage mécanique, la diffusion/interpénétration, l'électrostatique ou encore l'adsorption (3). Le mécanisme le plus étudié actuellement est l'adhésion grâce à la formation de liaisons hydrogène matériau/muqueuse (8). Dans cet objectif, les matériaux utilisés sont essentiellement des macromolécules hydrophiles possédant de nombreux groupes fonctionnels capables de former des liaisons hydrogènes. Les groupes fonctionnels, capables de telles interactions sont notamment les groupes hydroxyles, carboxyles ou encore amines. Ces fonctions sont présentes en grande quantité au sein des polymères synthétiques mais surtout des polysaccharides comme la cellulose (CMC, HPMC). Ces polymères ont la capacité de s'hydrater en milieu humide et lors d'un contact intime entre la muqueuse et le matériau, ils sont capables de former une structure de type hydrogel pouvant interagir avec les couches superficielles de la muqueuse buccale en formant un réseau de liaisons hydrogènes conduisant à l'adhésion du matériau sur la muqueuse.

Une fois administré, le matériau doit ensuite permettre la libération contrôlée de la substance emprisonnée. Même si de nombreuses études *in vitro* ont été décrites sur le relargage de molécules actives à partir de biomatériaux, seules 2 études ont été retenues et décrivent la libération de molécules à visée antalgique *in vivo*. Perioli et al. ont étudié les propriétés de tablettes bicouches (15). Leur structure a montré une hydratation et un gonflement rapide pouvant atteindre 80% en 2 heures ainsi qu'une bonne adhésion et un maintien dans le temps supérieur à 12 heures. Ils ont également montré un relargage de l'antalgique emprisonné, le flurbiprofène, lent et constant *in vitro* avec un maximum de relargage (50%) atteint à 12 heures. Le comportement de leur système s'est toutefois révélé différent *in*

*vivo*. En effet, les différences de constitution de la salive conjuguées à des forces de friction, entraînent une augmentation de l'érosion. Ces phénomènes aboutissent à un relargage constant dans le temps et à une augmentation du taux de relargage de la substance encapsulée permettant le maintien d'une dose locale efficace pendant 12 heures. De même, Movassaghian et al. ont utilisé des tablettes muco-adhésives à base d'HPMC/CMC (12). Ils ont démontré que la constitution des tablettes, en terme de rapport HPMC/CMC et de masse moléculaire des polymères utilisés, joue un rôle primordial. En effet, l'augmentation de la concentration en CMC aboutit à une diminution de la dureté et une augmentation de la friabilité. De plus, une diminution de la masse moléculaire de l'HPMC permet une augmentation de l'adhésivité du matériau tout en augmentant la libération de l'antalgique utilisé, l'amitriptyline, de 60% à 100%. Ces phénomènes peuvent être expliqués par une augmentation de l'hydrophilie conduisant à un meilleur gonflement du matériau et à une augmentation de la diffusion à l'intérieur du matériau. Cette dernière caractéristique est essentielle pour la mouillabilité du matériau et donc pour l'adhésion aux muqueuses mais surtout pour la libération de la molécule encapsulée.

De plus, il est important de noter que certains auteurs comme Perioli et al. ont développé des structures en bicouche afin de favoriser l'absorption muqueuse et de prévenir la libération de la molécule encapsulée dans la cavité buccale (15).

Malgré les difficultés (salive, sollicitations mécaniques, pH, enzymes), les muqueuses buccales, représentent une voie d'accès intéressante. En raison de leur forte vascularisation, les molécules diffusant à travers ces muqueuses ont une action systémique direct évitant ainsi le métabolisme hépatique qui limite fortement la biodisponibilité des médicaments par voie orale (14). De nombreux auteurs ont étudié la perméabilité de muqueuses et ont conclu que les muqueuses orales ont une perméabilité 4 à 4000 fois supérieure à la peau (6). Les molécules peuvent être transportées à travers les membranes épithéliales par diffusion passive, transporteur actif ou d'autres systèmes spécialisés. Les études publiées aboutissent à la conclusion que la voie majoritaire est la diffusion passive des molécules pouvant s'effectuée par

route para-cellulaire ou trans-cellulaire (4, 13, 20). La propriété hydrophile de la voie para-cellulaire représente une barrière pour les molécules lipophiles mais elle constitue une voie de diffusion privilégiée pour les molécules hydrophiles. En revanche, la voie trans-cellulaire nécessite le franchissement de nombreuses membranes cellulaires (bicouches lipidiques) et représente donc une voie favorable à la diffusion des molécules lipophiles. Bien entendu, les molécules, selon leurs propriétés amphiphiles, peuvent emprunter les deux voies de diffusion simultanément. D'après ces éléments, il apparaît évident que l'évaluation des propriétés pharmacocinétiques d'un système de délivrance locale d'antalgique est primordiale. Seules trois études ayant évalué les propriétés pharmacocinétiques des antalgiques ont été retenues. Généralement, les doses d'antalgiques administrés par voie locale sont inférieures aux doses prises per os (5, 16). Il apparaît donc difficile de comparer les concentrations plasmatiques. Néanmoins, il apparaît clairement que la vitesse d'absorption des antalgiques est plus rapide en délivrance locale comparée au mode d'administration per os. En revanche, Vasisht et al. ont réalisé une étude pharmacocinétique en mesurant la concentration maximale, la concentration cumulée et le temps d'absorption de fentanyl délivré à l'aide d'un film buccal (FBSF) comparé à un contrôle (19). Ils ont montré, qu'à dose équivalente, la concentration plasmatique en fentanyl est supérieure lors de l'utilisation du film buccal. De plus, le temps d'absorption diminue démontrant un passage systémique du fentanyl plus rapide.

L'analyse de ces résultats, permet d'envisager un intérêt clinique à l'utilisation des systèmes de délivrance locale d'antalgiques pour la prévention de la douleur en chirurgie orale. La recherche systématique de la littérature nous a conduit à la sélection de dix articles originaux dont huit à propos d'une étude clinique sur le soulagement de la douleur post-opératoire en chirurgie orale. Sept d'entre elles ont abouti à la conclusion que ce système de délivrance utilisé permet un soulagement significatif de la douleur. De plus, les auteurs ont démontré que leur système permet un soulagement rapide de la douleur avec une efficacité aux temps courts. Seul un article n'a pas démontré d'effet antalgique, Moore et al. ayant étudié la délivrance de morphine à l'aide d'un gel de méthyl cellulose après avulsion bilatérale des troisièmes molaires

mandibulaires (10). Aucune analgésie n'a été obtenue et un antalgique de secours a dû être administré. Les auteurs justifient cet échec en raison de l'absence d'effet périphérique de leur système à cause de l'absence d'identification de récepteurs aux opioïdes au sein des muqueuses buccales et aussi du fait que beaucoup de récepteurs aux opioïdes n'ont pas d'effet antalgique. Le manque d'efficacité est probablement dû à l'utilisation de la morphine plutôt qu'au système de délivrance. En effet, dans un article antérieur (11), Ces auteurs ont démontré l'efficacité antalgique de leur système en associant leur gel de méthyl cellulose avec deux antalgiques différents (aspirine et paracétamol).

Enfin, trois études rapportent l'acceptation de ce mode de délivrance et une bonne tolérance par les patients (5, 16, 17). Même si parfois, un léger goût amer est mentionné, les patients sont globalement satisfaits de l'efficacité antalgique du dispositif mais également de son confort et aussi de l'absence de prise régulière d'antalgique. Rajeswari et al. rapportent même que les patients ayant eu accès à ce mode d'analgésie, demandent volontairement le recours à ces systèmes lors d'actes chirurgicaux oraux ultérieurs (17).

## VII - Conclusion

Après tout acte de chirurgie orale, une douleur post-opératoire d'intensité modérée à intense est inévitable. Sa prise en charge est primordiale pour le confort et le bien-être du patient. Il appartient au praticien de réaliser une antalgie anticipée afin de prévenir l'apparition des symptômes douloureux. A l'heure actuelle, le traitement de la douleur se fait, généralement de manière efficace, par prescription d'antalgiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens à visée antalgique en prise per os. cependant, un certain nombre d'inconvénients subsiste comme la compliance des patients ou encore des effets secondaires (toxicité hépatique, gastro-intestinale, nausée...). Afin d'y remédier, de nombreux chercheurs tentent de développer de nouvelles formes d'administration antalgique et notamment par voie locale. Le principe est d'enchâsser un antalgique au sein d'un biomatériau qui après application topique permettra la libération progressive de l'antalgique. Les résultats obtenus jusqu'à présent ont montré une très bonne efficacité antalgique de ces systèmes avec une diminution des doses administrée par rapport à la voie orale. De plus, ces antalgiques topiques sont très bien supportés par le patient. Néanmoins des études de grande ampleur, bien construites sont encore nécessaires afin de valider l'absence d'effets indésirables ou secondaires. Une phase de développement sera importante également pour réduire le coût de cette stratégie afin de la rendre applicable en pratique buccodentaire quotidienne.

## VIII – Bibliographie

- 1. AL-HEZAIMI K, AL-ASKAR M, SELAMHE Z, FU J-H, ALSARRA IA, WANG H-L.**  
Evaluation of novel adhesive film containing ketorolac for post-surgery pain control: a safety and efficacy study.  
J Periodontol. 2010;82(7):963-8.
- 2. ALSARRA IA, ALANAZI FK, MAHROUS GM, ABDEL RAHMAN AA, AL HEZAIMI KA.**  
Clinical evaluation of novel buccoadhesive film containing ketorolac in dental and post-oral surgery pain management.  
Pharmazie. 2007;62(10):773-8.
- 3. ANDREWS GP, LAVERTY TP, JONES DS.**  
Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery.  
Eur J Pharm Biopharm. 2009;71(3):505-18.
- 4. DENEER VHM, DRESE GB, ROEMELÉ PEH, VERHOEF JC, LIE-A-HUEN L, KINGMA JH, et al.**  
Buccal transport of flecainide and sotalol: effect of a bile salt and ionization state.  
Int J Pharm. 2002;241(1):127-34.
- 5. DIONNE RA, HAYNES D, BRAHIM JS, ROWAN JS, GUIVARC'H P-H.**  
Analgesic effect of sustained-release flurbiprofen administered at the site of tissue injury in the oral surgery model.  
J Clin Pharmacol. 2004;44(12):1418-24.
- 6. GALEY WR, LONSDALE HK, NACHT S.**  
The in vitro permeability of skin and buccal mucosa to selected drugs and tritiated water.  
J Invest Dermatol. 1976;67(6):713-7.
- 7. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ.**  
Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale. Recommandations pour la pratique clinique. 2005.  
<https://www.has-sante.fr/portail/>
- 8. LEE JW, PARK JH, ROBINSON JR.**  
Bioadhesive - based dosage forms: the next generation.  
J Pharm Sci. 2000;89(7):850-66.
- 9. MERKSEY H, BOGDUK N.**  
Pain terms: a current list with definitions and notes on usage. In Merksey H, Bogduk N, ed IASP task force on taxonomy .  
Seattle: IASP Press, 1994.
- 10. MOORE UJ, SEYMOUR RA, GILROY J, RAWLINS MD.**  
The efficacy of locally applied morphine in post-operative pain after bilateral third molar surgery.  
Br J Clin Pharmacol. 1994;37(3):227-30.
- 11. MOORE UJ, SEYMOUR RA, RAWLINS MD.**  
The efficacy of locally applied aspirin and acetaminophen in postoperative pain after third molar surgery.  
Clin Pharmacol Ther. 1992;52(3):292-6.

- 12. MOVASSAGHIAN S, BARZEGAR-JALALI M, ALAEDDINI M, HAMEDYAZDAN S, AFZALIFAR R, ZAKERI-MILANI P, et al.**  
Development of amitriptyline buccoadhesive tablets for management of pain in dental procedures.  
Drug Dev Ind Pharm. 2011;37(7):849-54.
- 13. NIELSEN HM, RASSING MR.**  
Nicotine permeability across the buccal TR146 cell culture model and porcine buccal mucosa in vitro: effect of pH and concentration.  
Eur J Pharm Sci. 2002;16(3):151-7.
- 14. PATEL VF, LIU F, BROWN MB.**  
Advances in oral transmucosal drug delivery.  
J Controll Release. 2011;153(2):106-16.
- 15. PERIOLI L, AMBROGI V, GIOVAGNOLI S, RICCI M, BLASI P, ROSSI C.**  
Mucoadhesive bilayered tablets for buccal sustained release of flurbiprofen.  
AAPS Pharm Sci Tech. 2007;8(3):E20-E7.
- 16. PICKERING G, MACIAN N, LIBERT F, CARDOT JM, COISSARD S, PEROVITCH P, et al.**  
Buccal acetaminophen provides fast analgesia: two randomized clinical trials in healthy volunteers.  
Drug Design Dev Ther. 2014;8:1621-7.
- 17. RAJESWARI SR, GOWDA TM, KUMAR TAB, THIMMASETTY J, MEHTA DS.**  
An appraisal of innovative meloxicam mucoadhesive films for periodontal postsurgical pain control: a double-blinded, randomized clinical trial of effectiveness.  
Contemp Clin Dent. 2015;6(3):299-304.
- 18. SIANO H, JOLLY D, RINKENBACH R, FURON V, LEFÈVRE B.**  
Etude de la douleur post-opératoire en chirurgie buccale. 1re partie : observation de différents profils de douleurs post-opératoires.  
Med Buccale Chir Buccale. 2001;7(1):9-19.
- 19. VASISHT N, GEVER LN, TAGARRO I, FINN AL.**  
Formulation selection and pharmacokinetic comparison of fentanyl buccal soluble film with oral transmucosal fentanyl citrate.  
Clin Drug Invest. 2009;29(10):647-54.
- 20. XIANG J, FANG X, LI X.**  
Transbuccal delivery of 2',3' -dideoxycytidine: in vitro permeation study and histological investigation.  
Int J Pharm. 2002;231(1):57-66.

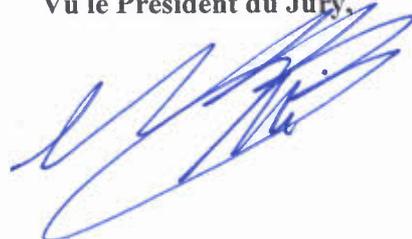
## IX - Table des illustrations

Tableau 1 : Antalgiques prescrits en chirurgie orale selon l'intensité de la douleur, leurs effets secondaires et leurs contre-indications.....	16
Tableau 2 : Récapitulatif des grades de recommandation et niveau de preuve scientifique selon l'HAS.....	19
Tableau 3 : Analyse des articles sélectionnés.....	20
Tableau 4 : Données principales des articles sélectionnés .....	27
Figure 1 : profile de l'intensité douloureuse sur 7 jours (18).....	9
Figure 2 : Echelle des paliers selon l'OMS.....	10
Figure 3 : Schéma de la recherche systématique de la littérature .....	18

UNIVERSITÉ DE NANTES  
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

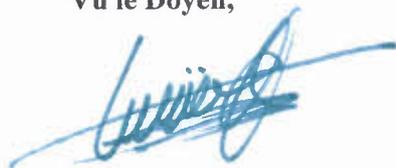
---

Vu le Président du Jury,



*Vu et permis d'imprimer*

Vu le Doyen,



Pr Bernard GIUMELLI

**RÉTHORÉ (Gildas) - Les antalgiques à délivrance locale en chirurgie orale -**  
37 f ; Tabl ; ill ; 20 réf ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2017)

RÉSUMÉ

Après tout acte de chirurgie orale, la douleur post-opératoire est inévitable et est généralement qualifiée de modérée à intense. Sa prise en charge est primordiale pour le confort et le bien-être du patient. A l'heure actuelle, le traitement de la douleur se fait par prescription d'antalgiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens à visée antalgique per os. Malgré leur efficacité, un certain nombre d'inconvénients subsiste comme la compliance des patients ou encore des effets secondaires. Pour palier ces problèmes, la recherche s'est tournée vers le développement de voies d'administrations alternatives. La délivrance locale, et plus précisément trans-muqueuse, est vite apparue comme une solution encourageante avec des résultats prometteurs. En effet, les muqueuses sont fortement vascularisées et permettent également la diffusion efficace de molécules pour atteindre la circulation systémique tout en évitant le premier passage hépatique. Pour ces raisons, la délivrance trans-muqueuse est une voie d'administration d'avenir et les efforts de recherche ont abouti au développement de différentes formes d'administration comme les pastilles, chewing-gums, sprays, patchs et films permettant l'encapsulation et le relargage de molécules antalgiques directement sur le site chirurgical. Les résultats obtenus jusqu'à présent ont montré une très bonne efficacité antalgique de ces systèmes avec une diminution des doses administrée par rapport à la voie orale. De plus, ces antalgiques topiques sont très bien supportés par le patient.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Chirurgie bucco-dentaire

MOTS CLÉS MESH

Analgésiques / Analgesics  
Administration par voie topique / Administration, topical  
Chirurgie / Surgery

JURY

Président : Professeur P. WEISS  
Directeur : Professeur P. LESCLOUS  
Assesseur : Docteur S. KIMAKHE  
Assesseur : Docteur A. CLOITRE

Adresse de l'auteur :

75 Boulevard Marcel Paul  
44800 Saint Herblain  
gildas.rethore@etu.univ-nantes.fr