

# LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CHEZ LE DREPANOCYTAIRE

## *LE POINT DE VUE DU PHARMACOLOGUE*

Jean CROS

*Pr. e. Université Toulouse Paul Sabatier  
Conseiller Scientifique de la Fondation Pierre Fabre*

# DREPANOCYTOSE

Homozygotie → drépanocytose SS : HbS ( $\alpha 2\beta 2^{6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}}$ )  
Hétérozygotie → drépanocytose AS

## PHYSIOPATHOLOGIE

Polymérisation de HbS

↓  
drépanocyte

↓  
adhésion paroi endothéliale

↓  
phénomène vaso-occlusif

## TRAITEMENTS

- *Préventifs*

Inducteurs de l'HbF

**HYDROXYUREE**

- *Symptomatiques*

**ANALGESIQUES**

+  
Traitements adjuvants

← Infections  
Douleurs  
Anémie

↓  
*Complications aiguës*

↓  
*Complications chroniques*

# DREPANOCYTOSE

## SYMPTOMATOLOGIE DOULOUREUSE FREQUENTE

### - Crises vaso-occlusives

Siège : ostéoarticulaire, abdominal (enfant > adulte)

Douleurs récurrentes (+/- fréquentes)

### - Complications

Syndrome thoracique aigu

Priapisme

# DOULEURS ET ANALGESIQUES



*Les 3 paliers de l'OMS :*

1 - **ASPIRINE, AINS**  
**PARACETAMOL**

2 – **CODEINE** et succédannés

3 – **MORPHINE** et dérivés

## LE TRYPTIQUE DE L'ANALGESIE

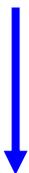
Des molécules bien connues

- *de vieux médicaments pour le thérapeute d'aujourd'hui*
- *des effets secondaires non négligeables*
- *des outils remarquables pour le chercheur biologiste et chimiste*
- *des perspectives inédites*

### ACETAMINOPHENE (PARACETAMOL)

Des nouvelles cibles → action centrale

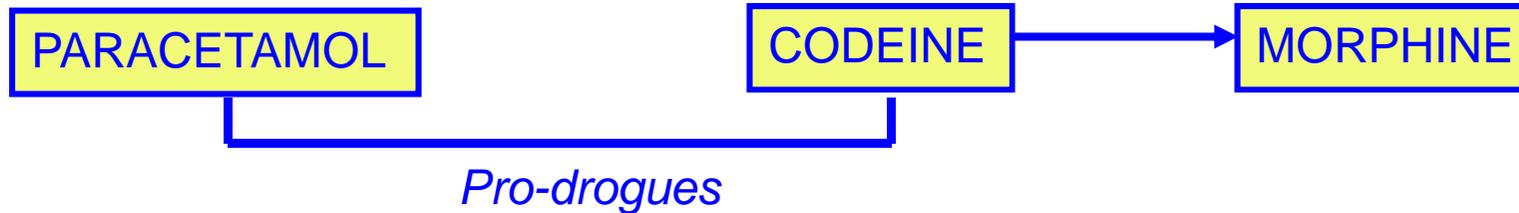
**CODEINE**



**MORPHINE**

Des cibles connues (R. endomorphines) mais des cinétiques renouvelées

## LE TRYPTIQUE DE L'ANALGESIE



### ACTION CENTRALE

#### **PARACETAMOL**

- Implication des cyclo-oxygénases (COX-3)
- Implication de la voie sérotoninergique (5HT1A ; 5HT3)
- Implication de la voie endocannabinoïde (CB1)

*ESCHALIER A. et Coll, 2010*

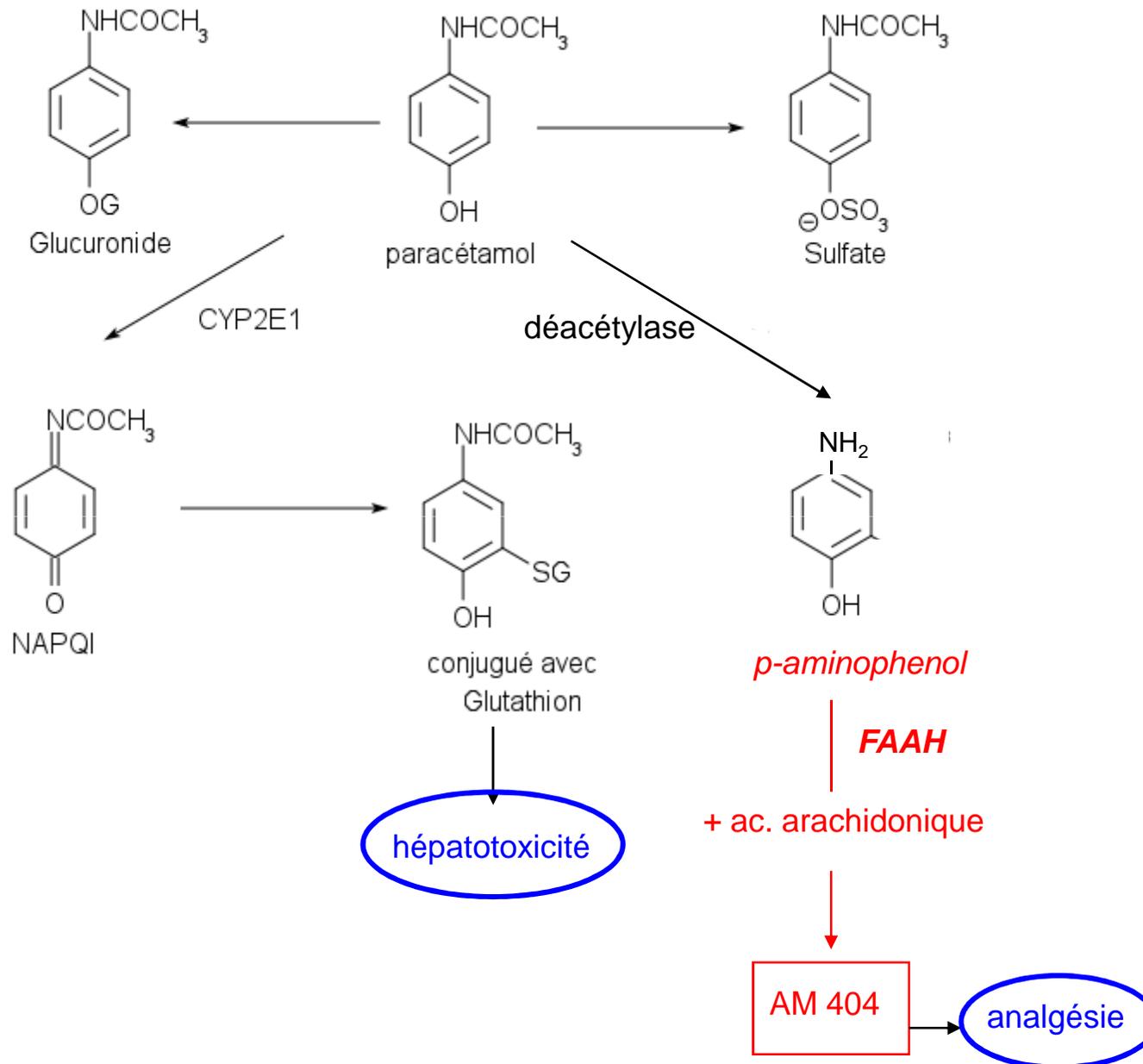
#### **MORPHINE**

- Fixation sur les récepteurs opioïdes  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$

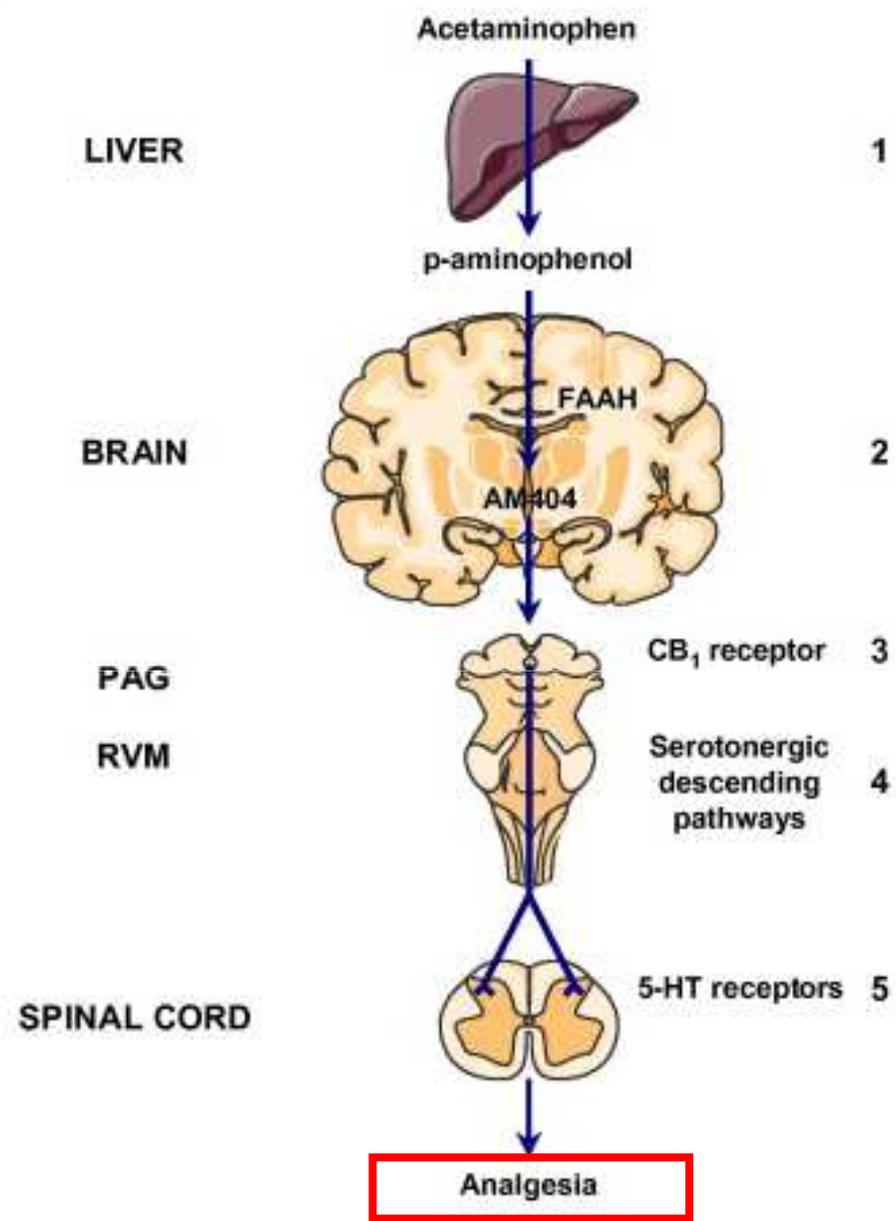
### PHARMACOCINETIQUE

- Optimisation des posologies (analgésie vs. toxicité)

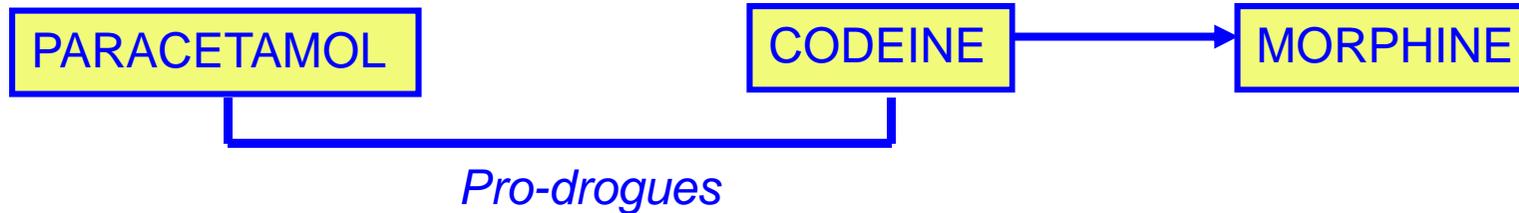
# METABOLISME HEPATIQUE ET CENTRAL DU PARACETAMOL



(d'après Högestätt, JBC, 2005 et Mallet, PAIN 2008)



## LE TRYPTIQUE DE L'ANALGESIE



### ACTION CENTRALE

#### **PARACETAMOL**

- Implication des cyclo-oxygénases (COX-3)
- Implication de la voie sérotoninergique (5HT1A ; 5HT3)
- Implication de la voie endocannabinoïde (CB1)

*ESCHALIER A. et Coll, 2010*

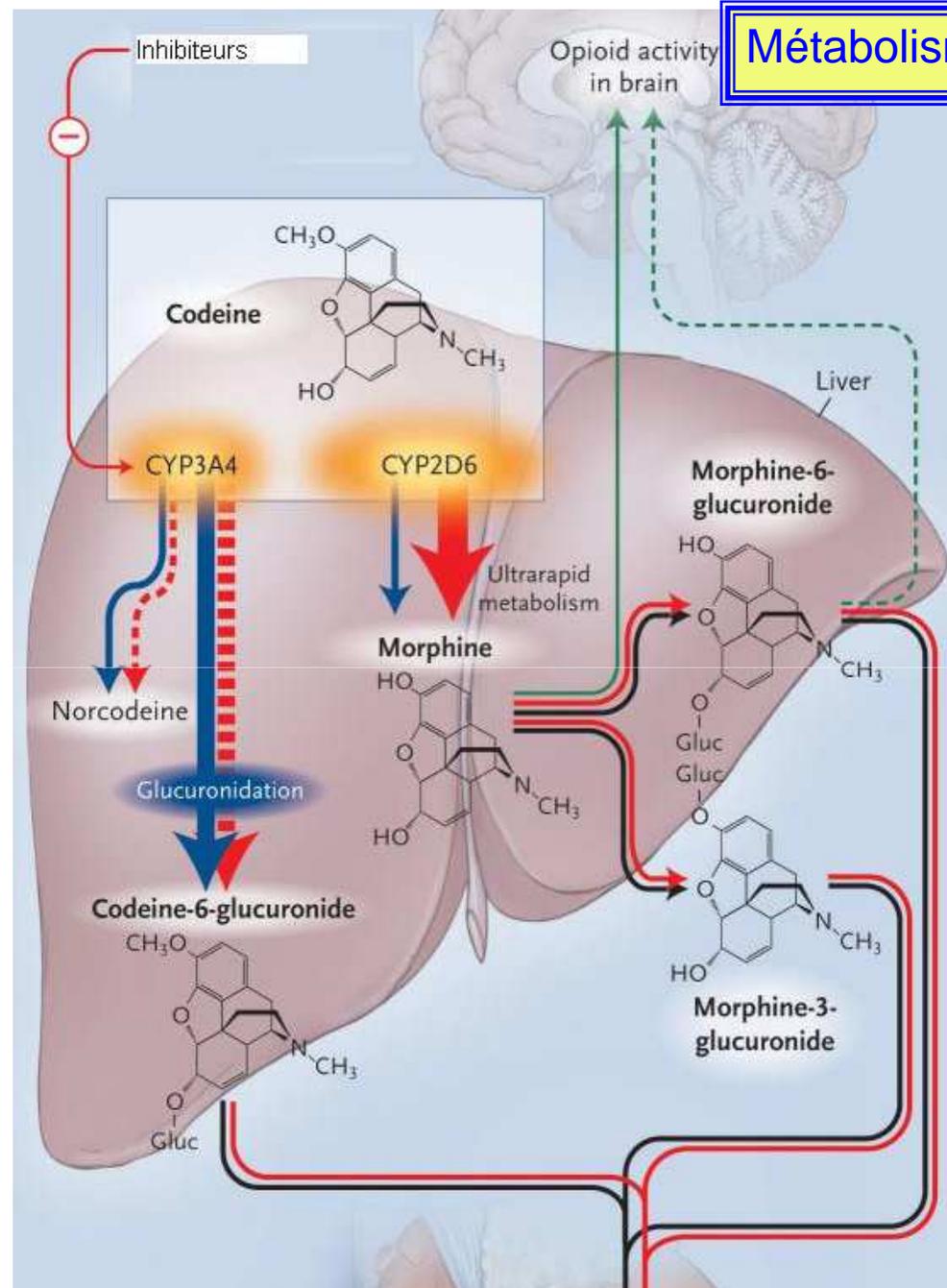
#### **MORPHINE**

- Fixation sur les récepteurs opioïdes  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$

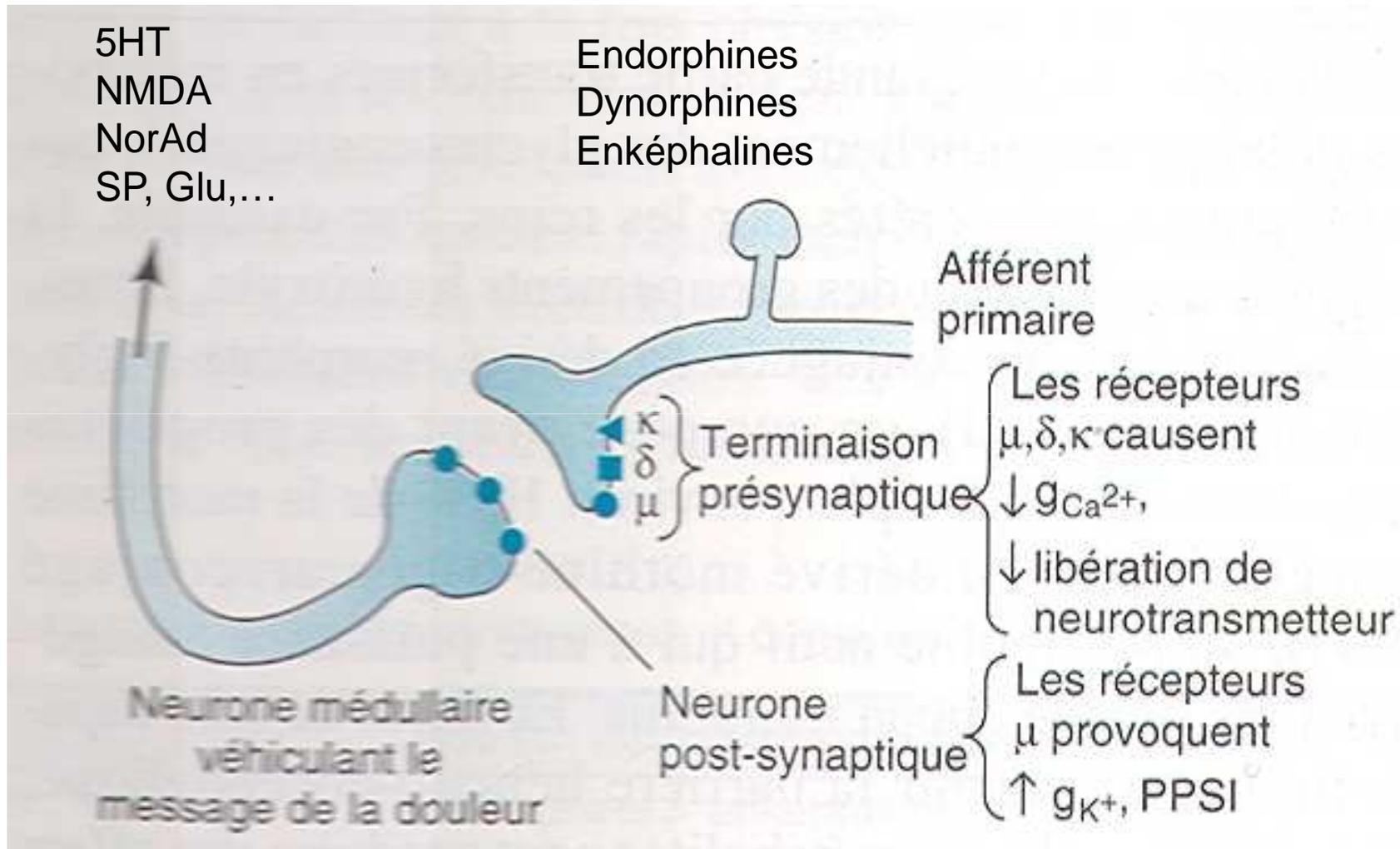
### PHARMACOCINETIQUE

- Optimisation des posologies (analgésie vs. toxicité)

# Métabolisme codéine/morphine



## RECEPTEURS AUX OPIOIDES ET INTERACTIONS NEURONALES



# PHARMACOLOGIE DE LA MORPHINE

## AGONISTE MU (*antagoniste NALOXONE*) ACTIONS DOSES DEPENDANTES

### PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Système gastro-intestinal

Activités sur la musculature lisse (*diminution du péristaltisme*)

Système cardiovasculaire

Vasodilatation cutanée (*rougeurs, prurit*)

Système rénal

Antidiurétique

### EFFETS INDESIRABLES

Dépression respiratoire

Constipation

Nausées, vomissements

Sédation, hallucinations,...

# PHARMACOLOGIE DE LA MORPHINE

## PHARMACODEPENDANCE

### *Tolérance*

Diminution progressive de l'activité

Analgésique, hémétique, dépression respiratoire.

Augmentation des doses de morphine

Ex. : oncologie : 70 %, pas de tolérance  
drépanocytose : ?

### *Dépendance*

Physique et psychique

Sevrage : hyperventilation, hyperthermie, mydriase, diarrhée, vomissements,...

***Faux problème chez les douloureux chroniques***

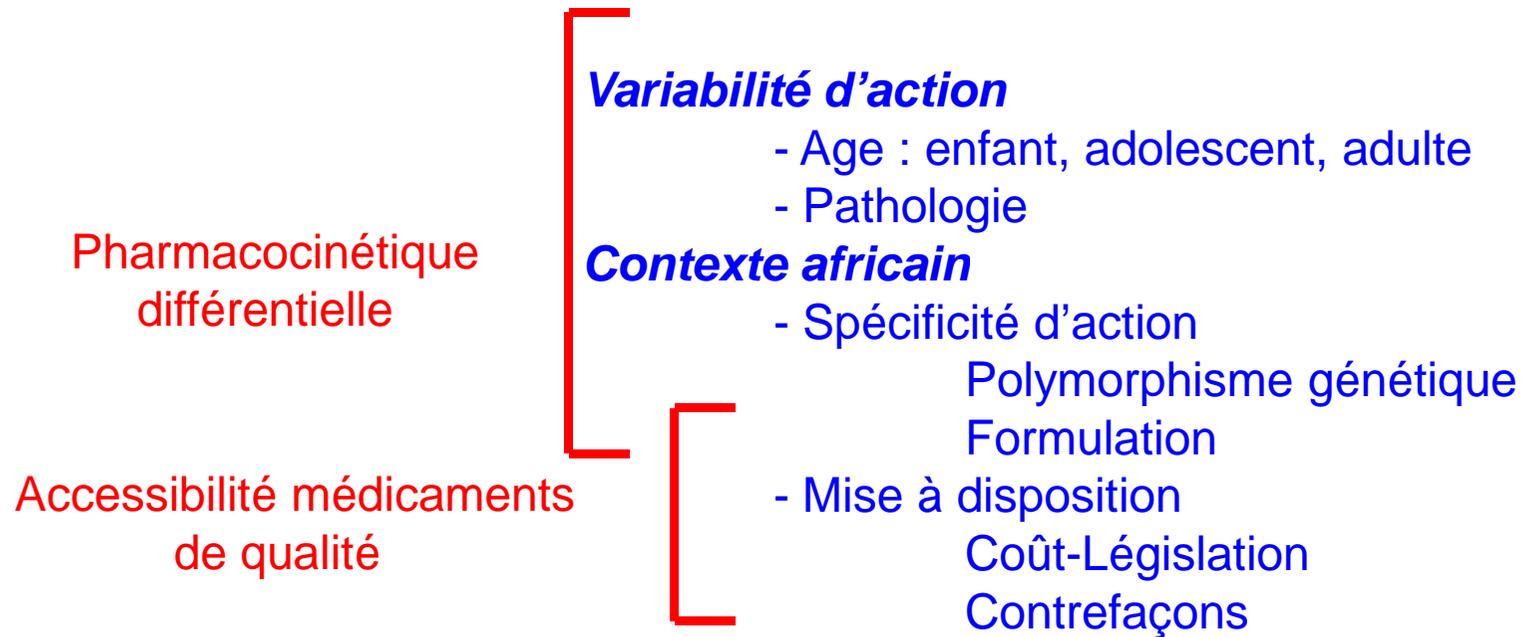
Cancéreux

Drépanocytaires

# DREPANOCYTOSE

## PRISE EN CHARGE MULTIMODALE DE LA DOULEUR

### Traitements de la douleur : Analgésiques



### Approche holistique de la douleur

***Facteurs sociaux, spirituels/culturels***

**Personnel soignant** (*qualitatif et quantitatif*)

# PHARMACOCINETIQUE DIFFERENTIELLE

## Voies d'administration

### Diffusion tissulaire

Passage transmembranaire (passif, transporteurs : P-gp)  
Liaison aux protéines plasmatiques

### Métabolisation

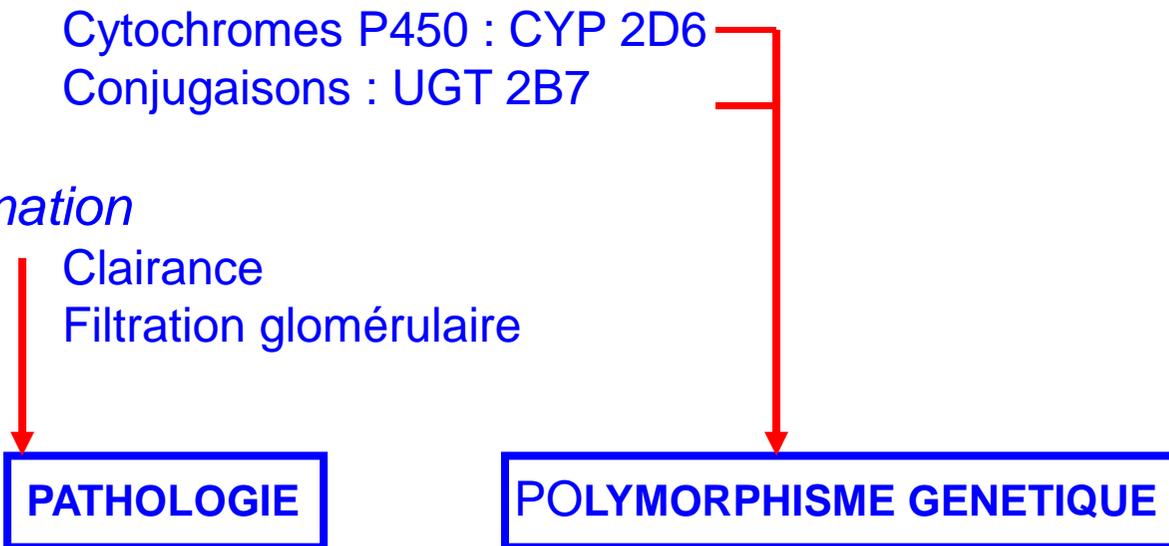
Cytochromes P450 : CYP 2D6  
Conjugaisons : UGT 2B7

### Elimination

Clairance  
Filtration glomérulaire

PATHOLOGIE

POLYMORPHISME GENETIQUE



## DREPANOCYTOSE ET MORPHINE

### Variations hémodynamiques liées à la vaso-occlusion

Flux sanguins hépatique et rénal augmentés

Hyper filtration glomérulaire (R. Girot, 2010)

### Augmentation de la clairance rénale de la morphine

Perfusion de 0,1 mg de sulfate de morphine (30 min)

Jeunes adultes drépanocytaires non c.v.o.

Parameter	Units	SCD Median	Non-SCD Typical ranges
AUC	ng/h/mL	31.9	80 - 100
<b>CL</b>	<b>L/kg/h</b>	<b>3.1</b>	<b>0.9 – 1.2</b>
Vd	L/kg	1.92	1.0 - 4.7
<b>t<sub>1/2</sub></b>	<b>hours</b>	<b>0.52</b>	<b>1.5 – 2.0</b>

(d'après Darbari & coll, J. Pain, 2011)

Élimination très rapide des opiacées

Nécessité de traiter la douleur à des doses plus élevées

# PHARMACOCINETIQUE DIFFERENTIELLE

## Voies d'administration

### Diffusion tissulaire

Passage transmembranaire (passif, transporteurs : P-gp)  
Liaison aux protéines plasmatiques

### Métabolisation

Cytochromes P450 : CYP 2D6  
Conjugaisons : UGT 2B7

### Elimination

Clairance  
Filtration glomérulaire

**DREPANOCYTOSE**

**POLYMORPHISME GENETIQUE**

# POLYMORPHISME GENETIQUE ET ANALGESIQUES

## *Pharmacogénétique*

- *Enzymes du métabolisme (CYP)*
- *Protéines transporteuses (P-gp)*
- *Protéines cibles (récepteurs)*

## **Polymorphisme des CYP**

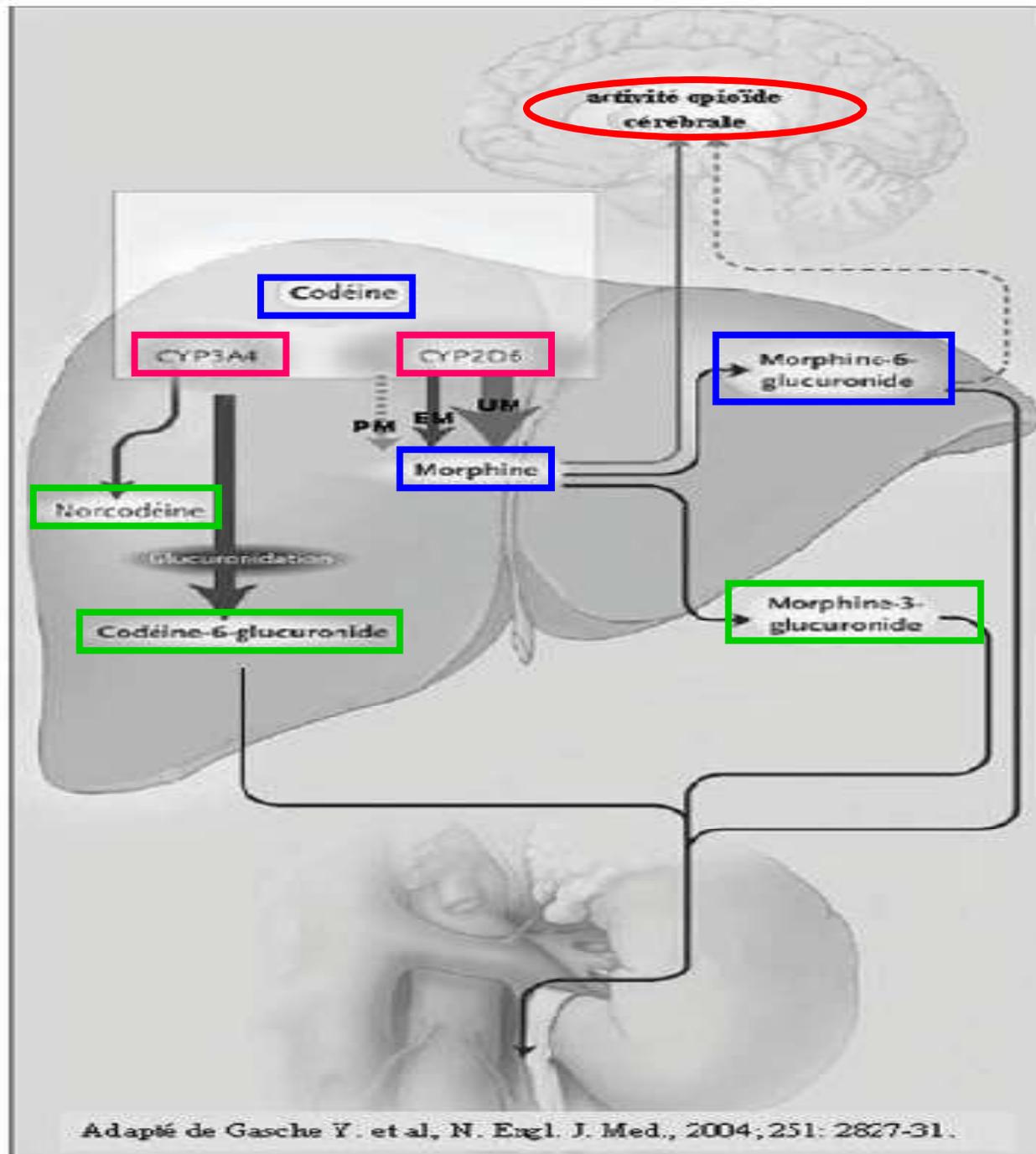
(14 familles de gènes = 35 enzymes)

CODEINE  $\xrightarrow{\quad}$  MORPHINE (*actif*)

CYP 2D6  
CYP 3A4

PARACETAMOL  $\xrightarrow{\quad}$  NAPQI (*inactif, toxique*)

CYP 2A2  
CYP 2E1



## Ex. : Polymorphisme du CYP2D6

### Variabilité interethnique et interindividuelle des phénotypes

	Africains	Caucasiens	Asiatiques
Poor métaboliser	< 4 %	5 - 10 %	< 2 %
Intermédiaire métab.	10 - 30 %	10 - 15 %	45 %
Extensive métab.	60 - 70 %	60 - 70 %	50 %
Ultrarapide métab.	2 % 10 - 20 % Ethiopiens	1 - 10 %	0 - 1%

(d'après Samer, 2005 et Cavallari, 2011)

### Conséquences thérapeutiques

Analgésie et/ou effets secondaires +/- modifiés  
Interactions médicamenteuses et alimentaires

- Adaptation des posologies et optimisation de la thérapeutique  
Génotypage et Phénotypage

# PARACETAMOL ET DREPANOCYTOSE

## TRAITEMENT DES DOULEURS MODEREES

### PARACETAMOL seul

Posologie (v.o.) : enfant 15 mg/kg/j, toutes les 6 heures  
adulte 100 mg x 3/j

Cp : 10 à 20 µg/ml

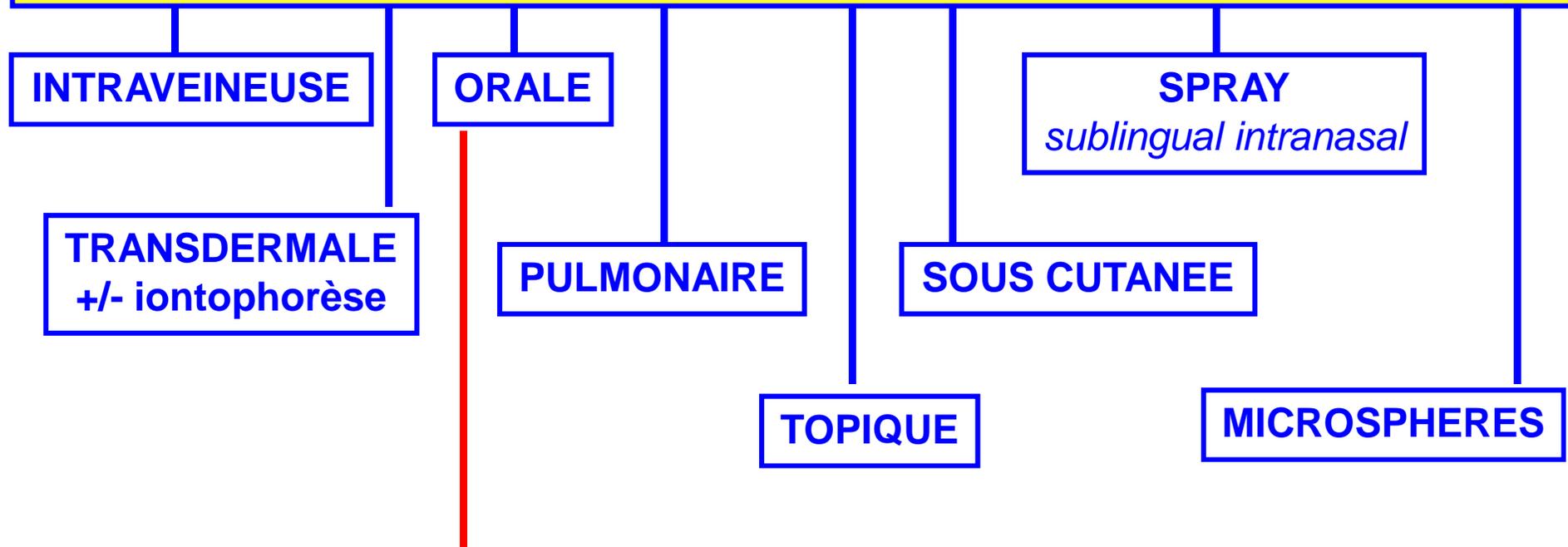
### PARACETAMOL associé

+ AINS : IBUPROFENE  
+ MORPHINIQUE : CODEINE (25 spécialités, F)

↓  
**400 à 600 mg**

↓  
**20 à 50 mg**

# MULTIPLICITE DES VOIES D'ADMINISTRATION DES ANALGESIQUES OPIOIDES



## FORMULATIONS GALENIQUES

Comprimés, gélules,  
solutions buvables de morphine :  
unidoses (2, 6 et 20 g/l) ou flacon-gouttes (4 g/l)

## Principaux analgésiques opioïdes commercialisés en France

DCI	SPECIALITES	LISTE
<b>Buprénorphine (agoniste partiel)</b>	<b>TEMGESIC (cp sublinguaux et sol. Inj.)</b>	<b>1</b>
<b>Nalbuphine (antagoniste <math>\mu</math> et agoniste <math>\kappa</math>)</b>	<b>NALBUPHINE * Inj 20 mg</b>	<b>1</b>
<b>Morphine</b>	<b>ACTISKENAN et SKENAN LP Gélules MOSCONTIN LP Cp ORAMORPH sol buvable SEVREDOL Cp MORPHINE Solution injectable</b>	<b>Stupé- fiant</b>
<b>Hydromorphone</b>	<b>SOPHIDONE LP Gélules</b>	<b>Stupé- fiant</b>
<b>Oxycodone</b>	<b>OXYCONTIN LP OXYNORM</b>	<b>Stupé- fiant</b>
<b>Péthidine</b>	<b>PETHIDINE Inj 100 mg</b>	<b>Stupé- fiant</b>
<b>Fentanyl</b>	<b>FENTANYL Inj DUROGÉSIC transdermique ACTIQ Cp avec applicateur buccal ABSTRAL Cp sublingual EFFENTORA Cp gingival INSTANYL et PECFENT sol pour pulv nasale</b>	<b>Stupé- fiant</b>

## PHARMACOLOGIE DU FENTANYL

**Ligand agoniste des récepteurs MU**  
*50 x plus actif que la morphine*

### **Pharmacocinétique**

Très lipophile

Disponibilité transcutanée : # 100 %

Métabolites inactifs

**Délai d'action** : IV 3 min

Transdermique : 12 h

Transmuqueuse : 30 min

**Durée d'action** : IV : 20 à 30 min

Transdermique : 72 h

**Même pharmacodynamie que la morphine**

**Formulation** : *patches et sprays*

## MORPHINE : TRAITEMENT ORAL

**COMPRIMES** : *trop onéreux*

**SIROP** : *6 à 10 fois moins coûteux que les comprimés*  
Facilité de préparation (5 % : 0,5 mg/kg/j)

Expériences concluantes : Ouganda, Tanzanie, Nigéria, etc.

Programme de sensibilisation

Formation du personnel soignant



## Disponibilité insuffisante des substances

- Plus de 80 % de la population mondiale a un accès insuffisant, voire inexistant, aux analgésiques destinés au traitement de la douleur
- 90 % des substances licites sont consommées par 10 % de la population mondiale, aux États-Unis, en Australie, au Canada, en Nouvelle-Zélande et dans plusieurs pays européens
- L'offre de matières premières est suffisante pour satisfaire les besoins médicaux de chacun en analgésiques opioïdes
- Une disponibilité excessive pose également problème
  - Dans plusieurs pays, la consommation d'analgésiques destinés au traitement de la douleur a dépassé celle des substances illicites



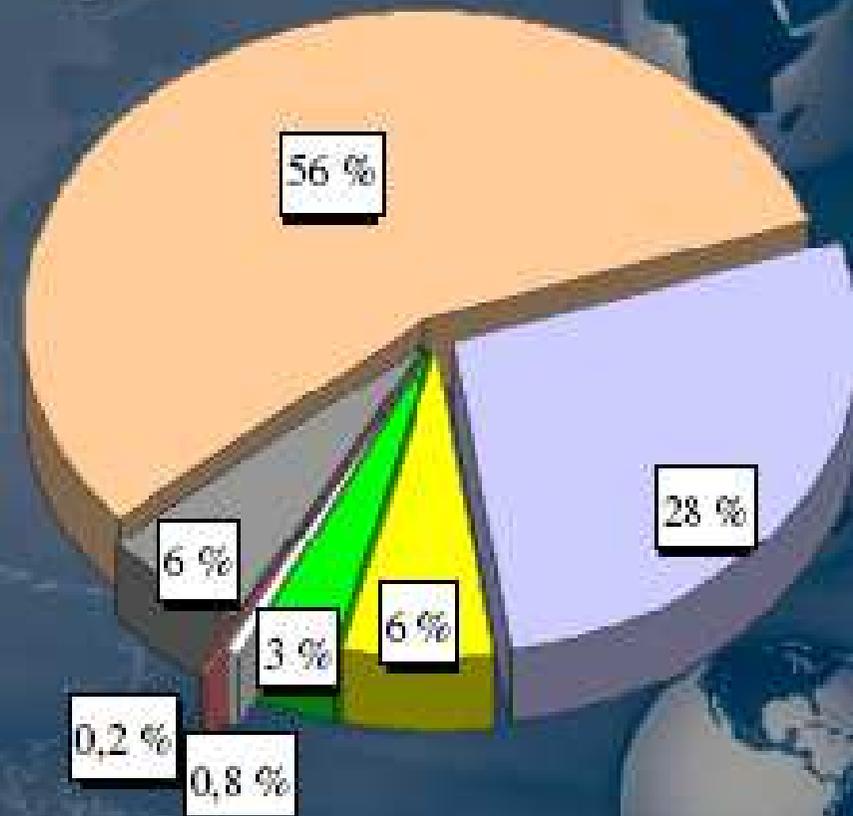


## ORGANE INTERNATIONAL DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS

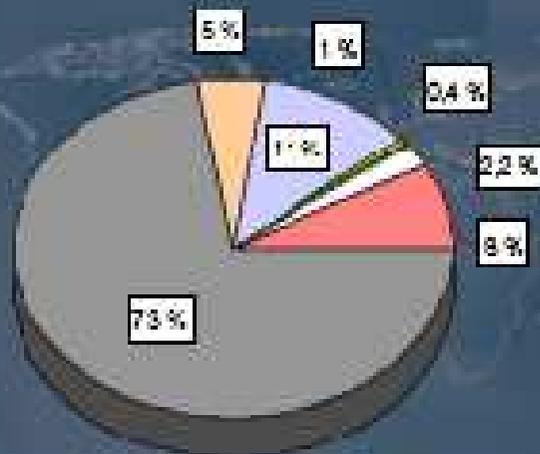
### Répartition de la consommation mondiale de morphine en 2009

- États-Unis
- Europe
- Canada
- Australie et Nouvelle-Zélande
- Japon
- Afrique
- Autres pays

Proportion de la consommation mondiale de morphine

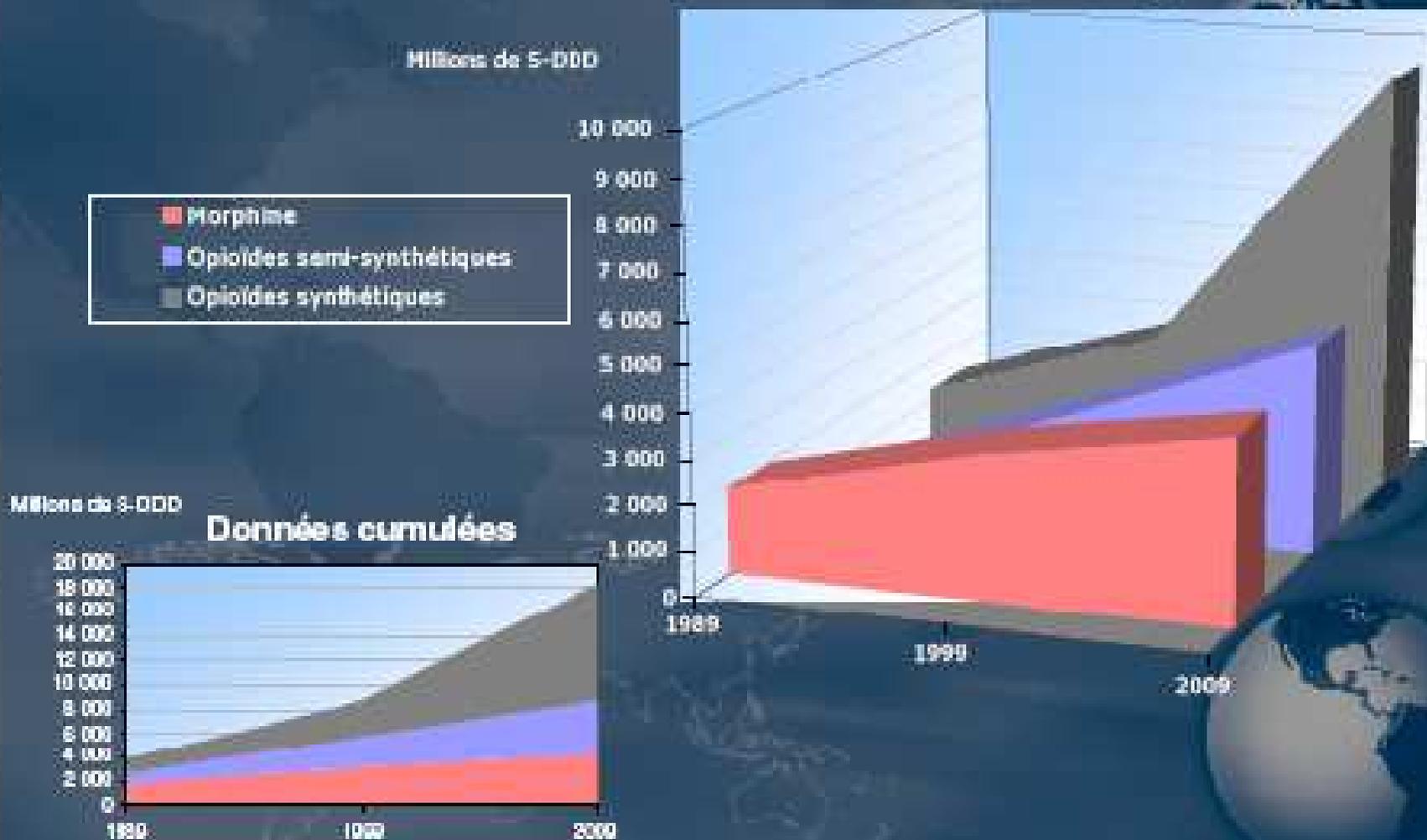


Proportion de la population totale des pays déclarants





# Croissance de la fabrication d'opioïdes





## Principaux facteurs affectant la disponibilité d'opioïdes pour les besoins médicaux

Nature du régime de réglementations et de contrôle des drogues  
Obstacles de caractère médical ou thérapeutique  
Obstacles d'ordre économique  
Considérations d'ordre social et culturel



Caractère restrictif de la réglementation  
Lourdeur des procédures administratives

Inquiétudes sur les risques de détournement  
Risques de dépendance iatrogène

Insuffisance de la formation du personnel de santé



## Assurer la disponibilité des drogues à des fins licites

- Les systèmes nationaux de contrôle des drogues peuvent aider:
  - À assurer une disponibilité suffisante de stupéfiants et de substances psychotropes à des fins médicales et scientifiques
  - À prévenir leur usage impropre et illicite
- Recenser les obstacles à une disponibilité adéquate
- Recueillir des données statistiques sur les besoins en substances licites
- Législation
- Éducation et formation
- Prévention du détournement et de l'usage illicite







## Principaux antalgiques opioïdes mineurs commercialisés en France

<b>DCI</b>	<b>SPECIALITES</b>	<b>LISTE</b>
<b>Codéine</b>	<b>Codenfan</b>	<b>1</b>
<b>Dihydrocodéine</b>	<b>Dicodin</b>	<b>1</b>
<b>Codéine (&lt;= 25mg) + paracétamol</b> <b>Codéine (&gt;= 25mg) + paracétamol</b> <b>Codéine + aspirine</b> <b>paracétamol</b> <b>Codéine + ibuprofène</b> <b>Poudre d'opium + paracétamol +</b> <b>caféine</b>	<b>Compralgyl, Codoliprane, Gélumaline, Klipal</b> <b>codéiné, Lindilane,...</b> <b>Dafalgan codéiné, Efferalgan codéiné</b> <b>Klipal codéiné,...</b>  <b>Novacétol</b>  <b>Antarène codéine</b>  <b>Lamaline</b>	<b>1</b>      <b>2</b>
<b>Tramadol</b>	<b>Contramal, Topalgic, Biodalgic, Zumalgic,....</b>	<b>1</b>
<b>Tramadol + paracétamol</b>	<b>Ixprim, Zaldiar</b>	<b>1</b>

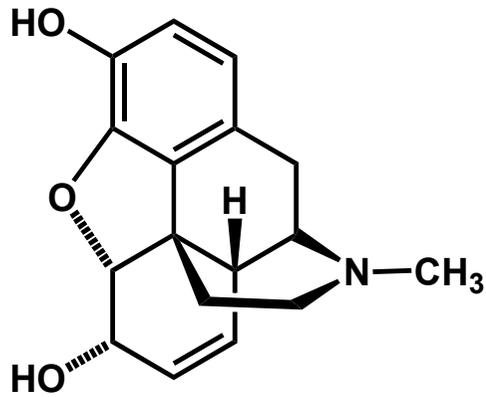
# Pharmacocinétique de la morphine

- Faible biodisponibilité après administration orale, 1<sup>er</sup> passage hépatique :+++ et variable
- Liaison protéique : 35%
- Passage de la BHE : modeste
- Excrétion rénale
- t<sub>1/2</sub> vie : environ 4 heures

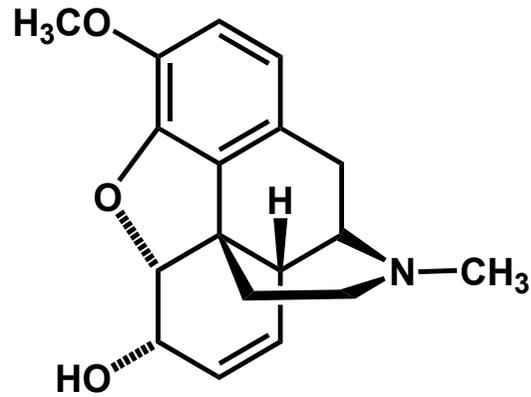
---> Formes à libération prolongée

Moscontin\*, Skenan LP\*

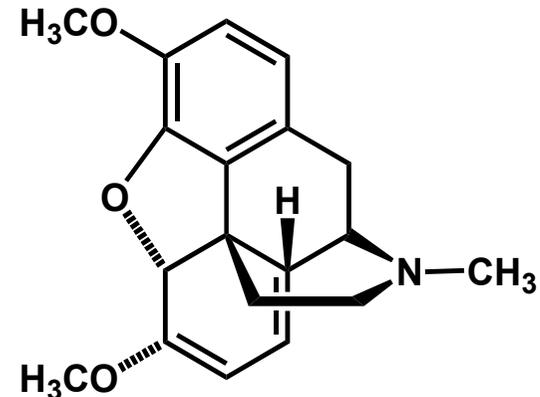
# Quatre groupes d'alcaloïdes



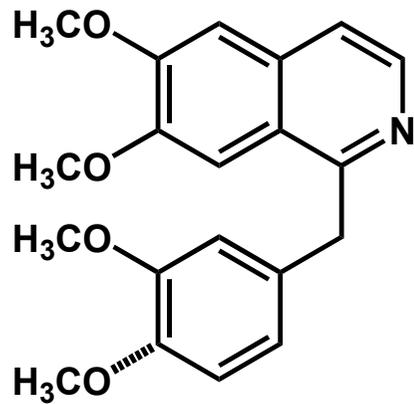
**morphine (10-15%)**



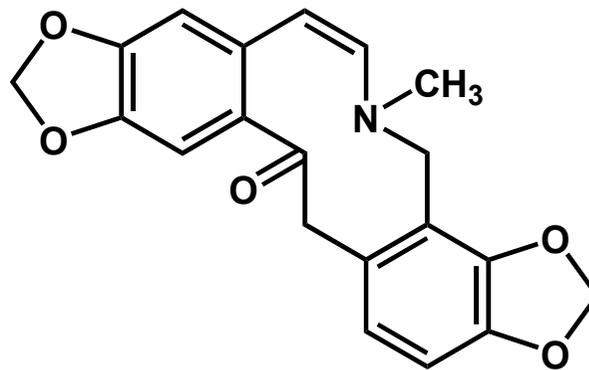
**codéine (2,5%)**



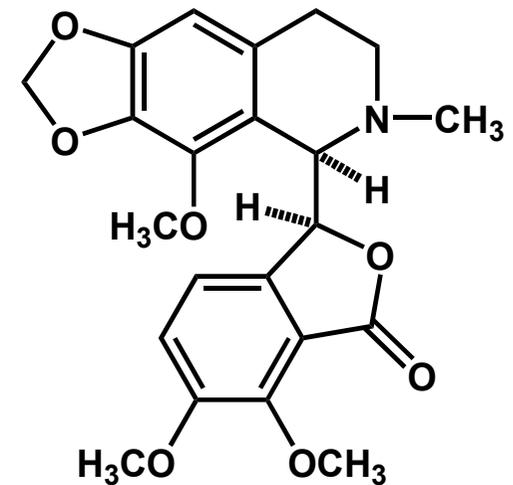
**thébaïne (1,5%)**



**papavérine**

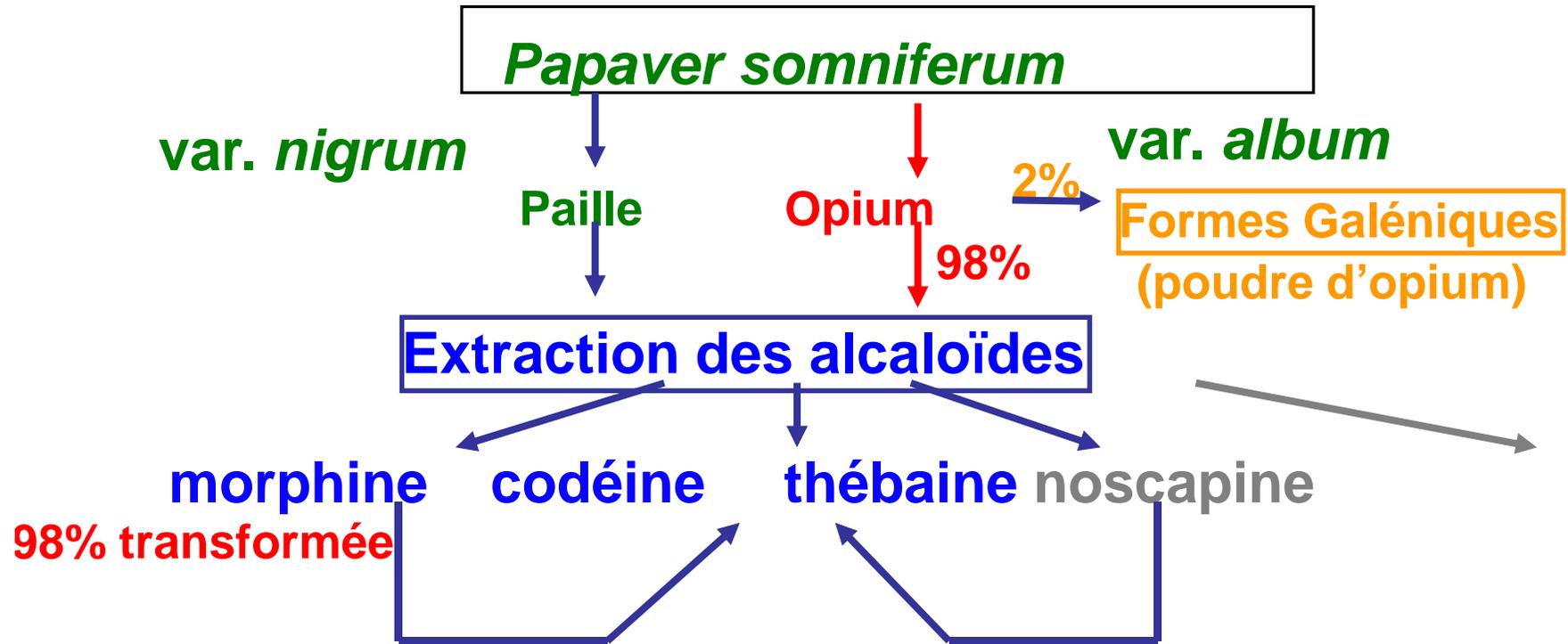


**protopine**

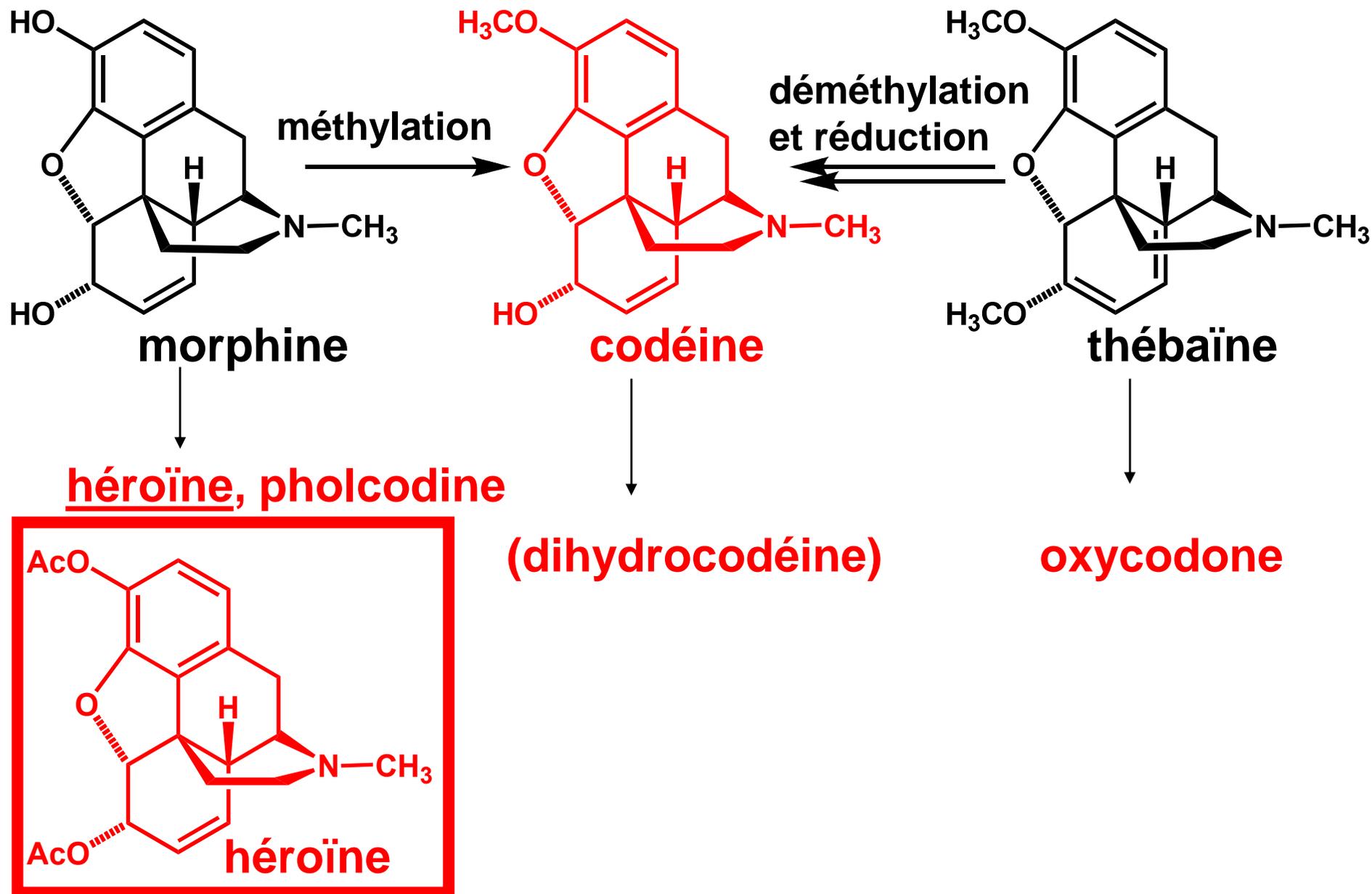


**noscapine = narcotine**

# Produits naturels d'extraction



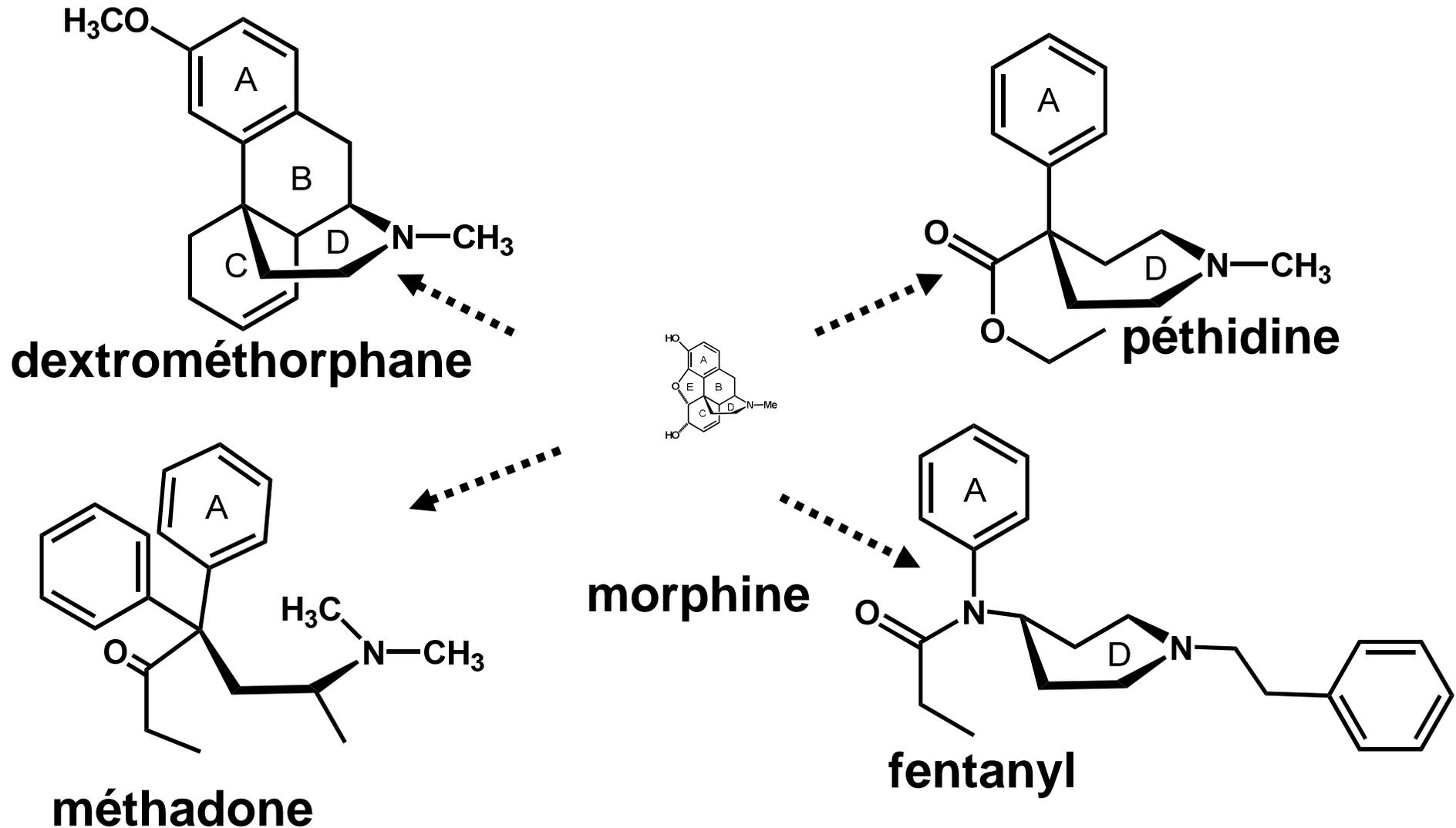
## 4-6. Produits d'hémisynthèse



## 4-7. Dérivés de synthèse

Morphine = modèle pour nombreuses molécules

Simplification (cycles) → moins effets indésirables



# Les récepteurs morphiniques

Récepteur	Sous-type	Localisation	Activité
delta $\delta$ OP <sub>1</sub>	$\delta_1, \delta_2$	cerveau neurone sensitif	analgésie antidépresseur
kappa $\kappa$ OP <sub>2</sub>	$\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$	cerveau moelle épinière neurone sensitif	analgésie sédation
mu $\mu$ OP <sub>3</sub>	$\mu_1, \mu_2, \mu_3$	cerveau moelle épinière neurone sensitif tractus digestif	analgésie dépression respiratoire ↓ motilité intestinale

# Les morphinopeptides endogènes

Peptides avec séquence conservée :  
Synthétisés dans neurone et stockés dans  
vésicules synaptiques



$\mu$  agonistes :  $\alpha$ -endorphine,  $\beta$ -endorphine et endomorphine



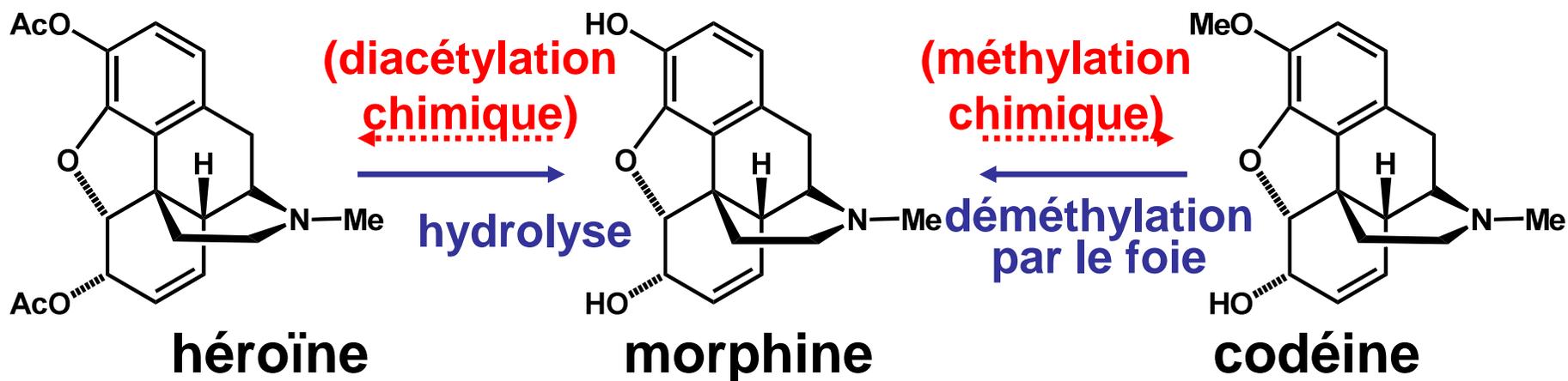
$\delta$  agonistes : Leu-enképhaline et Met-enképhaline



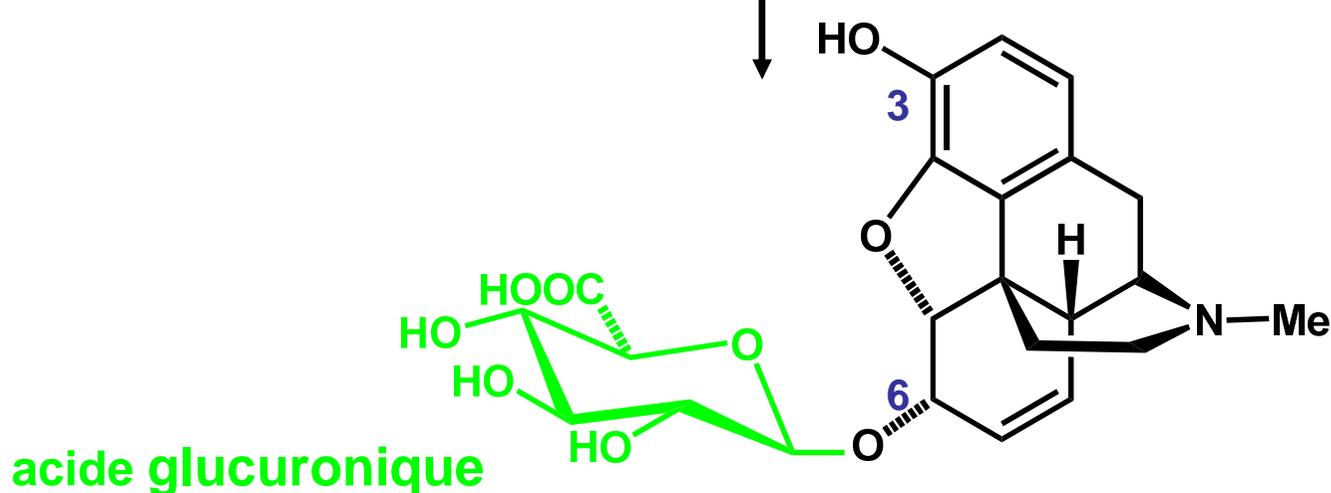
$\kappa$  agonistes : dynorphine A et dynorphine B



# Métabolisme codéine et héroïne

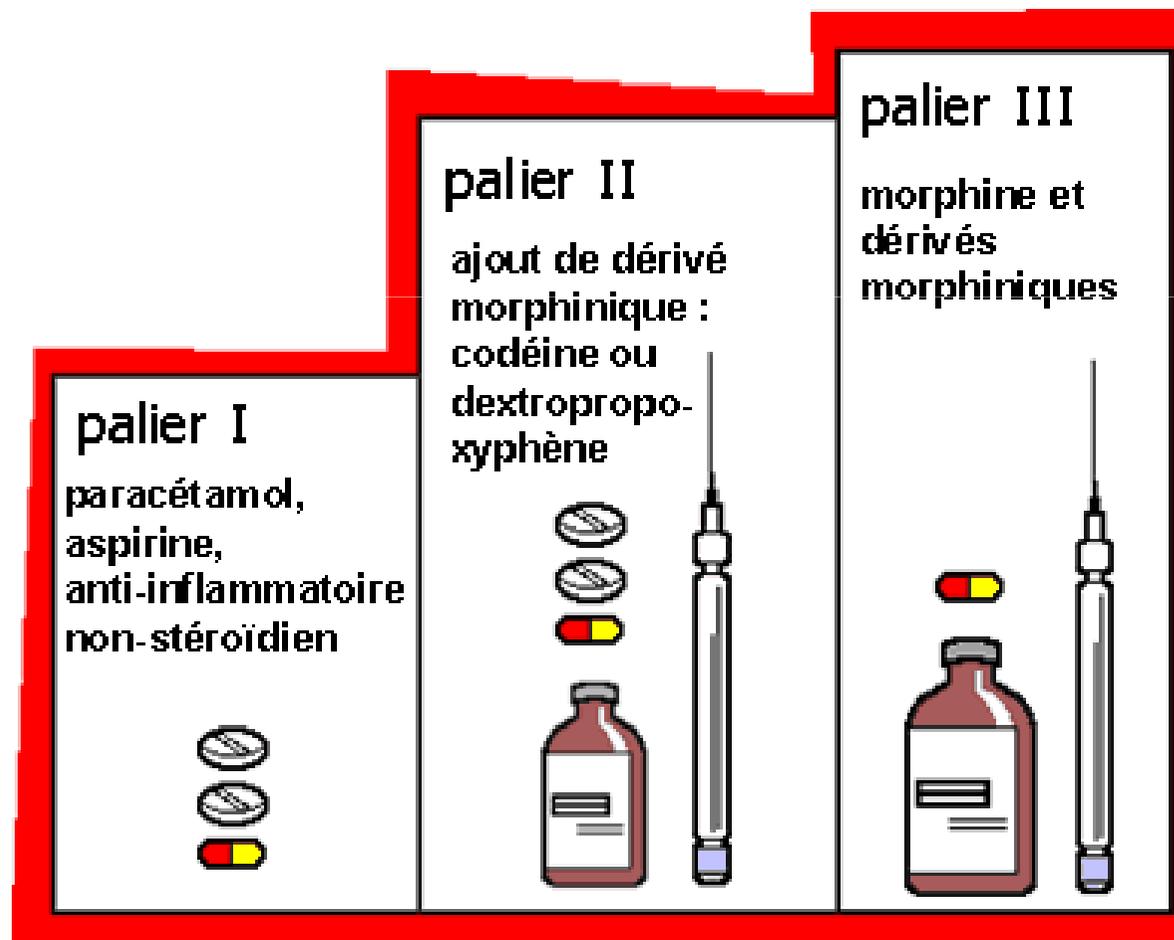


**Glucuroconjugaison**  
→ urine, sueur, salive (dépistage !)



# 7.1. Analgésiques

## Paliers traitement douleur OMS



## 7-1-7. Codéine comme analgésique

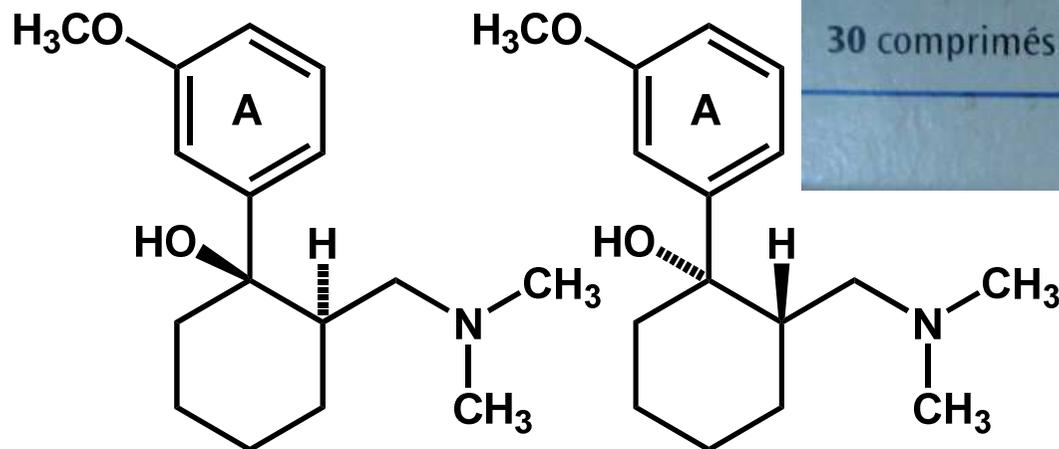
Antalgique (niveau 2) + paracétamol  
Effet analgésique 5 à 10 fois < à celui de la morphine  
Faiblement dépresseur respiratoire  
Peu toxicomanogène à dose normale mais toxicomanes utilisent fortes doses en substitution héroïne

Risque : constipation, nausée et somnolence  
Pas d'utilisation prolongée  
Contre-indications : allergie codéine et asthme



## 7-1-8. tramadol : TOPALGIC®

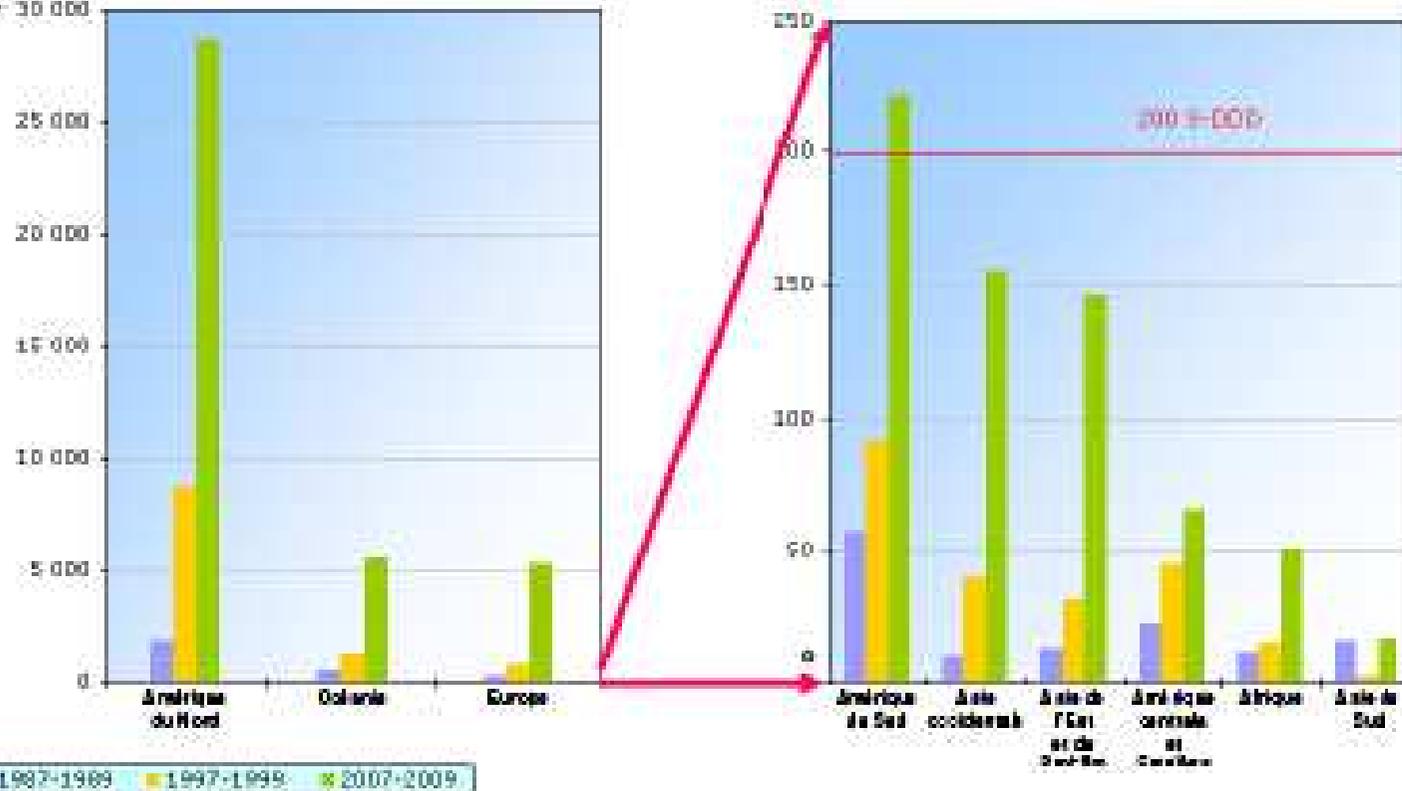
Tramadol (TOPALGIC), antalgique de palier 2  
groupement méthoxy mimant la codéine, activité proche  
Couple de diastéréoisomères





# Consommation moyenne d'analgésiques opioïdes

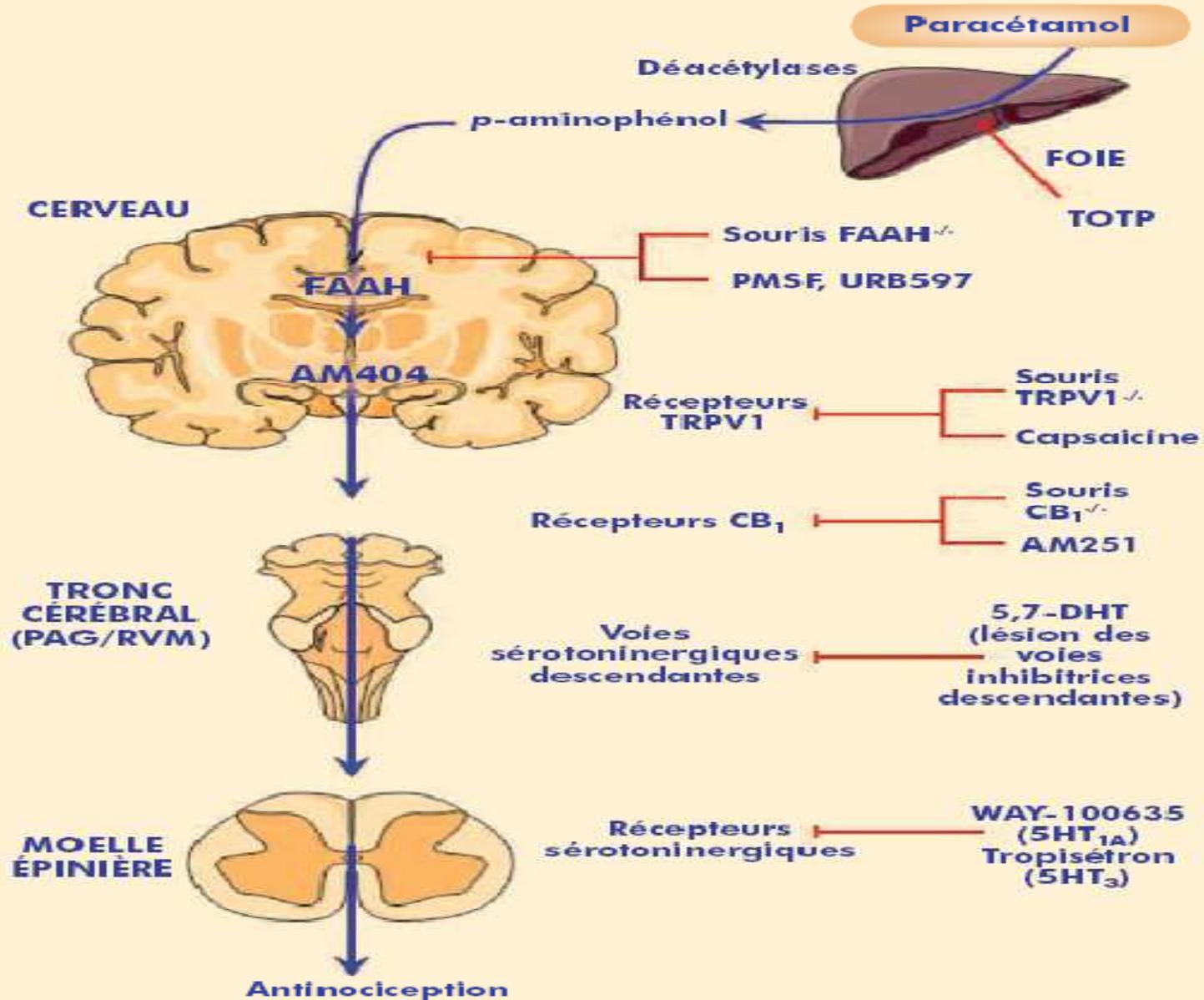
5-1000 par million  
d'habitants et par jour



Sous-type de récepteur	Fonction	Affinité du peptide opioïde endogène
$\mu$ (mu)	Analgésie spinale et supra-spinale ; sédation ; inhibition de la respiration ; ralentissement du transit GI ; modulation de la libération d'hormone et de neuromédiateur	Endorphine > enképhalines > dynorphines
$\delta$ (delta)	Analgésie spinale et supra-spinale ; modulation de la libération d'hormone et de neuromédiateur	Enképhalines >> endorphines et enképhalines
$\kappa$ (kappa)	Analgésie spinale et supra-spinale ; effets psychotomimétiques ; ralentissement du transit GI	Dynorphines >> endorphines et enképhalines

GI, gastro-intestinal.

# Représentation schématique de la cascade d'événements mise en jeu dans l'effet antinociceptif du paracétamol

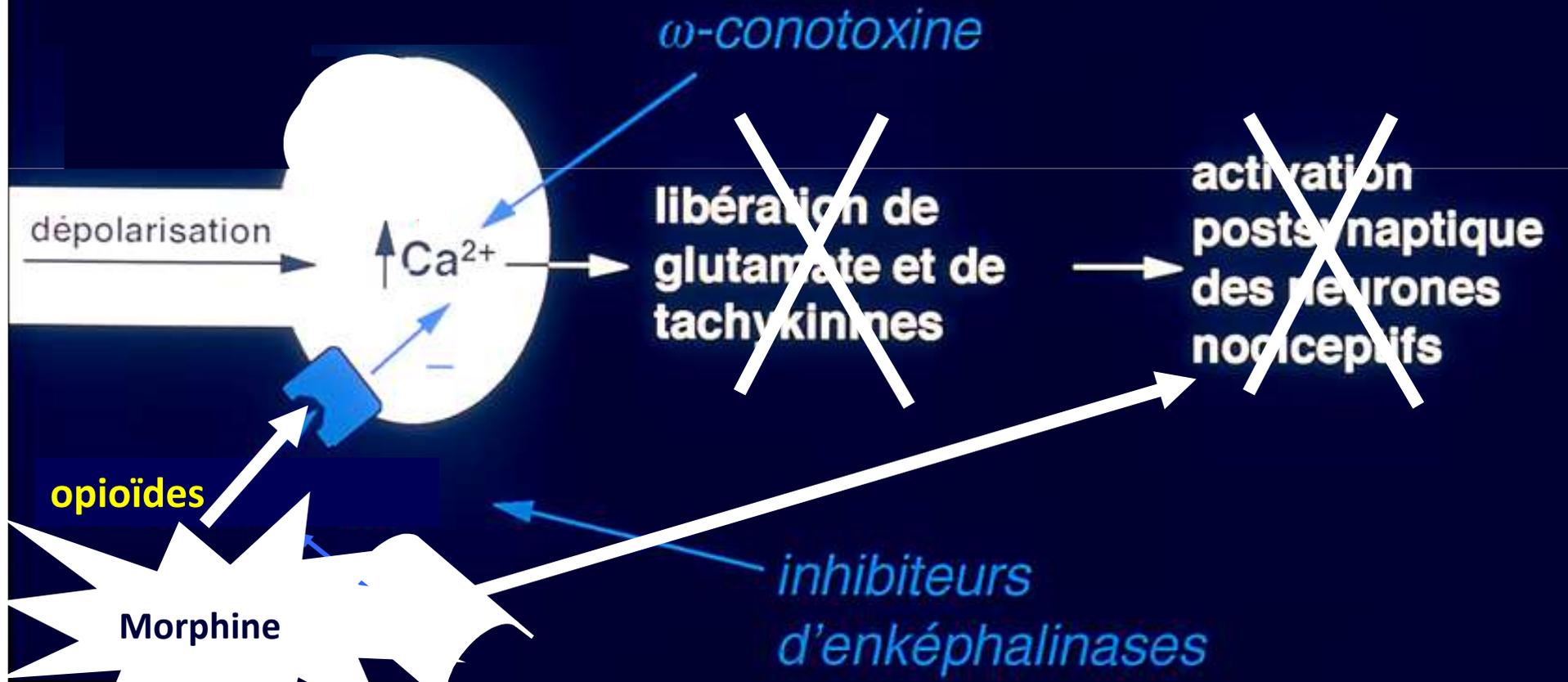


## Principaux variants de CYP2D6

Allele	Consequence of mutation on CYP2D6 activity	Allele frequency (%)		
		Caucasian	African	Asian
<i>CYP2D6*1</i>	Normal	22–32	29–36	43–55
<i>CYP2D6*2</i>	Normal	22	4–14	0–2
<i>CYP2D6*4</i>	Absent	20–21	2–8	1
<i>CYP2D6*5</i>	Absent	2–7	4–6	6
<i>CYP2D6*10</i>	Decreased	1–2	2–6	38–70
<i>CYP2D6*17</i>	Decreased	0–1	16–35	0
<i>CYP2D6*29</i>	Decreased	0–1	5–8	NR
<i>CYP2D6*41</i>	Decreased	8	2	0–2
<i>CYP2D6xn</i>	Increased	1–5	2–5	0–1

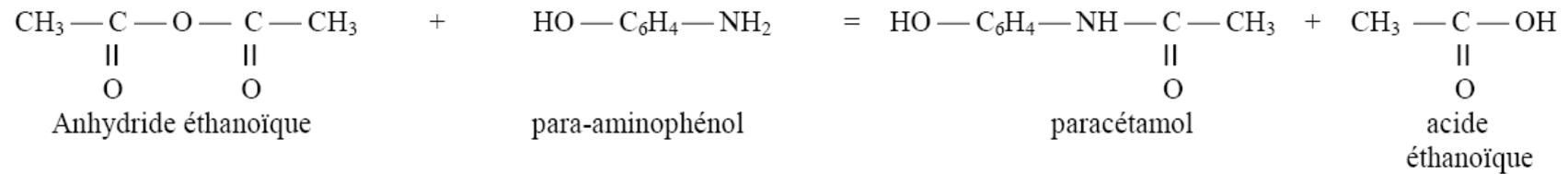
d'après Cavallari & Coll, 2011

# MODULATION DE LA TRANSMISSION CHIMIQUE DU MESSAGE DOULOUREUX AU NIVEAU SPINAL



# Généralités

- Exemple de synthèse industrielle



**STRATEGIES POUR UN ACCES SECURISE  
DES DREPANOCYTAIRES A L'HYDROXYUREE  
EN AFRIQUE**

## HYDROXYCARBAMIDE = HYDROXYUREE

### Synthèse chimique



### Propriétés physicochimiques

Hydrosoluble  
Stabilité de la molécule  
Très hygroscopique

### Manipulation délicate

Fabrication sous BPF  
Conservation (< 30°C)

# HYDROXYCARBAMIDE = HYDROXYUREE

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Réduction de 70 à 80 % des crises douloureuses vaso-occlusives

Réduction de 25 à 37 % des syndromes thoraciques aigus

## MECANISME MULTIFACTORIEL

Augmentation de la synthèse de HbF

Action directe ou indirecte d'oxyde nitrique néoformé



Augmentation de l'activité guanylate cyclase (GMPc → expression d'HbC augmentée)

Action vasodilatatrice

Action sur les systèmes d'adhésion (endothéline -1)

Action sur les composants lipidiques membranaires (acides gras, PGE 2,..)

Existence d'un polymorphisme génétique : expression HbF, métabolisme HU

# HYDROXYCARBAMIDE = HYDROXYUREE

## PHARMACOCINETIQUE

### *Absorption et diffusion*

Biodisponibilité totale  
Passage tissulaire rapide

### *Métabolisme*

Hydroxyurée → Urée  
↓  
Sulfoconjugaison ?

### *Elimination*

60 % dans les urines après 8 h

$t_{1/2}$  (drépanocytose) : 6 à 7 h ( $> t_{1/2}$  cancer)

*Posologie* : 15 à 35 mg/kg/j

HbF = bon marqueur pour la posologie

**HYDROXYCARBAMIDE = HYDROXYUREE**

## **Spécialités pharmaceutiques**

### **HYDREA**

Laboratoire Squibb : AMM 1968

—————> Bristol Myers Squibb —> gélules 500 mg

### **SIKLOS**

Laboratoire Addmedica

Comprimés pelliculés trisécales à 1000 mg : AMM (UE), 2007

Comprimés pelliculés à 100 mg : AMM (UE), 2011

Liberté d'exploitation en Afrique