



**HAL**  
open science

# L'automédication antalgique chez les patients drépanocytaires : usages ou mésusages ? Une enquête déclarative réalisée au CHU de Rouen

Nadège Deguelle

## ► To cite this version:

Nadège Deguelle. L'automédication antalgique chez les patients drépanocytaires : usages ou mésusages ? Une enquête déclarative réalisée au CHU de Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01062045

**HAL Id: dumas-01062045**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01062045>**

Submitted on 9 Sep 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2014

N°

**THESE POUR LE**  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR**  
**EN PHARMACIE**

Nadège DEGUELLE

Née le 26 février 1990 à Granville

Présentée et soutenue publiquement le 8 avril 2014

**L'automédication antalgique chez les patients  
drépanocytaires : usages ou mésusages ? Une enquête  
déclarative réalisée au CHU de Rouen.**

Président du jury : Mme Isabelle LEROUX, Professeur

Membres du jury : Mr Jean-Pierre VANNIER, Professeur

Mme Nathalie DOURMAP, Maître de conférences

Mme Emmanuelle DUVEY, Docteur en Pharmacie

## **Remerciements**

### **Au Professeur Jean-Pierre Vannier,**

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger mon travail et de m'avoir lancé des défis que j'espère avoir réussi. Merci pour votre aide et vos conseils.

### **A Madame Nathalie Dourmap,**

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger mon travail. Merci pour votre écoute et le temps passé à répondre à mes questions.

### **Au Professeur Isabelle Leroux,**

Merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et de m'avoir aiguillé au début de mon travail.

### **A Madame Emmanuelle Duvey,**

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Merci de m'avoir accueillie au sein de votre équipe officinale et de m'avoir donné les clefs pour exercer cette profession.

### **A Madame Cécile Dumesnil, Madame Agnès Lahary et Madame Pascale Schneider,**

Merci pour votre écoute, vos conseils et votre soutien tout au long de ce travail.

### **A Carole et Sandrine,**

Mes secrétaires préférées, à qui j'ai pris beaucoup de temps.

### **A Marion,**

Mon infirmière référente « drépano ». Merci pour tes encouragements, ta participation à ce travail et pour m'avoir supporté pendant ces trois mois de stage (et plus).

### **A toute l'équipe d'Hématologie-Oncologie pédiatrique du CHU de Rouen,**

Merci à tous pour la bonne humeur qui règne dans ce service et pour votre aide.

### **Aux patients ayant participé à l'étude,**

Merci d'avoir pris de votre temps pour répondre au questionnaire.

**A mes parents,**

Merci de m'avoir encouragé, et permis de devenir qui je suis aujourd'hui. Merci d'avoir fait face à mes doutes et mes angoisses pendant toutes ces années. Je vous aime.

**A ma famille,**

Plus particulièrement à Cousine, Marraine, Parrain et Pépère. J'espère que vous êtes fiers de moi.

A Mémère et Maman-Alain, J'espère que vous pouvez me voir de là où vous êtes.

**A Bibi, Caro, Cécile, Fanny, Lison, Marie et Mel,**

Merci pour ces années de fous rires à la faculté de Rouen, les supers moments passés ensemble.

**A Titine,**

Merci d'être restée près de moi tout au long de ces années, de m'avoir suivi et encouragé.

Merci pour ton amitié.

**A Romain,**

Merci pour ta présence depuis déjà six ans, ton soutien et tes relectures incessantes. Merci pour ton amour. Je t'aime.

**Merci à tous ceux que j'ai oublié,**

Qui ont participé de près comme de loin à ce travail.

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014  
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

---

DOYEN :           **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS :   **Professeur Michel GUERBET**  
                      **Professeur Benoit VEBER**  
                      **Professeur Pascal JOLY**

DOYENS HONORAIRES :   **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **M-P. AUGUSTIN – J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO – J. BORDE – P. BRASSEUR – R. COLIN – E. COMOY – J. DALION – DESHAYES – C. FESSARD – J-P. FILLASTRE - P FRIGOT – J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J-M. JOUANY – R. LAUMONIER – P. LAURET – M. LE FUR – J-P. LEMERCIER – J-P. LEMOINE – H. MAGARD – B. MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – A-M. ORECCHIONI – P. PASQUIS – H. PIGUET – M. SAMSON – D. SAMSON-DOLLFUS – J-C. SCHRUB – R. SOYER – B. TARDIF-J. TESTART – J-M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L-M. WOLF**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>sumombre</i> )	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (gériatrie)

Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mr Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme. Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mme Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie



Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEU	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre-Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

### PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
----------------------	-----	---------

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mr Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

#### PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUVET	Pharmacie officinale

#### PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
Mr Thierry WABLE	Communication

#### ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
---------------------	-------------

#### ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane EL MEOUCHE	Microbiologie
Mme Juliette GAUTIER	Pharmacie galénique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Pierre FAINCILBER UFR Médecine générale

Mr Alain MERCIER UFR Médecine générale

Mr Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

### ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

#### PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV Physiologie (ADEN)

Mme Su RUAN Génie Informatique

#### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine CLEREN Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline GAILDRAT Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mme Isabelle TOURNIER Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

## Table des matières

<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>15</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>16</b>
<b>Liste des annexes.....</b>	<b>18</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>19</b>
<b>1 Introduction.....</b>	<b>20</b>
<b>2 La drépanocytose.....</b>	<b>21</b>
2.1 Epidémiologie.....	21
2.2 Histoire.....	21
2.3 L'hémoglobine.....	22
2.3.1 <i>Structure</i> .....	22
2.3.2 <i>Fonction et effet coopératif</i> .....	23
2.4 Génétique.....	24
2.5 Physiopathologie.....	25
2.5.1 <i>Polymérisation de l'hémoglobine</i> .....	25
2.5.2 <i>Altération du globule rouge drépanocytaire</i> .....	27
2.5.3 <i>Phénomène d'adhérence</i> .....	27
2.5.4 <i>Activation de la coagulation</i> .....	28
2.5.5 <i>Phénomène de vasoconstriction</i> .....	29
2.6 Les complications de la drépanocytose.....	30
2.6.1 <i>Les complications aiguës</i> .....	30
2.6.2 <i>Les complications chroniques</i> .....	36
<b>3 Les traitements utilisés dans la drépanocytose.....</b>	<b>42</b>
3.1 Traitements de fond de la pathologie.....	42
3.1.1 <i>Programme transfusionnel ou échange</i> .....	42
3.1.2 <i>Programme de saignée sans transfusions</i> .....	43
3.1.3 <i>Hydroxyurée</i> .....	43
3.1.4 <i>Allogreffe de Moelle osseuse</i> .....	44
3.2 Traitements antalgiques.....	45
3.2.1 <i>Rappels sur la douleur</i> .....	45
3.2.2 <i>Les antalgiques</i> .....	51

<b>4 Etude au CHU de Rouen</b> .....	<b>77</b>
4.1 Introduction.....	77
4.2 Réalisation de l'étude .....	77
4.2.1 <i>Matériel et méthodes</i> .....	77
4.2.2 <i>Echantillons interrogés</i> .....	78
4.3 Résultats.....	80
4.3.1 <i>Identité de la cohorte</i> .....	80
4.3.2 <i>Qualité de vie</i> .....	83
4.3.3 <i>Scolarité</i> .....	88
4.3.4 <i>Emploi</i> .....	90
4.3.5 <i>Gestion médicamenteuse de la crise</i> .....	93
4.3.6 <i>Les antalgiques</i> .....	105
4.3.7 <i>La codéine</i> .....	114
4.4 Discussion.....	119
<b>5 Le rôle du pharmacien dans la drépanocytose</b> .....	<b>122</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>123</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>136</b>
<b>Serment de Galien</b> .....	<b>145</b>

## Liste des tableaux

Tableau 1 Classification de Ficat et Arlet .....	36
Tableau 2 Classification rétinopathie drépanocytaire .....	40
Tableau 3 Classification mécanistique des douleurs.....	49
Tableau 4 Doses usuelles et maximales du paracétamol.....	53
Tableau 5 Caractéristiques des cyclooxygénases 1 et 2 .....	54
Tableau 6 Doses usuelles et maximales de l'acide acétylsalicylique .....	56
Tableau 7 Doses usuelles et maximales de l'ibuprofène .....	59
Tableau 8 Doses usuelles et maximales du kétoprofène .....	60
Tableau 9 Doses usuelles et maximales du naproxène .....	61
Tableau 10 Doses usuelles et maximales de l'acide niflumique .....	61
Tableau 11 Doses usuelles et maximales de l'acide tiaprofénique .....	62
Tableau 12 Doses usuelles et maximales de l'acide méfénamique .....	62
Tableau 13 Doses usuelles et maximales du diclofénac.....	63
Tableau 14 Doses usuelles et maximales de l'acéclofénac .....	64
Tableau 15 Doses usuelles et maximales de la codéine .....	69
Tableau 16 Doses usuelles et maximales du tramadol.....	70
Tableau 17 Doses usuelles et maximales de la morphine .....	73
Tableau 18 Différentes présentations commerciales de fentanyl .....	75
Tableau 19 Doses usuelles et maximales du phloroglucinol.....	76
Tableau 20 Collecte des réponses chez les enfants.....	79
Tableau 21 Collecte des réponses chez les adultes .....	79
Tableau 22 Fréquence des douleurs selon le type moléculaire de la maladie chez les enfants.....	84
Tableau 23 Fréquence des douleurs selon le type moléculaire de la maladie chez les adultes.....	86
Tableau 24 Catégories socioprofessionnelles de l'étude versus données INSEE 2012....	91
Tableau 25 Etude de la dépendance à la codéine chez les enfants .....	117
Tableau 26 Etude de la dépendance à la codéine chez les adultes.....	118



## Liste des figures

Figure 1 L'hémoglobine.....	23
Figure 2 Association-dissociation de l'oxygène à l'hémoglobine selon la pression partielle en O <sub>2</sub> .....	24
Figure 3 Globule rouge drépanocytaire.....	26
Figure 4 Le cercle vicieux drépanocytaire .....	26
Figure 5 Les interactions pro-adhérentes dans la drépanocytose .....	28
Figure 6 Algorithme étiologique des lésions rénales dans la drépanocytose .....	38
Figure 7 Principale voie de conduction de la douleur.....	46
Figure 8 Le « gate control ».....	47
Figure 9 Echelle visuelle analogique .....	50
Figure 10 Ratio d'activité anti COX-2/anti COX-1 de différents AINS .....	58
Figure 11 Métabolisme de la codéine .....	66
Figure 12 Répartition du polymorphisme du CYP 2D6 dans la population drépanocytaire .....	67
.....	67
Figure 13 Répartition de l'âge des enfants dans la population interrogée .....	80
Figure 14 Répartition de l'âge des adultes dans la population interrogée.....	81
Figure 15 Répartition du type moléculaire de la maladie chez les enfants .....	82
Figure 16 Répartition du type moléculaire de la maladie chez les adultes .....	83
Figure 17 Fréquence des douleurs au cours de la dernière année chez les enfants .....	84
Figure 18 Fréquence des douleurs au cours de la dernière année chez les adultes.....	85
Figure 19 Fréquence des hospitalisations au cours de la dernière année chez les enfants	87
Figure 20 Fréquence des hospitalisations au cours de la dernière année chez les adultes	87
Figure 21 Niveau scolaire des enfants.....	88
Figure 22 Impact de la maladie chez les enfants .....	89
Figure 23 Fréquence absentéisme scolaire .....	90
Figure 24 Impact de la maladie sur l'emploi.....	91
Figure 25 Fréquence absentéisme au travail.....	92
Figure 26 Traitement de 1ère intention pris par les enfants .....	93
Figure 27 Traitement de 1ère intention pris par les adultes .....	95
Figure 28 Traitement de 2nde intention pris par les enfants .....	97
Figure 29 Traitement de 2nde intention pris par les adultes.....	99
Figure 30 Traitement de 3ème intention pris par les enfants .....	101

Figure 31 Stratégie thérapeutique utilisée par les enfants .....	102
Figure 32 Traitement de 3ème intention pris par les adultes.....	103
Figure 33 Stratégie thérapeutique utilisée par les adultes .....	104
Figure 34 Médicaments prescrits par le praticien hospitalier chez les enfants.....	106
Figure 35 Médicaments prescrits par le praticien hospitalier chez les adultes.....	107
Figure 36 Médicaments prescrits par le médecin traitant chez les enfants .....	108
Figure 37 Origine des prescriptions chez les enfants.....	109
Figure 38 Médicaments prescrits par le médecin traitant chez les adultes.....	111
Figure 39 Origine des prescriptions chez les adultes .....	112
Figure 40 Fréquence de prise des médicaments antalgiques chez les enfants.....	113
Figure 41 Fréquence de prise des médicaments antalgiques chez les adultes.....	114
Figure 42 Fréquence de prise de codéine chez les enfants .....	115
Figure 43 Fréquence de prise de codéine chez les adultes .....	116

## Liste des annexes

Annexe 1 Carte drépanocytose .....	136
Annexe 2 Questionnaire réalisé (Sphinx développement) .....	140

## Liste des abréviations

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Santé et du Médicament

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**BNP** : Brain Natriuretic Peptid

**COX** : Cyclooxygénase

**CVO** : Crise Vaso-Occlusive

**CYP** : Cytochrome P-450

**DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire

**DOM-TOM** : Départements d’Outre Mer – Territoires d’Outre Mer

**EVA** : Echelle Visuelle Analogique

**FDA** : Food and Drug Administration

**GMPC** : Guanosine MonoPhosphate cyclique

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HLA** : Human Leukocyte Antigen

**IASP** : Association Internationale pour l’Etude de la Douleur

**ICAM-4** : Intercellular Adhesion Molecule-4

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**INSEE** : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

**Lu/BCAM**: Lutheran blood group and Basal Cell Adhesion Molecule

**NIH**: National Institute of Health

**NO**: monoxyde d’azote

**O<sub>2</sub>** : molécule d’oxygène

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie

**PCA** : Patient Control Analgesia

**PNDS** : Protocole National de Diagnostic et de Soins

**PRAC** : Comité pour l’Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance

**RCP** : Résumé Caractéristiques Produit

**STA** : Syndrome Thoracique Aigu

**VCAM-1**: Vascular Cell Adhesion Molecule-1

**VLA-4**: Very Late Antigen-4

## 1 Introduction

En Afrique, différents noms sont donnés à cette maladie qu'est la drépanocytose. On la nomme « les enfants sorciers », « les hématies », « S/S », « la maladie qui broie les os », « la maladie qui fait gonfler les pieds et les mains » ou encore « Koloci » avec « Kolo » qui signifie os et « ci » douleur intense (Laine et coll., 2012).

Cette maladie héréditaire également appelée anémie falciforme ou « les globules » est caractérisée par une mutation de l'hémoglobine normale (hémoglobine A) en hémoglobine S. Cette dernière, en conditions d'hypoxie, se polymérise et prend une forme de faucille, perdant ses capacités de déformation. Ceci est à l'origine de phénomènes vaso-occlusifs, notamment au niveau des vaisseaux sanguins de petits calibres. C'est ce qui caractérise le syndrome drépanocytaire : des douleurs intenses dues aux accidents ischémiques se produisant au niveau des os, des poumons, des corps caverneux, des artères cérébrales... Ces micro-infarctus locaux peuvent également être responsables au long cours de complications ostéo-articulaires (ostéopénie voire ostéonécrose), rénales, hépatiques, ORL, ou oculaires.

Une autre caractéristique de la maladie est l'hyperhémolyse chronique qui est responsable de l'anémie souvent retrouvée chez le patient drépanocytaire mais également, sur le long terme, d'atteintes pulmonaires et de retards de croissance.

La drépanocytose est la première maladie génétique en France. Elle se positionne ainsi devant la mucoviscidose qui est pourtant plus connue du public.

En 2004, on estime que 6 000 à 7 000 personnes sont atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur en France (France métropolitaine et départements d'outre-mer et territoires d'outre-mer (DOM-TOM)), (Bardakdjian et Wajcman, 2004).

En 1994, d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 2,3% de la population soit 120 millions de personnes étaient porteuses d'une mutation drépanocytaire et 2,9% soit 150 millions d'une mutation thalassémique. La fréquence élevée de ces deux mutations était expliquée par la protection qu'elles apportent vis-à-vis du paludisme à l'état hétérozygote.

## **2 La drépanocytose**

### **2.1 Epidémiologie**

Le dépistage néo-natal de la drépanocytose est étendu à toute la France depuis 2000. Ce dépistage est réalisé systématiquement chez les parents « à risque » c'est-à-dire originaires d'Afrique Subsaharienne, des Antilles, d'Afrique du Nord ou du Bassin méditerranéen (Haute Autorité de Santé (HAS), 2010). Il s'effectue chez le nouveau-né âgé de 3 jours par prélèvement capillaire au talon. Cet échantillon est ensuite traité par isoélectrofocalisation (séparation des molécules selon leur point isoélectrique) et les enfants ainsi dépistés sont adressés au centre de référence le plus proche. Ce dépistage est confirmé un peu plus tard sur sang veineux de l'enfant et des deux parents. La confirmation du diagnostic est nécessaire car, à la naissance, les paramètres hématologiques de l'enfant sont normaux. Ceci est dû à la présence d'hémoglobine fœtale ou F (constituée de 2 chaînes  $\alpha$  et 2 chaînes  $\gamma$ ), principal élément hémoglobinique produit par le fœtus, à plus forte affinité pour l'oxygène que l'hémoglobine adulte, et qui a pour rôle de transporter l'oxygène de la mère vers le fœtus. La production d'hémoglobine F cesse à la naissance. C'est suite à la décroissance de cette hémoglobine vers l'âge de deux ou trois mois qu'apparaissent l'hémoglobine S, l'anémie et que la confirmation du diagnostic devient possible.

En 2010, 292 041 tests ont été effectués en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer (Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2012). Au final, 409 enfants atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur ont été diagnostiqués avec une incidence de 1 naissance sur 2 364 en France métropolitaine.

### **2.2 Histoire**

Au début du 20<sup>ème</sup> siècle, Herrick (1910) a décrit des hématies en forme de faucille chez un patient de couleur de vingt ans très anémié.

Plus tard, Pauling et coll. en 1949, ont montré la différence de migration électrophorétique entre l'hémoglobine S et l'hémoglobine A. L'hémoglobine S a été appelée ainsi à cause de la forme qu'elle donne aux hématies (S comme « Sickle » en anglais qui signifie faucille).

## 2.3 L'hémoglobine

### 2.3.1 Structure

#### 2.3.1.1 Structure primaire des chaînes d'hémoglobine

L'hémoglobine est un tétramère de 67 000 Daltons. Elle est constituée de 2 chaînes  $\alpha$  (composées de 141 acides aminés) et 2 chaînes  $\beta$  (146 acides aminés) de structures polypeptidiques (figure 1). Ces dimères sont associés de telle sorte que la sous-unité  $\alpha_1$  est associée à la sous-unité  $\beta_2$  et l' $\alpha_2$  à la  $\beta_1$ .

#### 2.3.1.2 Structure spatiale

##### 2.3.1.2.1 Structure secondaire

Les différents segments des chaînes polypeptidiques adoptent dans l'espace des configurations stables. Les plus retrouvées sont l'hélice  $\alpha$  et les feuillets  $\beta$ .

L'hélice  $\alpha$  est une spirale régulière constituée de 3,6 résidus par tour et possédant un pas de vis de 0,54nm. Cette hélice est stabilisée par de nombreuses liaisons hydrogènes (formées notamment entre les groupements CO et NH des liaisons peptidiques).

##### 2.3.1.2.2 Structure tertiaire

Chaque chaîne de globine est repliée en 8 hélices (nommées de A à H, en partant de l'extrémité N-terminale) constituant une structure globulaire compacte. Cette structure est constituée à sa périphérie de résidus hydrophiles tapissant les chaînes latérales et en son centre de résidus hydrophobes constituant une poche qui accueille la molécule d'hème. L'histidine proximale est toujours en F8.

##### 2.3.1.2.3 Structure quaternaire

Quatre sous unités s'associent pour former la molécule d'hémoglobine. A l'intérieur de ces quatre sous-unités, se trouve une poche qui sert à fixer l'un des métabolites de la glycolyse : le 2,3 diphosphoglycérate.

#### 2.3.1.3 La molécule d'hème

Une molécule d'hème est liée à chacune des sous unités. Elle est constituée d'une structure protoporphyrine contenant en son centre un atome de Fer (figure 1).

La protoporphyrine est caractérisée par quatre cycles pyrroliques liés par l'intermédiaire de ponts méthylénés  $-\text{CH}=\text{CH}-$  et substitués par des groupes méthyle, propionate et vinyle.

Le Fer est toujours à l'état réduit  $Fe^{2+}$ . Lorsque la molécule d'hémoglobine est oxygénée, le Fer présente six liaisons de coordination : quatre sont liées à la structure de l'hème, une lie l'hème à la globine (au niveau de l'histidine F8) et la sixième fixe l'oxygène. Par contre, si la molécule d'hémoglobine est dépourvue d'oxygène, le Fer présente seulement cinq liaisons de coordination et le volume de l'atome augmente.

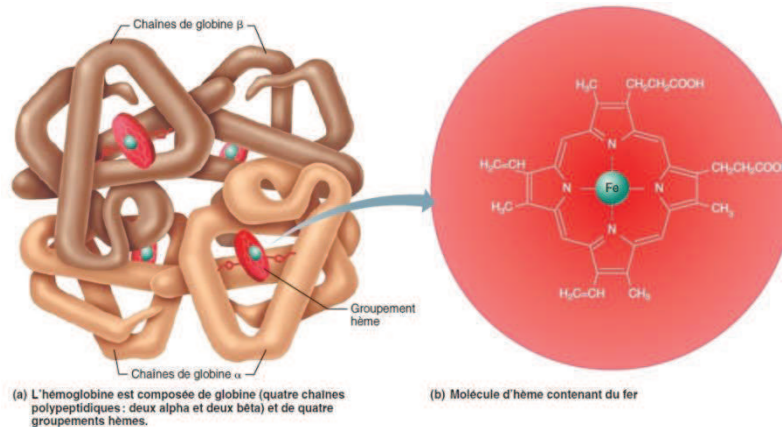


Figure 1 L'hémoglobine

Source : <http://svtcolin.blogspot.fr>

### 2.3.2 Fonction et effet coopératif

L'hémoglobine a pour rôle de transporter l'oxygène ( $O_2$ ). Dans le sang artériel, au niveau des poumons, la pression partielle en oxygène est élevée (de l'ordre de 100 millimètres de mercure (mmHg)) alors qu'au niveau du sang veineux, des tissus, elle est faible (de l'ordre de 40 mmHg). Pour de fortes pressions partielles en oxygène, l'hémoglobine va fixer la molécule d' $O_2$  qu'elle libérera au niveau des tissus où la pression partielle en oxygène est plus faible.

L'atome de Fer contenu dans le plan du noyau tétrapyrrole est légèrement surélevé en l'absence d'oxygène. Ainsi, lorsqu'il y a fixation d'une première molécule d'oxygène, l'atome de Fer va rentrer dans le plan défini par le noyau tétrapyrrole : ceci va déséquilibrer les hélices F et H des chaînes de globine ce qui va modifier les interactions entre les deux dimères  $\alpha$  et  $\beta$ . Ces deux derniers vont glisser l'un sur l'autre ce qui va exposer les trois autres molécules d'hème à la surface de la molécule d'hémoglobine. Par conséquent, après fixation de la première molécule d'oxygène, les trois autres molécules d'oxygène vont se fixer beaucoup plus facilement : c'est l'effet coopératif. C'est ce qui explique la courbe sigmoïde de la saturation de l'hémoglobine en fonction de la pression partielle en oxygène (figure 2).



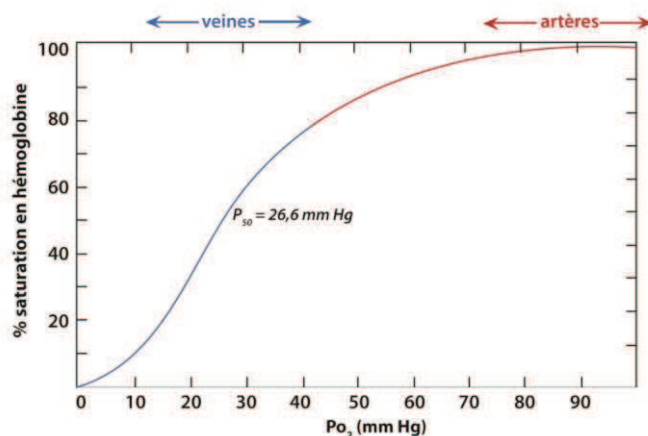


Figure 2 Association-dissociation de l'oxygène à l'hémoglobine selon la pression partielle en O<sub>2</sub>

Source : [http://campusport.univ-lille2.fr/physio/co/grain5\\_Sche.html](http://campusport.univ-lille2.fr/physio/co/grain5_Sche.html)

## 2.4 Génétique

La drépanocytose est une maladie causée par une mutation située sur le chromosome 11. Cette mutation est une substitution : une Adénine (GAG) est substituée par une Thymine (GTG) au niveau du 6<sup>ème</sup> codon du gène de la  $\beta$  globine. Ainsi un glutamate porté par l'hémoglobine A est substitué par une valine sur l'hémoglobine S. Cette mutation ponctuelle est à l'origine du polymorphisme d'un site de restriction nommé « restriction fragment length polymorphism » qui définit 5 haplotypes : 4 africains (Sénégal, Bénin, Bantou, Cameroun) et 1 arabo-indien.

Cette mutation implique une nouvelle propriété de l'hémoglobine S : la polymérisation. En effet, le nouvel acide aminé hydrophobe (valine en position 6) remplace un acide aminé hydrophile. Ce nouveau site hydrophobe, au sein de molécules de globine entourées d'un film aqueux, devient alors un point d'ancrage entre deux molécules d'hémoglobine voisines (entre la leucine en position 88 ou la phénylalanine en position 85 d'une chaîne  $\alpha$  et la valine 6 d'une chaîne  $\beta$ ). Cette polymérisation survient en milieu concentré, ce qui est le cas du globule rouge. Par contre, quand la molécule d'hémoglobine S est oxygénée, il y a dissociation des polymères.

Les patients présentant un syndrome drépanocytaire majeur sont homozygotes S/S ou hétérozygotes. Dans ce cas, ils sont porteurs d'une autre mutation de l'hémoglobine sur le deuxième allèle.

Les autres mutations rencontrées sont :

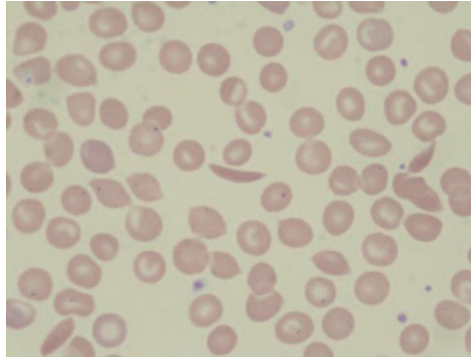
- L'hémoglobine C : c'est une mutation au niveau du 6<sup>ème</sup> codon du gène de la  $\beta$  globine où GAG devient AAG. Il y a ainsi substitution d'une glutamine par une lysine. La répartition de cette hémoglobine C est semblable à celle de l'hémoglobine S. Ces patients ayant un syndrome drépanocytaire majeur de type S/C ont une anémie moindre, une splénomégalie persistante au-delà de la petite enfance et des complications oculaires et osseuses plus fréquentes.
- Bêta-thalassémies : il s'agit d'une mutation (souvent ponctuelle) au niveau du gène de la  $\beta$  globine. L'ARN messager codant pour la synthèse d'hémoglobine A au niveau des réticulocytes est soit présent en quantité insuffisante (thalassémie  $\beta^+$ ) soit non fonctionnel et toute synthèse de  $\beta$  globine est impossible (thalassémie  $\beta^0$ ). Les personnes atteintes des mutations S/ $\beta^0$ , ont une symptomatologie proche des patients ayant un syndrome drépanocytaire majeur de type S/S (homozygotes) alors que les personnes S/ $\beta^+$  ont une symptomatologie dépendante des taux d'hémoglobine A et/ou F (ne polymérisant pas avec l'hémoglobine S).

Il existe des associations de l'hémoglobine S avec d'autres mutations de l'hémoglobine, un peu plus exceptionnelles telles que l'hémoglobine OArab ou l'hémoglobine DPunjab.

## 2.5 Physiopathologie

### 2.5.1 Polymérisation de l'hémoglobine

L'hémoglobine S, sous forme désoxygénée, se polymérise, déforme le globule rouge et lui donne ainsi une forme de faucille (figure 3). C'est sous cette forme que le globule rouge va perdre ses capacités de distorsion et d'élasticité dans le sang circulant (et notamment au niveau de la microcirculation) ce qui va entraîner un événement vaso-occlusif, caractéristique de la drépanocytose. Cette falciformation n'est pas immédiate : il existe un temps de latence (allant de la milliseconde à plusieurs minutes) qui correspond à l'agrégation des tétramères d'hémoglobine (Lionnet et coll., 2009). Une fois cet agrégat constitué et présent en quantité suffisante, il y a une croissance auto-catalytique, rapide, du polymère. Selon la concentration en désoxy-hémoglobine, le temps de latence est plus ou moins long. Ainsi, la présence de facteurs augmentant sa concentration ou stabilisant cette forme (acidose, hypoxie, fièvre, déshydratation) expose à des accidents de type vaso-occlusif.

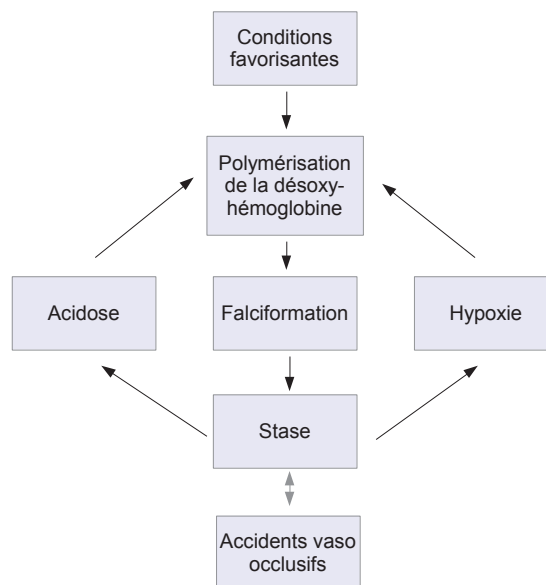


**Figure 3 Globule rouge drépanocytaire**

*Source : Institut de Biologie Clinique – Hématologie CHU de Rouen*

Une autre composante influençant la falciformation est la concentration en hémoglobine. En effet, les  $\alpha$ -thalassémies (parfois associées à la drépanocytose) diminuent les concentrations intra-érythrocytaires d'hémoglobine et réduisent la polymérisation. Le taux d'hémoglobine F est également à considérer car celle-ci ne polymérise pas avec l'hémoglobine S.

La falciformation est réversible. Cependant la vaso-occlusion engendre un cercle vicieux (figure 4) en favorisant à son tour la polymérisation de l'hémoglobine (Wajcman et coll., 1992).



**Figure 4 Le cercle vicieux drépanocytaire**

*Source : Wajcman et coll., 1992*

### **2.5.2 Altération du globule rouge drépanocytaire**

Au sein du globule rouge drépanocytaire, des phénomènes d'oxydation de l'hémoglobine conduisent à la formation de méthémoglobine et d'hémichromes qui vont se fixer au niveau membranaire et favoriser les mécanismes d'hyperhémolyse.

La déshydratation intracellulaire observée aussi bien au stade réticulocyte qu'au stade globule rouge dans la drépanocytose est due à l'augmentation de la perte en potassium. Cette perte en potassium est consécutive à :

- Une activation excessive du co-transport K-Cl  $Mg^{2+}$  dépendant : ce transport est activé lorsque la concentration en magnésium intra-érythrocytaire diminue ce qui est le cas dans le globule rouge drépanocytaire qui a une perméabilité membranaire accrue au magnésium. Ainsi, en administrant du magnésium, on pourrait prévenir la perte en potassium et la déshydratation (De Franceschi et coll., 1997).
- Le canal Gardos : l'altération de la perméabilité membranaire dans la drépanocytose permet une entrée de calcium activant le canal Gardos, canal potassique. Ceci conduit à une perte de potassium et d'eau.

Pour le moment, nous n'avons pas retrouvé de base génétique à ces phénomènes.

### **2.5.3 Phénomène d'adhérence**

L'adhérence des globules rouges à l'endothélium vasculaire joue un rôle dans la physiopathologie des syndromes drépanocytaires majeurs. En effet, les réticulocytes immatures vont adhérer à l'endothélium. Ces derniers sont présents en plus grand nombre (par rapport au sujet sain) car l'érythropoïèse est stimulée par l'hémolyse chronique des globules rouges drépanocytaires.

Ce sont des molécules d'adhérence, plus nombreuses dans la drépanocytose, qui sont responsables de ce phénomène (figure 5).

A l'échelle moléculaire, les protéines permettant l'adhérence des réticulocytes à l'endothélium vasculaire sont principalement CD 36 et Very Late Antigen-4 (VLA-4). VLA-4 se lie de façon directe à Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) des cellules endothéliales. Cependant, pour que cette liaison soit possible, il faut que la cellule endothéliale soit au préalable activée par des cytokines qui vont favoriser la production et l'adressage des molécules d'adhérence à la surface de la cellule endothéliale (comme l'interféron gamma). La protéine réticulocytaire CD 36 se lie à une protéine CD 36

endothéliale par l'intermédiaire d'un pont effectué via la thrombospondine (Cartron et Elion, 2008). Cette thrombospondine plasmatique est sécrétée par de nombreuses cellules et notamment lors d'une activation plaquettaire (Giot et coll., 2003). Elle joue un rôle important dans les mécanismes d'adhésion. Son taux plasmatique est augmenté chez les drépanocytaires au cours d'une crise vaso-occlusive.

Plus récemment, d'autres interactions ont montré leur action possible dans les phénomènes d'adhérence se développant au cours de la drépanocytose. Il s'agit de l'interaction Lutheran blood group et Basal Cell Adhesion Molecule (Lu/BCAM), récepteur à la laminine (sous endothéliale), qui est surexprimé dans les globules rouges drépanocytaires ou de l'interaction entre les multimères du facteur de von Willebrand et des récepteurs localisés à la surface du globule rouge et de l'endothélium. De plus, l'intercellular adhesion molecule-4 (ICAM-4) adhérant à l'intégrine  $\alpha V\beta 3$  (sous endothéliale) est davantage exprimée dans la drépanocytose.

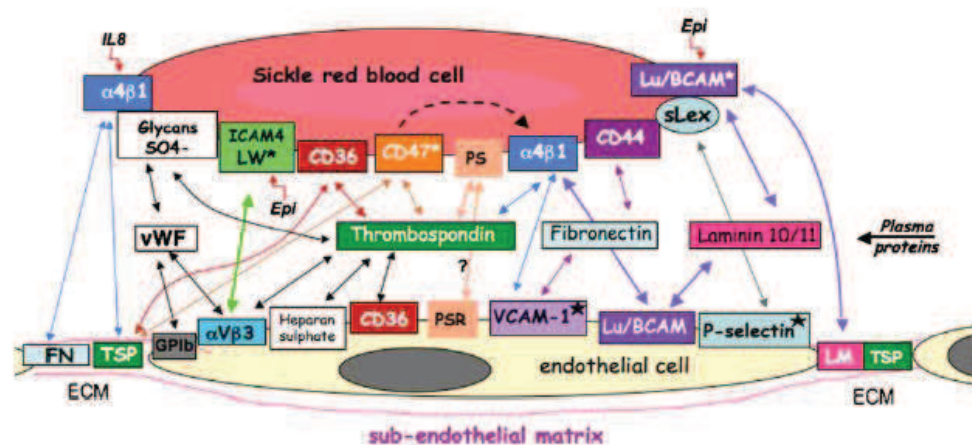


Figure 5 Les interactions pro-adhérentes dans la drépanocytose

Source : Cartron, 2008

La liste des mécanismes d'adhérence présentée ici n'est pas exhaustive : il s'agit seulement des mécanismes les mieux documentés.

#### 2.5.4 Activation de la coagulation

La membrane érythrocytaire est formée par une bicouche lipidique constituée de phospholipides, sphingomyélines et protéines. C'est une structure asymétrique : elle est composée de choline, sphingomyéline et phosphatidylcholine au niveau de la couche externe

et de phosphatidylsérine (qui tapisse l'intérieur de la membrane érythrocytaire) et phosphatidyléthanolamine au niveau de la couche interne ou cytoplasmique.

Dans la drépanocytose, l'altération des liaisons phospholipides-protéines permet un déplacement plus aisé des phospholipides d'une couche à l'autre. Ainsi, les phosphatidylsérines normalement exclusivement situées sur le feuillet interne se retrouvent sur le feuillet externe et activent la coagulation. En effet, tout comme dans les plaquettes, les phosphatidylsérines seraient capables d'activer la prothrombine en thrombine en présence de facteurs de la coagulation activés et purifiés (Wajcman et coll., 1992).

### **2.5.5 Phénomène de vasoconstriction**

L'arginase, issue de l'hémolyse du globule rouge va dégrader l'arginine qui est un précurseur du monoxyde d'azote (NO). Au cours de l'hémolyse importante des globules rouges, sera aussi libérée de l'hémoglobine qui piège le NO. Ainsi on va retrouver un déficit en NO, à propriétés vasodilatatrices, chez les patients drépanocytaires. Ce déficit participe à la physiopathologie de la maladie en favorisant les crises vaso-occlusives et l'hypoxie tissulaire.

Ces phénomènes pourraient être en partie corrigés par l'inhalation de NO ou l'utilisation de molécules « NO-mimétiques » comme le nitroprussiate de sodium (Nitriate®, vasodilatateur), la molsidomine (Corvasal®, antiangoreux) ou son métabolite actif : la linsidomine, ou encore la trinitrine (anti-angoreux). Cet effet NO-mimétique peut également être obtenu en stimulant directement la guanylate cyclase, comme le fait le NO ou en inhibant les phosphodiésterases responsables de l'inactivation de la Guanosine MonoPhosphate cyclique formée (GMPc). Les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 (Sildénafil, Viagra® ; Vardenafil, Levitra® ou Tadalafil, Cialis®) exercent cet effet mais cette enzyme est principalement présente au niveau des corps caverneux ce qui explique l'utilisation de ces molécules dans la dysfonction érectile.

Un peptide vasoconstricteur, retrouvé à concentration élevée chez les patients drépanocytaires, participe également à ce phénomène : l'endothéline-1. Il existe des récepteurs à l'endothéline au niveau des leucocytes et des cellules endothéliales. L'inhibition de ces récepteurs diminuerait la déshydratation, l'hypoxie et la détérioration des organes chez la souris (Rivera, 2007). Un antagoniste de l'endothéline est d'ores et déjà commercialisé en France : le Bosentan (Tracleer®), réservé à l'usage hospitalier dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Son utilisation dans la drépanocytose a montré que cette molécule était bien

tolérée mais les données récoltées étaient insuffisantes pour montrer son efficacité (Barst et coll., 2010).

## **2.6 Les complications de la drépanocytose**

Les complications de la drépanocytose sont variables selon les individus mais également selon la période de vie (chez un même individu). En effet, on observe que les crises douloureuses ont tendance à diminuer après l'adolescence.

Cette hétérogénéité dépend de facteurs génétiques et/ou environnementaux qui ne sont pas encore connus. Ainsi, il existe des différences interindividuelles quant aux manifestations de la maladie.

Nous allons ici exposer les complications aiguës et chroniques de la drépanocytose selon la classification réalisée par l'HAS en janvier 2010, dans son plan national de soins, « syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte ».

### **2.6.1 Les complications aiguës**

#### **2.6.1.1 La crise vaso-occlusive**

La crise vaso-occlusive ou CVO est la cause la plus fréquente d'hospitalisation chez les patients drépanocytaires. Elle correspond à une vaso-occlusion, survenant au niveau de la microcirculation et notamment des os (rachis, bassin, os longs, sternum, côtes). Ces crises présentes dès l'enfance comme à l'âge adulte, sont plus fréquentes à l'adolescence.

La prise en charge associe un traitement antalgique, une oxygénothérapie, une hyperhydratation (2 à 2,5L/m<sup>2</sup>/24h selon l'HAS) et un traitement anti-infectieux en cas de fièvre. La transfusion sanguine est envisagée si les douleurs sont persistantes et résistantes aux traitements précédents.

La crise vaso-occlusive est une véritable urgence car elle peut précéder (avant tout) un syndrome thoracique aigu. Ainsi, a été mise en place une carte d'urgence spécifique pour la drépanocytose par le ministère de la santé (élaborée par la direction générale de la santé et diffusée depuis 2005, téléchargeable à l'adresse suivante : <http://www.sante.gouv.fr/la-drepanocytose.html>) (annexe 1).

Cette complication a un véritable impact psychologique et social sur les malades. En effet, les crises douloureuses sont des causes d'absentéisme au travail ou à l'école et

lorsqu'elles sont trop fréquentes ou non contrôlées par les antalgiques, elles retentissent fortement sur le plan psychique.

Se pose également le problème de la toxicomanie. Des douleurs mal contrôlées peuvent conduire à un mésusage des médicaments analgésiques. Ce dernier peut alors être perçu par l'entourage comme une dépendance et être à l'origine de multiples conflits notamment avec l'équipe soignante (Elander et coll., 2004).

Si les crises sont trop fréquentes, la recherche de facteurs les déclenchant et/ou un traitement par hydroxyurée pourront être envisagés.

Chez l'enfant, des infarctus osseux surviennent dans les petits os du pied ou de la main : c'est la dactylite (Almeida et Roberts, 2005), ou syndrome main-pied, qui est caractérisée par une douleur, des œdèmes, un érythème et une augmentation de la température locale. La majorité des épisodes est résolue en deux semaines. Très rarement, il peut y avoir une fusion prématurée des os qui va entraîner la formation de petits doigts.

### **2.6.1.2 *Syndrome thoracique aigu***

Le syndrome thoracique aigu ou STA est la deuxième cause de complication, mais la première cause de mortalité chez l'adulte. Dans la majorité des cas, ce syndrome survient lors d'une hospitalisation pour une autre cause. En effet, dans une étude publiée par Vichinsky et coll. en 2000, 72% des patients chez qui on a diagnostiqué un syndrome thoracique aigu étaient hospitalisés pour crise vaso-occlusive.

Il doit être évoqué devant tout signe pulmonaire. On parle de syndrome thoracique aigu dès qu'il y a association d'un infiltrat pulmonaire à la radiographie du thorax et de signes respiratoires tels qu'une toux, une tachypnée. Des crachats jaunes d'or peuvent être observés de façon très rare mais sont pathognomoniques du STA. La physiopathologie de ce syndrome est encore mal connue : elle associerait des embolies graisseuses (venant de nécroses médullaires), une hypoventilation, une vaso-occlusion (au niveau de la microcirculation pulmonaire) et une infection (dans une étude réalisée par Gladwin et Vichinsky en 2008, sur 671 épisodes de STA chez 538 patients, 54% des patients étaient porteurs d'un agent infectieux identifié). Il peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

La prise en charge (HAS, 2010) conjugue une oxygénothérapie, une hyperhydratation, un traitement antalgique, un traitement anxiolytique (hydroxyzine, Atarax®), une antibiothérapie (à large spectre, efficace sur les germes intracellulaires et le pneumocoque),



une spirométrie incitative et une transfusion sanguine ou un échange transfusionnel (selon les indications de l'HAS). En ce qui concerne le traitement antalgique, il faudra être prudent vis-à-vis des morphiniques qui, utilisés à forte dose et de façon continue, peuvent engendrer une hypoventilation aggravant le STA. De même, pour le traitement de l'anxiété, on évitera les benzodiazépines favorisant une dépression respiratoire.

Si ce syndrome thoracique aigu récidive, l'hydroxyurée ou des programmes d'échanges transfusionnels pourront être instaurés.

### **2.6.1.3 Le priapisme**

Le priapisme est défini par le Dictionnaire illustré des termes de Médecine Garnier - Delamare comme « une érection violente, prolongée, souvent douloureuse, née sans appétit sexuel et n'aboutissant à aucune éjaculation ».

Chez l'adulte, la prévalence de cette complication était de 26,3% chez les patients homozygotes dans une étude togolaise réalisée sur 117 patients (Gbadoé et coll., 2001). De même dans une étude française réalisée à l'hôpital Tenon (Paris), sur une cohorte de 179 patients entre Janvier 2007 et Novembre 2010, la prévalence de priapisme était de 20% (Lionnet et coll., 2012). Ces chiffres diffèrent quelque peu de ceux utilisés par l'HAS qui décrit une prévalence de 42% (chiffre retrouvé dans une étude jamaïcaine réalisée par Emond et coll. en 1980). Nous pouvons expliquer cela par une meilleure prise en charge actuelle des patients drépanocytaires.

Chez l'enfant, cette complication est beaucoup plus rare : une prévalence de 3,6% (5,6% chez les patients homozygotes S/S et 1,1% chez les patients hétérozygotes S/C) est retrouvée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans dans une étude brésilienne (Furtado et coll., 2012). Une prévalence de 6% est citée dans le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de l'HAS (2010).

Le priapisme se présente sous deux formes :

- Une forme intermittente, spontanément résolutive et durant moins d'une heure. Le risque de cette forme est la récurrence pouvant conduire à un priapisme aigu ou des lésions ischémiques des corps caverneux.
- Une forme aiguë, durant plus d'une heure, avec un risque d'impotence définitive.

En cas de récurrences, il faut rechercher les facteurs favorisants.

Le priapisme est une complication fréquente de la drépanocytose. Il s'agit d'une occlusion vasculaire se produisant au niveau des corps caverneux. Ceci provoque a fortiori une ischémie, une anoxie à l'origine de la douleur, pouvant aboutir à une sclérose des corps caverneux voire à une impuissance définitive.

La prise en charge médicamenteuse du priapisme se fait par étiléfrine, agoniste des récepteurs  $\alpha 1$  adrénergiques. Elle est utilisée par voie orale (épisode < 1h), ou intracaverneuse (épisode > 1h). Si l'épisode est supérieur à trois heures ou que les méthodes précédentes échouent, un drainage sans lavage est effectué sous anesthésie locale, jusqu'à écoulement de sang rouge, puis de l'étiléfrine est injectée. En cas d'échec, une transfusion ou un échange transfusionnel pourront être proposés. La chirurgie, traitement de dernier recours, est à discuter en cas d'inefficacité des traitements précédents.

Le traitement par étiléfrine (recommandé par l'HAS) n'a pas d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans cette indication.

#### **2.6.1.4 Anémie**

Les taux d'hémoglobine chez un patient drépanocytaire sont compris entre 7 et 9 g/dL (les normales sont de 13 à 17 g/dL chez l'homme et de 12 à 16g/dL chez la femme). La durée de vie moyenne des globules rouges passe de 120 jours (individu sain) à 17 jours. Ces taux sont stables dès l'âge de 5 ans. L'aggravation de l'anémie est définie par une baisse du taux d'hémoglobine de 2g/dL.

Les causes de cette anémie aiguë sont nombreuses. Elle peut être due à une hyperhémolyse (notamment observée dans les crises vaso-occlusives), un syndrome hémorragique, une séquestration splénique ou une carence en folates, en fer, un syndrome inflammatoire, une infection à Parvovirus B19, une insuffisance rénale, une nécrose médullaire (rare) etc.

L'hypermétabolisme qu'engendre cette anémie fait que les patients drépanocytaires sont dénutris par rapport à un individu sain de même âge et de même sexe (Hyacinth et coll., 2013). En effet, l'utilisation des nutriments chez le patient drépanocytaire est détournée pour stimuler l'érythropoïèse, augmenter le travail du cœur (afin de favoriser l'oxygénation des tissus) et propager l'inflammation chronique. Ainsi cette malnutrition serait responsable du retard pubertaire, du retard de croissance et de la susceptibilité aux infections retrouvée chez ces patients.

### **2.6.1.5 Les complications aiguës neurologiques : l'accident vasculaire cérébral**

L'AVC ou accident vasculaire cérébral est défini comme « une complication encéphalique aiguë d'une maladie vasculaire. Il peut s'agir d'un ramollissement cérébral ou bien d'une hémorragie cérébrale ou cérébro-méningée. » (Garnier – Delamare, 2012)

L'AVC est souvent grave, à risque de séquelles ou décès. Une étude américaine réalisée entre 1978 et 1988, sur une cohorte de 4 082 patients drépanocytaires montre que le risque d'AVC d'origine ischémique est plus élevé chez les patients âgés de moins de 20 ans et de plus de 30 ans. Par contre, le risque d'AVC d'origine hémorragique est plus important entre 20 et 29 ans (Ohene-Frempong et coll., 1998). Chez les patients de plus de 30 ans, le risque diminué d'AVC hémorragique peut être dû à la mise en place d'un traitement contre l'hypertension artérielle, bien connue comme facteur de risque.

Ainsi, nous pouvons dire que l'AVC chez les patients drépanocytaires est majoritairement de type ischémique mais il peut être hémorragique chez l'adulte. De plus, cette étude nous indique que l'incidence des AVC est supérieure chez les enfants drépanocytaires âgés de 1 à 9 ans. Cette complication aiguë survient surtout chez les drépanocytaires homozygotes S/S qui ont 11% de risque de développer un AVC avant l'âge de 20 ans (contre 2% des patients S/C).

Une autre étude réalisée en France évalue le risque cérébral (AVC, examen de Doppler anormal, sténose, AVC silencieux) à 49,9% à 14 ans (Bernaudin et coll., 2011).

Chez l'enfant, la réalisation d'un Doppler transcrânien annuel (dès l'âge de 12 à 18 mois d'après le PNDS de l'HAS, 2010) permet de dépister les patients à risque d'AVC. Les AVC touchent surtout les gros et moyens vaisseaux. Ainsi, une sténose des artères cérébrales chez les patients à risque sera détectée au Doppler par une augmentation du flux sanguin au sein de ces vaisseaux (vitesse supérieure à 2m/s).

Si cette vasculopathie cérébrale est diagnostiquée, le patient bénéficiera d'un programme d'échange transfusionnel au long cours afin de maintenir la concentration sanguine en hémoglobine S inférieure à 30% et le taux d'hémoglobine entre 9 et 11g/dL. Cette « intensification thérapeutique » (Bernaudin et coll., 2011), a montré ses preuves dès 1998 : le risque d'AVC à l'âge de 18 ans est passé de 11% à 1,9%.

En cas de suspicion d'AVC un échange transfusionnel doit être effectué dans les plus brefs délais.

Afin de prévenir les récurrences d'AVC, un programme d'échange transfusionnel ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques (donneur HLA (human leukocyte antigen) compatible issu de la fratrie) sont recommandés chez les patients à risque.

#### **2.6.1.6 Les complications infectieuses (Ballas et coll., 2010)**

Historiquement, les infections étaient l'une des principales causes de décès, majoritairement chez les enfants. Le nombre de décès par infection est estimé entre 20 et 50% au cours de ces vingt dernières années (Booth et coll., 2010).

Ce risque est lié à l'asplénisme fonctionnel. L'hypoxie et l'acidité qui entourent la rate sont des facteurs favorisant la formation de drépanocytes et donc l'occlusion vasculaire. Ces micro-infarctus vont, de façon répétée, rendre la rate non fonctionnelle (perte de la fonction de phagocytose et de son rôle immunitaire) et ceci dès l'enfance. C'est souvent le premier organe touché.

Les infections ostéo-articulaires (qui ont une prévalence de 12%) sont principalement causées par *Salmonella* et *Staphylococcus aureus* (Almeida et Roberts, 2005). En effet, la nécrose osseuse, que l'on retrouve dans la physiopathologie drépanocytaire constitue pour ces bactéries un véritable foyer infectieux. Les os sont, après la rate, le second organe touché (Da Silva Junior et coll., 2012). Ces ostéomyélites surviennent surtout au niveau de la hanche. En effet, une étude réalisée par Hernigou et coll. publiée en 2010 montrait que, sur une cohorte de 2000 patients, 3% ont développé une arthrite septique (56 des 59 patients étaient drépanocytaires homozygotes). Cette dernière était, dans 61% des cas, localisée au niveau de la hanche. Un des facteurs favorisants serait d'avoir déjà eu une ostéonécrose ou une ostéomyélite dans l'enfance.

L'infection à Parvovirus B19, quasi asymptomatique chez le sujet sain, entraîne une crise aplasique chez le sujet drépanocytaire. En effet ce virus inhibant temporairement l'érythropoïèse, va exacerber l'anémie préexistante chez ces patients, nécessitant parfois une transfusion sanguine.

Devant tout signe infectieux (fièvre), il faut donc débiter une antibiothérapie probabiliste car l'hypo- voire asplénisme augmente la sensibilité des patients aux infections et particulièrement celles à germes encapsulés.

## 2.6.2 Les complications chroniques

### 2.6.2.1 Les atteintes ostéo-articulaires (Da Silva Junior et coll., 2012)

La falciformation survient surtout dans les tissus et organes à faible débit sanguin comme les os.

Chez le patient drépanocytaire l'ostéonécrose est progressive et très souvent asymptomatique. Elle est bilatérale dans 50% des cas. Comme on l'a dit précédemment, elle peut avoir une forme symptomatique aiguë en cas d'ostéomyélite ou d'infection du liquide synovial. D'après le PNDS de l'HAS (2010) l'ostéonécrose aseptique survient chez 15 à 40% des adultes et touche principalement les épiphyses fémorales et humérales. Le degré d'ostéonécrose est déterminé par la classification de Ficat et Arlet (tableau 1) (Tsiaviry et coll). L'ostéonécrose est une complication grave, elle peut nécessiter une arthroplastie.

Tableau 1 Classification de Ficat et Arlet

Stage	Image
0	Normal magnetic resonance imaging (necrosis can be seen histologically)
I	Normal x-ray and CT; resonance shows necrosis and bone marrow
II	X-ray showing sclerosis and lytic lesions
III	X-ray showing flattening of the femoral head and a crescent sign
IV	X-ray showing collapse of the femoral head, articular space decrease, osteoarthritis

Source : d'après Naoum, Naoum 2004

L'ostéopénie (voire l'ostéoporose) est une autre complication ostéo-articulaire de la drépanocytose. En effet, une étude de Brinker et coll. (1998), réalisée chez des enfants et jeunes adultes drépanocytaires montrait que leur densité osseuse était diminuée de 6 à 21% selon les régions scannées (surtout au niveau du rachis lombaire chez les filles et du col fémoral ou plus particulièrement du triangle de Ward chez les garçons). Une autre étude plus récente réalisée par Sarrai et coll. (2007) montrait que sur 103 patients, 79,6% avaient une densité osseuse anormale. Sarrai et coll. montrent également que les patients ayant un faible indice de masse corporelle (IMC), un faible taux d'hémoglobine ou un taux de ferritine élevé sont prédisposés à l'ostéopénie.

L'arthrite septique reste rare chez le patient drépanocytaire. Cependant on peut retrouver des arthrites goutteuses liées à des micro-infarctus rénaux qui diminuent la sécrétion tubulaire d'acide urique. Cette arthrite goutteuse doit être évoquée devant toute douleur articulaire aiguë sans signe de déglobulisation.

#### **2.6.2.2 Les ulcères cutanés**

Ils sont localisés aux membres inférieurs (malléolaires), touchent surtout les hommes et leur incidence augmente avec l'âge. Dans une étude réalisée sur une cohorte de 400 patients du NIH (National Institute of Health), 71 patients soit 18% avaient un antécédent d'ulcère (Minniti et coll., 2010).

Ces ulcères peuvent être de 2 types : petits, cicatrisants facilement en quelques semaines ou « malins », de grande taille, très douloureux, ne cicatrisant pas, et à retentissements physico-psychologiques importants.

La physiopathologie de ces ulcères est complexe. Plusieurs éléments seraient en cause : l'obstruction des vaisseaux (par falciformation), l'insuffisance veineuse, les infections bactériennes, la vasoconstriction, la thrombose, l'anémie chronique, la diminution du taux de NO, etc.

Au-delà de la physiopathologie, ces ulcères seraient aussi imputables au traitement par hydroxyurée. En cas de survenue d'ulcères, il faut arrêter ou diminuer le traitement par Hydrea® et le reprendre à plus faible dose après cicatrisation complète.

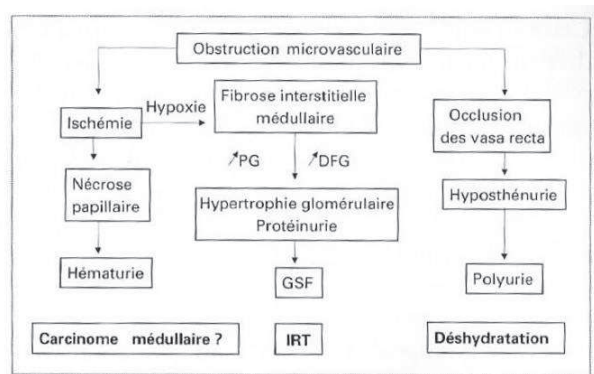
Le traitement suit les principes généraux tels que le nettoyage, la détersion, les pansements, la surélévation des jambes, le repos et la contention. On pourra en plus réaliser des transfusions sanguines pour faciliter la cicatrisation. Un autre traitement est la greffe de peau mais les récurrences sont fréquentes.

#### **2.6.2.3 Atteintes rénales**

La micro-albuminurie est une des manifestations précoces de la néphropathie drépanocytaire et est le plus souvent asymptomatique (Sharpe et Thein, 2011). Les autres signes associés sont une hyperfiltration, une hyposténurie (défaut de réabsorption de l'eau au niveau du tube contourné distal), une hématurie, une acidose tubulaire distale et une insuffisance rénale. L'hyposténurie ou défaut de concentration des urines est réversible chez l'enfant par l'administration de transfusions sanguines mais irréversible chez l'adulte.

La conjugaison de l'hypoxie, de l'acidose et de l'hyperosmolarité rénale entraîne la falciformation des globules rouges. Ceci est à l'origine d'une ischémie et de micro-infarctus locaux qui vont entraîner une pathologie microvasculaire chronique, diminuant le flux sanguin au niveau de la médullaire rénale et étant responsable de la néphropathie.

De façon précoce (chez l'enfant), cette hypoxie stimule la synthèse des prostaglandines au niveau local, créant ainsi une vasodilatation qui va augmenter le flux sanguin rénal et ainsi le débit de filtration glomérulaire (DFG, c'est le volume de liquide filtré par le rein par unité de temps. Il est calculé à partir d'une valeur sanguine mesurée : la créatinine). Ces modifications hémodynamiques seront à l'origine d'un syndrome néphrotique voire d'une insuffisance rénale chronique par hyperfiltration (figure 6). Ce phénomène d'hyperfiltration commence à disparaître vers l'âge de 30 ans, lorsque la néphropathie progresse.



PG : pression glomérulaire  
 DFG : débit de filtration glomérulaire  
 GSF : glomérulosclérose segmentaire et focale  
 IRT : insuffisance rénale terminale

Figure 6 Algorithme étiologique des lésions rénales dans la drépanocytose

Source : Girot et coll., 2003

Cette atteinte rénale est fréquente et augmente avec l'âge. En effet, Guasch et coll. (2006) nous montre qu'à l'âge de 40 ans, la prévalence des patients ayant une macro-albuminurie est de 40% avec 5 à 18% des patients qui sont déjà insuffisants rénaux (Saborio et Scheinman, 1999).

A cause du caractère asymptomatique de l'atteinte rénale, une protéinurie et une bandelette urinaire doivent être effectuées chaque année.

#### **2.6.2.4 Atteinte pulmonaire**

Elle associe des troubles ventilatoires restrictifs et/ou obstructifs.

L'une des principales complications pulmonaires chroniques de la drépanocytose est l'hypertension artérielle pulmonaire. Elle est retrouvée chez 36% des patients S/S et S/ $\beta^0$  d'une étude de De Castro et coll. réalisée en 2008 (cohorte de patients ayant subi une échographie et/ou qui avaient des symptômes cardiorespiratoires). Chez ces patients l'hypertension était associée à une anémie importante, un bas débit de filtration glomérulaire, des ulcères et une absence de traitement par hydroxyurée. Une protéinurie, corrélée au DFG, a été retrouvée chez 40% de ces patients S/S et S/ $\beta^0$ . Ainsi le fait d'avoir une protéinurie chez un patient drépanocytaire a une valeur prédictive positive de 60% en faveur d'une hypertension artérielle pulmonaire.

Comme nous l'avons dit précédemment, l'anémie hémolytique chronique retrouvée dans la drépanocytose est responsable d'une augmentation du taux d'arginase dans le plasma, enzyme qui dégrade le substrat pour la synthèse du NO. Dans une étude de 2005 (Morris et coll.), 228 patients drépanocytaires avaient une activité arginase augmentée par rapport à la population témoin également composée de personnes de couleur. Ces anomalies sont associées à une hypertension artérielle pulmonaire sévère et à une augmentation du risque de décès. Un autre indicateur du risque d'hypertension artérielle pulmonaire est le BNP (Brain Natriuretic Peptid). Libéré par les cardiomyocytes quand la pression est trop élevée, ses taux sont augmentés dans la drépanocytose et corrélés au degré de résistance vasculaire pulmonaire. Ainsi, 30% des patients drépanocytaires ont un taux de BNP augmenté.

#### **2.6.2.5 Atteintes hépato-biliaires**

En aigu, il s'agit surtout de lithiases biliaires dues à l'hémolyse chronique, d'atteintes hépatiques aiguës liées à une CVO (le foie serait impliqué dans 39% des CVO d'après une étude de Koskinas et coll. réalisée en 2007), d'infarctus hépatiques ou de crises hépatiques aiguës.

Les atteintes chroniques peuvent être dues à une hépatite ou à une hémochromatose post transfusionnelle. Cette dernière est la principale complication hépatique chronique et peut être prévenue en effectuant des échanges transfusionnels sur hémaphérèse.



### **2.6.2.6 Atteintes ORL**

Il s'agit de vertiges, d'une diminution progressive voire brutale de l'acuité auditive. La surdité dans la drépanocytose est observée à un taux plus élevé que dans la population saine. Dans un cas rapporté par Ondzotto et coll. (2002), la surdité est survenue de façon brutale, en quelques heures, par occlusion de l'artère auditive interne. Ceci a alors engendré une ischémie suivie d'une anoxie cochléaire à l'origine d'une surdité qui s'est résolue sous traitement par vasodilatateurs et corticoïdes (logiquement contre-indiqués car majorant la CVO).

Le niveau d'audition du patient drépanocytaire devrait être suivi régulièrement car si une surdité n'est diagnostiquée que de façon tardive, cela risque de créer des dommages irréversibles (Silva et coll., 2012).

### **2.6.2.7 Atteintes oculaires**

L'atteinte oculaire retrouvée dans la drépanocytose concerne principalement la rétine. C'est une occlusion vasculaire périphérique qui peut être responsable de décollements rétiniens, d'hémorragies intravitréennes ou de néovascularisations. Cette rétinopathie drépanocytaire est gradée selon la classification de Goldberg (tableau 2).

**Tableau 2 Classification rétinopathie drépanocytaire**

Stade 1	Occlusions artériolaires périphériques
Stade 2	Anastomoses artério-veinulaires périphériques
Stade 3	Néovascularisation prérétinienne périphérique
Stade 4	Hémorragie intra-vitréenne
Stade 5	Décollement de rétine

*Source : Goldberg, 1971*

Plusieurs études ont montré que cette rétinopathie était plus fréquente chez les patients hétérozygotes de type S/C que chez les patients homozygotes de type S/S (Downes et coll., 2005 ; Leveziel et coll., 2012). Leveziel (étude rétrospective sur 730 patients) montre que 54,6% des patients S/C avaient une rétinopathie drépanocytaire de grade 3 à 5 contre 18,1% des patients S/S. Ceci serait expliqué par le fait que chez les patients homozygotes, des phénomènes d'auto-occlusion des bourgeons néovasculaires empêcheraient l'évolution vers des formes plus avancées de rétinopathie. Ces études montrent l'intérêt de l'éducation du patient afin de lui faire comprendre la nécessité des bilans ophtalmologiques annuels.

Le laser Argon est utilisé pour traiter les zones ischémiques présentant des néovaisseaux. De plus, en cas d'urgence ophtalmique, ce traitement peut être associé à une transfusion sanguine.

En cas de problèmes importants, un traitement de fond pourra être proposé au malade tel qu'un programme d'échange transfusionnel ou un traitement par hydroxyurée.

### **3 Les traitements utilisés dans la drépanocytose**

#### **3.1 Traitements de fond de la pathologie**

Comme les complications de la drépanocytose, les traitements de fond de cette pathologie seront traités selon la chronologie du Protocole National de Diagnostic et de Soins (HAS, 2010).

##### **3.1.1 Programme transfusionnel ou échange**

Une transfusion correspond à une injection de sang ou de dérivés sanguins par voie intraveineuse alors qu'un échange transfusionnel (aussi appelé exsanguinotransfusion ou transfusion-saignée) correspond au remplacement du sang du malade.

Une transfusion ou un échange transfusionnel peuvent être réalisés chez un patient drépanocytaire pour deux raisons : corriger l'anémie et/ou diminuer le taux d'hémoglobine S. Les risques de ces transfusions répétées sont une allo-immunisation, une hémolyse post transfusionnelle retardée (Yazdanbakhsh et coll., 2012) ou une surcharge en Fer.

Dans la drépanocytose, les taux d'allo-immunisation publiés vont de 7 à 47% (Chou et coll., 2013). Ce risque est d'autant plus élevé chez nos patients européens que ce sont souvent des individus d'origine africaine ou antillaise recevant du sang de caucasiens. En effet, sur le groupe rhésus se trouvent cinq antigènes différents dont deux (les antigènes C et E) sont exprimés dans la population caucasienne mais pas dans la population africaine ou antillaise. Ainsi, cette différence accroît le risque d'allo-immunisation (anticorps du receveur dirigés contre des antigènes présents sur les globules rouges du donneur) et d'hémolyse des globules rouges qui sera objectivée par le non rendement de la transfusion.

Dans une étude publiée par Chou et coll. en 2013, parmi 182 patients transfusés, 15% des patients recevant des transfusions de façon épisodique et 58% des patients recevant des transfusions chroniques étaient allo-immunisés. Chez les patients transfusés chroniques, ceux allo-immunisés ont reçu un plus grand nombre de transfusions. Au cours de cette même étude, on a observé que le sexe masculin, l'âge et le fait d'être fréquemment transfusé étaient des facteurs de risque d'allo-immunisation. Il a également été mis en évidence, comme nous l'avons dit précédemment, que la majorité des anticorps retrouvés était dirigée contre des antigènes de type rhésus.

L'autre effet indésirable d'un programme transfusionnel est l'hémolyse post transfusionnelle. Elle survient 5 à 15 jours après la transfusion, chez 4 à 11% des patients drépanocytaires. Sa latence fait qu'elle passe souvent inaperçue : elle présente la même symptomatologie qu'une crise vaso-occlusive. Cette réaction n'est pas objectivée par les tests pré-transfusionnels. Malgré l'absence d'anticorps, l'hémolyse post transfusionnelle peut survenir selon un mécanisme encore inconnu.

### **3.1.2 Programme de saignée sans transfusions**

Un programme de saignée peut être mis en place chez les patients drépanocytaires et plus particulièrement chez ceux ayant un fort taux d'hémoglobine soit spontanément (ce qui est fréquent chez les patients S/C) soit secondairement à un traitement par érythropoïétine ou hydroxyurée, ou chez des patients ayant une surcharge martiale post-transfusionnelle. Le but de ces saignées régulières est de diminuer de 2 à 3g/dL le taux d'hémoglobine. Elles induisent alors une carence martiale qu'il ne faut pas traiter.

Comme le montre l'étude réalisée par Bouchaïr et coll. en 2000, les saignées permettent une diminution des douleurs et donc du nombre de journées d'hospitalisation chez les patients ayant un taux d'hémoglobine supérieur à 9,5g/dL. Ce phénomène est dû à plusieurs facteurs :

- la diminution du taux d'hémoglobine circulante permet une diminution de la viscosité sanguine
- la carence martiale induite par les saignées provoque une diminution de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ce qui diminue le risque de falciformation et de polymérisation de l'hémoglobine au niveau intracellulaire.

De plus nous pouvons noter que, d'après cette étude, la carence martiale induite n'aurait pas d'effets délétères chez les patients.

### **3.1.3 Hydroxyurée**

L'hydroxyurée ou hydroxycarbamide a été utilisée dès 1969 dans le cadre des syndromes myéloprolifératifs. Ainsi, la spécialité Hydrea® a été utilisée en dehors de son AMM dans la drépanocytose.

En 1995, une étude publiée dans le *New England Journal Of Medicine* par Charache et coll. a montré le bénéfice de l'hydroxyurée chez les patients drépanocytaires. En effet cet inhibiteur de la ribonucléotide réductase augmente les taux sanguins d'hémoglobine F et diminue la falciformation ce qui entraîne chez le patient une diminution de la fréquence

annuelle des crises. Dans cette étude, les personnes éligibles au traitement étaient celles ayant plus de trois crises vaso-occlusives annuelles. La fréquence annuelle des crises est alors passée de 4,5 crises par an pour les personnes sous placebo à 2,5 crises par an pour les personnes sous hydroxyurée (soit une diminution de 44% du taux annuel des crises douloureuses). Cette étude a également permis de montrer que l'hydroxyurée diminuait la fréquence annuelle des syndromes thoraciques aigus et des transfusions sanguines.

De même, une autre étude réalisée par Steinberg et coll. en 2003 a montré que la mortalité cumulée au bout de 9 ans (de 1992 à 2001) était de 28% si les taux d'hémoglobine F étaient inférieurs à 0,5g/dL contre 15% si les taux d'hémoglobine F étaient supérieurs à 0,5g/dL. D'où l'intérêt d'une molécule telle que l'hydroxyurée qui induit une augmentation de l'hémoglobine F.

L'utilisation hors AMM d'hydroxyurée a donc fait ses preuves dans les études réalisées depuis les années 1990. C'est sûrement ce qui a participé à l'obtention d'une AMM européenne en 2007 pour la spécialité Siklos®. Ce médicament à base d'hydroxyurée, dosé à 100 et 1000mg est présenté sous forme de comprimés quadrisécables. C'est le premier à avoir l'AMM comme traitement de la drépanocytose. Il est indiqué pour les patients ayant « des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes y compris celles du syndrome thoracique aigu » (HAS, 2007).

Cette molécule, comme traitement de la drépanocytose, doit être instaurée à 15 mg/kg et la posologie pourra être ensuite progressivement augmentée jusqu'à 30 voire 35 mg/kg (European Medicines Agency, 2010). Par contre il faudra veiller à la survenue d'effets indésirables comme une neutropénie, réticulopénie, macrocytose en faisant des bilans sanguins réguliers chez les patients traités.

### **3.1.4 Allogreffe de Moelle osseuse.**

Celle-ci est réalisée pendant l'enfance, à partir d'un donneur HLA identique issu de la fratrie. L'indication de cette allogreffe se pose uniquement dans certaines conditions et après réunion de concertation pluridisciplinaire : lorsqu'il y a une vasculopathie cérébrale même asymptomatique (identifiée au Doppler transcrânien ou à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)) ou lorsque le patient présente des crises vaso-occlusives ou des syndromes thoraciques persistants sous un traitement par hydroxyurée bien conduit.

Cette technique apporte 95% de chance de guérison (les échecs correspondent pour 3% à des risques de rejet de greffe et pour 2% à des réactions du greffon contre l'hôte). Cependant cela reste une méthode lourde avec un conditionnement myéloablatif avant greffe. On peut imaginer, à l'avenir, ouvrir les fichiers des greffes à la drépanocytose car le fait que le donneur HLA doive être issu de la fratrie rend la majorité des projets de greffe impossible.

## **3.2 Traitements antalgiques**

### **3.2.1 Rappels sur la douleur**

#### **3.2.1.1 Définition**

La douleur est définie par l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP) comme «une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage ».

La douleur est donc subjective, relative à « l'émotion » du patient.

#### **3.2.1.2 Classification mécanistique des douleurs**

La douleur peut être aiguë ou chronique. La douleur aiguë est d'apparition récente (suite à un traumatisme, une brûlure, une lésion viscérale) alors que la douleur chronique est définie comme persistante depuis 3 à 6 mois. Cette dernière peut être soit le reflet d'une pathologie évolutive non contrôlée (cancer) soit issue de séquelles de maladies (douleurs post zostériennes) ou encore signe d'une pathologie fonctionnelle bénigne (migraine).

Aussi, selon leurs mécanismes de genèse, on distingue différents types de douleur. Nous les traiterons selon l'ouvrage de Beaulieu, Pharmacologie de la douleur, paru en 2005.

##### **3.2.1.2.1 Douleurs nociceptives**

Ce sont des douleurs par excès de nociception qui peuvent être d'origine somatique ou viscérale. Un stimulus thermique, mécanique ou chimique active des nocicepteurs qui vont transporter le message douloureux au système nerveux central. En effet, la sommation de plusieurs stimuli locaux conduit à l'élaboration du signal nociceptif qui est transmis par les fibres afférentes de petit calibre C ou A $\delta$  qui font synapse dans la corne dorsale de la moelle épinière. Ce signal atteint le système nerveux central par la voie spinothalamique ou la voie spinoréticulothalamique (figure 7).

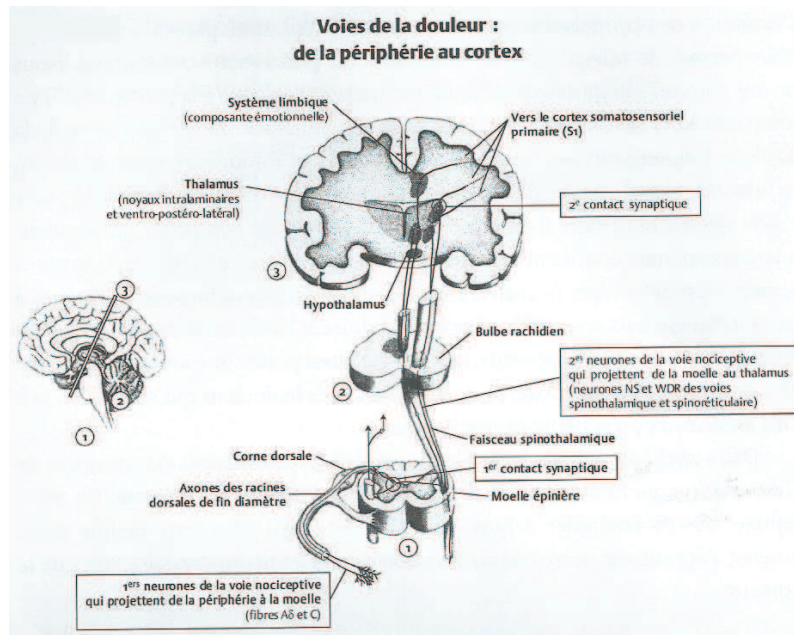


Figure 7 Principale voie de conduction de la douleur

Source : Beaulieu, 2005

Cette douleur est indispensable à la genèse des réflexes nociceptifs ou de retrait qui sont nécessaires à notre survie.

Les antalgiques agissent à différents niveaux pour bloquer l'élaboration de ce message nociceptif. En périphérie, lorsque les tissus sont lésés, une « soupe inflammatoire » constituée entre autres de bradykinine, prostaglandines, histamine, sérotonine et cytokines pro-inflammatoires va activer les nocicepteurs. A ce niveau, l'aspirine, les anti-inflammatoires et les corticoïdes vont agir en bloquant la synthèse des prostaglandines. Les opiacés vont également exercer leur action en stimulant des récepteurs opioïdes mu périphériques qui inhibent partiellement le canal TRPV1, récepteur à la capsaïcine. Ce canal stimule les fibres A $\delta$  et C de la douleur.

Au niveau de la corne postérieure de la moelle se situe le « gate control » (figure 8). C'est la théorie du portillon découverte par Melzack et Wall au cours des années soixante. Les fibres de gros calibres A $\beta$  (du toucher) inhibent la transmission nociceptive alors que les fibres A $\delta$  et C transmettent la douleur. A ce niveau la neurostimulation, en stimulant les fibres A $\beta$ , permet de réduire la douleur ressentie.

Après intégration du message nociceptif au niveau cérébral des structures vont moduler la douleur ressentie par l'intermédiaire de sérotonine ou noradrénaline qui stimulent un

interneurone à enképhalines (inhibiteur) présent au niveau du « gate control ». Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline vont exercer leur action à ce niveau. Les opiacés vont également agir en stimulant directement des récepteurs opioïdes mu du neurone de projection, qui transmet le message nociceptif aux centres supérieurs.

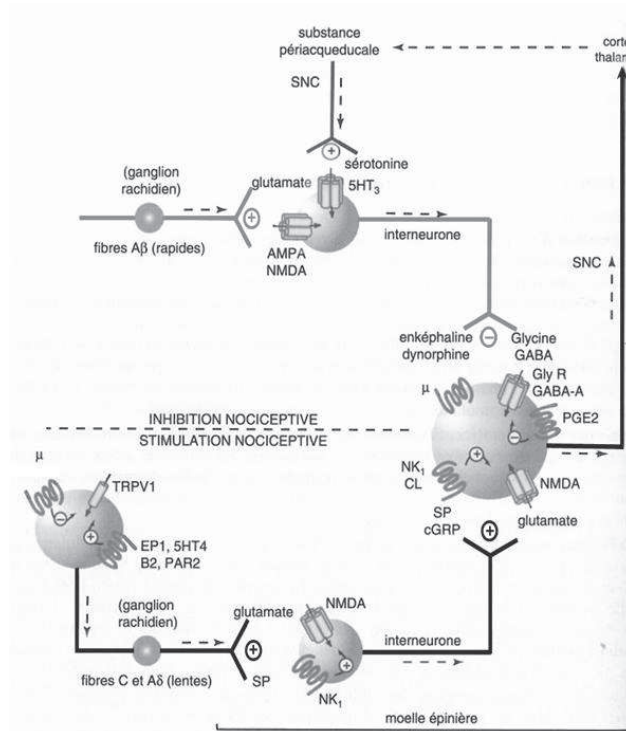


Figure 8 Le « gate control »

Source : Landry et Gies, 2009

Dans la drépanocytose, la douleur répétée pourrait affecter le système sensoriel nociceptif. En effet, dans des conditions expérimentales, Walco et coll. (1990) ont mis en évidence une diminution du seuil de la douleur lors de stimulations répétées. Ainsi, les individus drépanocytaires, à force de douleurs répétées, pourraient être de plus en plus sensibles à ces dernières.

Les traitements des douleurs nociceptives sont les analgésiques tels que le paracétamol ou les opiacés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou stéroïdiens et les bloqueurs des canaux sodiques (anesthésiques locaux).

### 3.2.1.2.2 Douleur inflammatoire

Cette douleur est associée à un processus de réparation tissulaire (suite à une lésion par exemple). L'hyperalgésie ressentie participe alors à la protection de la région lésée et à sa guérison. Ces douleurs peuvent être soit d'origine périphérique, suite à l'activation des



cellules participant à la réparation des cellules endommagées, soit d'origine centrale (inflammation neurogénique).

Au cours des événements vaso-occlusifs, cette douleur peut être ressentie par les patients drépanocytaires.

Les traitements de la douleur inflammatoire sont les AINS ou les inhibiteurs de la cyclooxygénase de type 2 (COX-2) également appelés coxibs.

### 3.2.1.2.3 Douleur neurogène

C'est une atteinte du système nerveux central. En effet, ces douleurs sont causées par une désafférentation ou un défaut d'inhibition des systèmes de contrôle. Ainsi le système nerveux central n'est plus capable d'assurer ni la sélection ni le codage du message. C'est pour cela que les patients ressentent des douleurs en dehors de toute agression évidente (allodynie).

On différencie deux sortes de douleurs neurogènes :

- La douleur neurogène simple ou neuropathique est due à une lésion du système nerveux périphérique ou central. Les opiacés, les antiarythmiques, les antidépresseurs, les anticonvulsivants et les antagonistes NMDA (tels que la mémantine) sont utilisés pour traiter ce type de douleur bien que certaines classes thérapeutiques (comme les antiarythmiques ou les antagonistes NMDA) n'aient pas l'AMM dans cette indication.
- La douleur neurogène fonctionnelle est due à une hyperactivation ou un défaut d'inhibition des voies de la douleur. On utilisera alors des molécules facilitant le contrôle inhibiteur diffus nociceptif pour traiter ces douleurs telles que les antidépresseurs, inhibiteurs de recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline ou des molécules reproduisant l'activité enképhalinergique telles que les opiacés.

Cette douleur neuropathique existe chez le patient drépanocytaire. En effet, la persistance et la fréquence des douleurs (insuffisamment soulagées) entraîneraient une altération du système nerveux central. Une des manifestations de ces douleurs neuropathiques est l'allodynie au froid retrouvée chez le patient drépanocytaire (Molokie et coll., 2011).

L'âge et le sexe féminin seraient les principaux facteurs de risque de survenue de douleurs neuropathiques chez le patient drépanocytaire. Dans une étude réalisée sur une

cohorte de 56 patients, ils étaient 37% à ressentir des douleurs neuropathiques mais seulement 5% recevaient un traitement adéquat (Brandow et coll., 2014).

**Tableau 3 Classification mécanistique des douleurs**

Types de douleur	Réponses	Mécanismes	Exemples de traitements pharmacologiques
Nociceptive somatique	Douleur superficielle ou profonde, réflexe nociceptif et réponse autonome	Stimulation mécanique, thermique ou chimique	Paracétamol Bloqueurs des canaux sodiques AINS Stéroïdes Opioides
Nociceptive viscérale	Constante ou crampiforme. Mal localisée et réponse autonome	Distension des viscères	AINS (plus rarement stéroïdiens) Coxibs Antagonistes 5HT3 et agoniste partiel 5HT4 Antispasmodiques
Inflammatoire	Douleur spontanée (lourde, diffuse), hypersensibilité, hyperalgésie, allodynie	Associée à des lésions tissulaires et de l'inflammation	AINS Stéroïdes Coxibs
Neurogène : simple, dysesthésique, névralgique	Douleur spontanée (choc électrique, coup de couteau), hyperalgésie, allodynie	Lésion du système nerveux périphérique ou central	Bloqueurs des canaux calciques GABAergiques Anti NMDA Anticonvulsivants Opioides Antidépresseurs tricycliques
Neurogène fonctionnelle	Douleur spontanée (diffuse, profonde), hyperalgésie, allodynie	Hyperactivation ou perte d'inhibition des voies nociceptives	Antidépresseurs (5HT, NA) Opioides

5HT3, 5HT4 : récepteurs à la sérotonine

5HT : sérotonine

GABA : Acide gamma amino butyrique

NA : Noradrénaline

NMDA : N-Methyl-D-Aspartate

*Source : Beaulieu, 2005*

D'autres types de douleurs existent. Il s'agit :

- Des douleurs psychogènes (à dimension affective, elles sont pathognomoniques d'une affection psychiatrique telle que la dépression)
- Des douleurs projetées (exprimées dans le territoire cutané situé en face de la lésion viscérale)
- Des douleurs référées (projection de 2 neurones convergents vers un même métamère médullaire, en référence à leur origine embryologique). La douleur

ressentie dans les douleurs référées est située dans un territoire différent mais de même niveau métamérique.

L'intensité de la douleur ressentie peut être évaluée grâce à des échelles de la douleur.

Chez les nourrissons, les jeunes enfants et les enfants ou adultes non communicants, ce sont des échelles d'hétéro-évaluation qui sont utilisées. Elles sont réalisées par une tierce personne qui va observer l'individu. Ces échelles peuvent se baser sur l'expression faciale, la mobilité des membres, les cris ou pleurs, mais également des paramètres cliniques tels que la fréquence cardiaque, la pression artérielle etc.

Les échelles d'auto-évaluation peuvent être utilisées chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans. Ce sont des échelles où les personnes indiquent, selon la méthode adaptée, l'intensité de la douleur ressentie et où le praticien interprète et propose un traitement antalgique adapté. Il s'agit par exemple de l'échelle visuelle analogique (EVA) (figure 9). C'est une réglette sur laquelle la personne peut positionner un curseur qui correspond à l'intensité de la douleur. L'une des extrémités de cette réglette correspond à « aucune douleur ressentie » alors que l'autre extrémité correspond à « la pire douleur jamais ressentie ».



Figure 9 Echelle visuelle analogique

Source : <http://www.gustaveroussy.fr>

A l'heure actuelle, la mise en place de l'éducation thérapeutique dans diverses pathologies chroniques implique que les patients adaptent eux-mêmes leur traitement antalgique, selon la douleur observée sur l'échelle d'auto-évaluation.

### **3.2.2 Les antalgiques**

Nous pouvons classer les antalgiques par paliers. Les différents paliers sont utilisés pour traiter des douleurs de différentes intensités (identifiées grâce à des échelles adaptées au patient qui les utilise).

D'après l'organisation mondiale de la santé, il existe trois paliers :

- Les antalgiques de palier 1, non opiacés : ils sont utilisés pour les douleurs d'intensité légère. Ce sont le paracétamol, l'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Les antalgiques de palier 2 : ils sont utilisés pour traiter les douleurs d'intensité légère à modérée. Ce sont le néfopam et les opiacés faibles tels que la codéine et le tramadol.
- Les antalgiques de palier 3, opiacés : ils sont utilisés pour traiter les douleurs d'intensité modérée à intense ou résistantes aux analgésiques de plus faible palier. Ce sont la morphine et d'autres molécules telles que l'oxycodone, le fentanyl, l'hydromorphone qui sont agonistes des récepteurs opioïdes de type mu.

Les antalgiques traités sont ceux de la douleur aiguë et cités dans l'étude réalisée. Ainsi, ne seront pas abordés les antiépileptiques, antidépresseurs ou autres traitements de fond principalement utilisés dans les douleurs neuropathiques.

#### **3.2.2.1 Antalgiques de palier 1**

##### **3.2.2.1.1 Paracétamol**

Le paracétamol, dérivé de l'acétanilide, a été synthétisé en 1878 par Harmon Northrop Morse et fut utilisé pour la première fois en 1887 par Joseph Von Mering. Comme ce dernier le croyait toxique, le paracétamol fut délaissé par la suite (au profit de la phénacétine) pour être redécouvert dans les années 1950 aux Etats Unis (Bertolini et coll., 2006 ; Toussaint et coll., 2010).

Ce médicament à visée antidouleur de niveau 1 (d'après le classement de l'OMS) possède des propriétés antalgiques et antipyrétiques. Il ne possède pas de propriétés anti-inflammatoires.

De multiples mécanismes d'action lui ont été attribués au fil des années. Aujourd'hui, il en ressort que le paracétamol ou acétaminophène aurait une action inhibitrice de la

cyclooxygénase ou COX-3 (une nouvelle iso-enzyme) au niveau du système nerveux central. De plus, le paracétamol activerait de façon indirecte les récepteurs cannabinoïdes de type CB1. Cette activité a notamment été montrée chez les rats (Ottani et coll., 2006 ; Rezende et coll., 2008) où l'effet analgésique du paracétamol était aboli par l'utilisation d'antagonistes des récepteurs cannabinoïdes de type CB1. Le paracétamol serait également à l'origine d'une libération accrue de sérotonine. En effet, dans une étude réalisée par Pickering et coll. en 2006, l'activité analgésique du paracétamol était inhibée par l'injection intraveineuse d'un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT<sub>3</sub> (le tropisétron ou le granisétron).

Le paracétamol peut être administré par voie orale ou rectale à domicile.

Les effets indésirables du paracétamol, en cas de surdosage thérapeutique ou d'intoxication accidentelle, sont des douleurs abdominales (dans les vingt quatre premières heures), des nausées, vomissements, une anorexie et une pâleur. Un surdosage au-delà de 10g chez l'adulte ou 150mg/kg chez l'enfant expose à un risque de cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une nécrose complète et irréversible se manifestant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique et une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma ou la mort.

Le paracétamol, étant essentiellement métabolisé par le foie, est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatocellulaire. En effet, ceci exposerait le patient aux effets indésirables précédemment décrits.

Par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 à 60 minutes. La demi-vie d'élimination est de 2h. Par voie rectale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 à 3 heures après administration. La demi-vie d'élimination est de 4 à 5 heures. Son absorption est donc moins rapide et plus faible par voie rectale (sa biodisponibilité serait diminuée de 10 à 20%) (Remy et coll., 2006).

Ainsi, de nouvelles recommandations sur l'utilisation du paracétamol par voie rectale ont été récemment publiées : une étude réalisée dans le cadre de la chirurgie orthopédique chez l'enfant utilisait le paracétamol à une posologie initiale de 40mg/kg suivi d'administrations à 20mg/kg toutes les 6h (Birmingham et coll., 1997). Ce schéma ré-étudié par Birmingham et coll. en 2001 permet de se situer aux concentrations sanguines efficaces pendant 60% du temps (sur 24h) sans atteindre les concentrations toxiques.

**Tableau 4 Doses usuelles et maximales du paracétamol**

Population	Voie d'administration	Dose usuelle par prise	Dose usuelle par 24H	Dose maximale par prise	Dose maximale pour 24h
Adulte	Orale	0,5 à 1g	2 à 3g	1g	4g
Enfant de 1 mois à 15 ans.	Orale et Rectale	15mg/kg	60mg/kg		80mg/kg

D'après le rapport de l'OMS 2012, chez le nouveau-né, il est conseillé de diminuer la posologie orale à 10mg/kg toutes les 6 à 8 heures.

### 3.2.2.1.2 Acide acétylsalicylique

L'acide salicylique (précurseur de l'acide acétylsalicylique), né du saule et de la reine des prés, est l'un des plus vieux médicaments utilisés. Sa forme actuelle a été fabriquée de façon inopinée par Gerhardt en 1853. Laisse ensuite de côté, c'est Félix Hoffmann qui la redécouvre à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle et qui l'utilise pour la première fois à des fins thérapeutiques. C'est également ce dernier qui lui donne cette dénomination : « A » comme Acétyl, « SPIR » comme acide SPIRIque ou acide de la spirée qui est le nom scientifique de la reine des prés et « IN » qui est une dénomination commune en chimie industrielle. La marque fut déposée par Bayer en 1899.

L'acide acétylsalicylique possède des propriétés antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et antiagrégants plaquettaires.

L'aspirine possède un double mécanisme d'action : elle inhibe de façon irréversible la cyclooxygénase de type 1 par acétylation (à faible dose) et la cyclooxygénase de type 2 (à forte dose). L'activité anti-inflammatoire de l'aspirine est également due à l'un de ses métabolites : l'acide salicylique (obtenu après désacétylation par les estérases digestives, tissulaires puis hépatiques), inhibiteur réversible des COX-1 et 2. Ce dernier inhiberait également la transcription du gène de la cyclooxygénase de type 2 (Paterson et Lawrence, 2001). Ces cyclooxygénases vont former, à partir de l'acide arachidonique, des prostaglandines qui sont impliquées dans l'inflammation, la douleur et l'hyperthermie.

Au cours d'un phénomène inflammatoire, les macrophages produisent des prostaglandines (et notamment la prostaglandine E2). Elles ne sont pas algogènes par elles-

mêmes mais diminuent le seuil de stimulation des nocicepteurs aux médiateurs de l'inflammation tout en induisant la libération de ces médiateurs.

La COX-1 constitutive est nécessaire à la synthèse des prostaglandines qui participent au fonctionnement physiologique comme celles permettant le maintien de la cytoprotection gastrique ou du flux sanguin rénal. Par contre, la COX-2 inductible est surtout exprimée lors d'une inflammation (stimulée par la synthèse des cytokines) (tableau 5). Ainsi l'action anti-inflammatoire, à forte dose, de l'aspirine serait liée à l'inhibition de la COX-2 alors que l'inhibition de la COX-1 serait responsable des effets indésirables de celle-ci, notamment gastro-intestinaux (Vergne et coll., 2000).

**Tableau 5 Caractéristiques des cyclooxygénases 1 et 2**

<i>Caractéristiques des COX</i>	<i>COX-1</i>	<i>COX-2</i>
Régulation	Constitutive	Inductible IL-1, TNF- $\alpha$ , PDGF, EGF, etc.
Localisation tissulaire	– plaquettes, cellules endothéliales – estomac, rein, prostate et la plupart des autres tissus	– prostate, poumons, cerveau – monocytes activés et fibroblastes – follicules avant l'ovulation – la plupart des tissus après stimulation par des hormones, des cytokines, des facteurs de croissance ou des esters de phorbol
Rôles	Fonctions physiologiques : « housekeeping gene » – gastroprotection – régulation du débit sanguin rénal – homéostasie vasculaire – motricité bronchique et utérine	Fonctions d'adaptation : – « inflammatory response gene » processus inflammatoires – « immediate early gene » mitogénèse croissance cellulaire

IL-1 : interleukine-1 ; TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor- $\alpha$  ; PDGF : platelet derived growth factor ; EGF : epidermal growth factor.

Source : Smith et De Witt, 1994

La COX-1 est également présente au niveau des plaquettes. Elle joue un rôle important dans l'agrégation plaquettaire. C'est ce qui explique l'utilisation de l'acide acétylsalicylique à faible dose (Kardégic®) comme antiagrégant plaquettaire dans la prévention secondaire des événements thromboemboliques.

En 1973, un article publié par De Furia et coll. étudie son utilisation possible dans la drépanocytose (en tant que traitement curatif). Cet article répond à une autre publication, réalisée par Klotz et Tam la même année qui montrait que, in vitro, l'hémoglobine acétylée par l'aspirine avait une affinité augmentée pour l'oxygène. De Furia, par contre, après incubation de sang issu de patients drépanocytaires avec l'aspirine, n'a identifié aucun changement concernant l'affinité des globules rouges pour l'oxygène ou le taux de falciformation en conditions d'hypoxie. Ainsi il a été conclu que l'utilisation de l'aspirine dans la drépanocytose, en dehors de son utilisation antalgique, n'est pas fondée. Ces propos ont été confirmés dix ans plus tard par Zago et coll. (1984) qui a réalisé une étude sur 29

patients traités pendant cinq mois par aspirine et pendant cinq mois sans aspirine. Durant ces deux périodes, la fréquence des épisodes douloureux, des épisodes infectieux, les concentrations d'hémoglobine et autres paramètres biologiques furent inchangés.

Par contre, l'efficacité antalgique de l'aspirine a été démontrée au cours des crises vaso-occlusives chez 11 enfants drépanocytaires à la dose de 15mg/kg/IV (sans dépasser la dose maximale de 2g par jour) (Koren, 1992).

L'aspirine à domicile est utilisée par voie orale.

Ses effets indésirables majeurs sont des douleurs abdominales, des ulcérations gastriques voire des perforations, un syndrome hémorragique, un asthme et des lésions rénales pouvant conduire à une insuffisance rénale. Chez l'enfant, il faudra être prudent quant à l'apparition d'un syndrome de Reye suite à la prise d'acide acétylsalicylique. Ce syndrome est une encéphalopathie de l'enfant accompagnée d'une atteinte hépatique qui survient lors d'infections virales.

Les signes de surdosage sont des céphalées, vertiges, un bourdonnement d'oreille et une baisse de l'acuité auditive. Chez l'enfant, le surdosage peut être mortel à partir de 100mg/kg (prise unique) avec des symptômes tels qu'une fièvre, une hypoglycémie, une hyperventilation, une cétose, une alcalose respiratoire, une acidose métabolique, une insuffisance respiratoire, un coma et un collapsus cardiovasculaire.

En règle générale, les effets indésirables de type gastro-intestinaux et son action antiagrégante plaquettaire ont mené à la « dé-prescription » de cet anti-inflammatoire. De plus, ces effets expliquent qu'il soit contre-indiqué en cas d'ulcère gastroduodéal ou de risque hémorragique. En raison de sa toxicité rénale, l'aspirine est également contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance cardiaque sévère. Métabolisée par le foie, elle est aussi contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique.

En ce qui concerne la pharmacocinétique, les concentrations plasmatiques maximales par voie orale sont atteintes en 15 à 40 minutes. Les demi-vies plasmatiques sont de 15 à 20 minutes pour l'acide acétylsalicylique et de 2 à 4 heures pour l'acide salicylique.



**Tableau 6 Doses usuelles et maximales de l'acide acétylsalicylique**

Population	Voie d'administration	Dose usuelle par prise	Dose usuelle par 24H	Dose maximale par prise	Dose maximale par 24h
Adulte	Orale	100mg à 1g	1 à 3g	2g	6g
Enfant de 1 mois à 15 ans.	Orale		25 à 50mg/kg en 6 prises		De 1 à 30 mois : 80mg/kg De 30 mois à 15 ans : 100mg/kg

### 3.2.2.1.3 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le traitement de la douleur dans le cadre des crises vaso-occlusives fait régulièrement appel à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Ils possèdent tous des propriétés antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et inhibitrices des fonctions plaquettaires.

Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont un mode d'action commun. Leurs effets sont complexes. Ces substances inhibent les cyclooxygénases de type 1 et 2, productrices de prostaglandines et de thromboxanes. Globalement, ces prostaglandines possèdent des propriétés vasodilatatrices, pro-inflammatoires et pyrogènes comme précisé précédemment.

L'action des AINS sur les COX (et surtout la COX-1) est également à l'origine de leurs nombreux effets indésirables, en particulier rénaux et digestifs, tout comme l'acide acétylsalicylique. En effet, les prostaglandines, au niveau digestif, inhibent la sécrétion gastrique et augmentent la sécrétion de mucus. Ce mécanisme est à l'origine des effets ulcérogènes des AINS avec un risque de perforations voire d'hémorragies digestives. De même, au niveau rénal les prostaglandines sont à l'origine d'une vasodilatation pré-glomérulaire et les AINS, en bloquant la synthèse de ces dernières entraîneront une augmentation de la créatinémie, une oligurie voire une insuffisance rénale aiguë. Ces signes sont évocateurs d'un surdosage et expliquent qu'ils soient contre-indiqués en cas d'hémorragies digestives, d'ulcères peptiques, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance cardiaque sévères et d'insuffisance hépatique.

Ces effets indésirables ont été régulièrement étudiés dans le cadre de la drépanocytose. En 2007, au CHU de Cocody (à Abidjan, Côte d'Ivoire), ont été étudiées les manifestations respiratoires dues aux AINS (syndrome de Widal) survenant chez le patient drépanocytaire et leurs facteurs de risque (Dassé Séry et coll., 2011). Cette étude a été réalisée sur une cohorte de 100 patients pendant 6 mois. Ainsi, 5% des patients ont développé une manifestation respiratoire directement liée à l'utilisation d'un AINS. Ces manifestations sont apparues pour 80% des patients 30 minutes après la prise de l'anti-inflammatoire et n'ont pu être résolues que par l'utilisation d'un corticoïde, d'un  $\beta$ 2 mimétique ou d'un antihistaminique dans 60% des cas. Une hypersensibilité de type 1 aux AINS et le mécanisme d'action décrit dans ce qui suit sont à l'origine de ces manifestations respiratoires. En effet les AINS, en inhibant la COX (et la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires), détournent le métabolisme de l'acide arachidonique vers la voie de la lipooxygénase synthétisant les leucotriènes bronchoconstricteurs. Après élimination d'une dyspnée due à l'anémie souvent retrouvée chez le patient drépanocytaire, les facteurs de risque de ces manifestations respiratoires sont le fait d'être jeune, les antécédents d'atopie familiale et personnelle, et les manifestations d'hypersensibilité immédiate.

De plus, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le patient drépanocytaire a un impact sur le débit de filtration glomérulaire. En effet, d'après une étude réalisée par Allon et son équipe en 1988, les patients drépanocytaires, qui ont d'ores et déjà une difficulté à concentrer leurs urines, ont un débit de filtration glomérulaire diminué en cas de prise d'AINS (dans 16% des cas). Ceci est expliqué par le fait que ce sont les prostaglandines qui assurent le maintien de la fonction rénale chez ces derniers.

Enfin, la prévalence des lésions de la muqueuse gastroduodénale sous AINS est de 20 à 80% selon les molécules et la population étudiée. Ces lésions observées de manière endoscopique peuvent être symptomatiques et même entraîner des complications telles que des hémorragies, des perforations (incidence de 1 à 2 pour cent patients-années d'après Thiéfin et Bannwarth, 2004). Ces hémorragies gastroduodénales entraînent une spoliation de sang d'autant plus grave chez le patient drépanocytaire qu'il présente une anémie préexistante due à l'hémolyse chronique.

Tous ces effets indésirables, comme nous l'avons vu précédemment, sont dus à l'inhibition de la cyclooxygénase de type 1. Cependant, parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certaines molécules ciblent plus la COX-1 et d'autres la COX-2 (qui devraient

être à l'origine de moins d'effets indésirables mais qui ont en réalité une toxicité rénale similaire et qui présentent en plus une toxicité accrue sur le plan cardiovasculaire). Ainsi, un ratio d'activité anti COX-2/anti COX-1 permet de les différencier (figure 10).

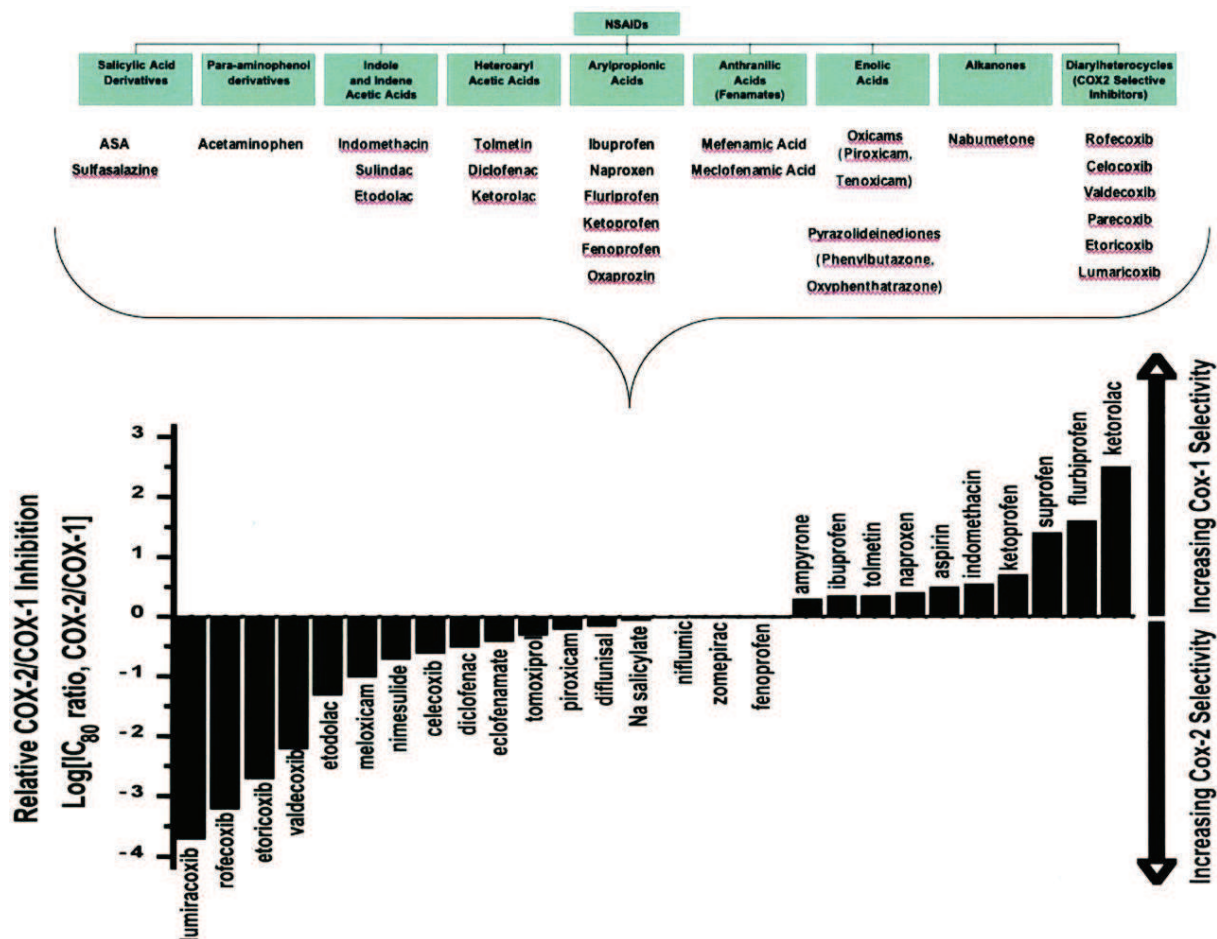


Figure 10 Ratio d'activité anti COX-2/anti COX-1 de différents AINS

Source : Antman, 2005

Nous ne traiterons dans la partie suivante, que des anti-inflammatoires non stéroïdiens cités dans le questionnaire de l'étude ou par les patients interrogés.

### 3.2.2.1.3.1 Ibuprofène

L'ibuprofène est un des anti-inflammatoires non stéroïdiens majoritairement prescrits. Il est également majoritairement utilisé comme médicament d'automédication puisqu'il peut être obtenu sans ordonnance. Il n'est utilisé que par voie orale.

Il est considéré comme un inhibiteur non sélectif des cyclooxygénases mais possède tout de même une sélectivité plus élevée pour la COX-1.

Selon la forme galénique administrée, les concentrations sériques maximales de l'ibuprofène sont atteintes entre 25 minutes (granulés pour solution buvable) et 1h30 (comprimés) après administration. Sa demi-vie d'élimination est de 2h.

**Tableau 7 Doses usuelles et maximales de l'ibuprofène**

Population	Voie d'administration	Dose usuelle par prise	Dose usuelle par 24H	Dose maximale par prise	Dose maximale par 24h
Adulte	Orale	200 à 400mg	400mg à 1,2g/J	800mg	2,4g
Enfant de 3 mois à 15 ans.	Orale				De 3 mois à 15 ans : 20 à 30mg/kg en 3 à 4 prises/24h

Le référentiel de l'OMS (2012) indique une posologie maximale journalière de 40mg/kg chez l'enfant.

Les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens qui suivent nécessitent une prescription médicale et font donc moins l'objet d'automédication bien qu'ils soient fréquemment conservés chez les particuliers. Nous les évoquerons dans l'ordre suivant : des plus sélectifs de la COX-1 aux plus sélectifs de la COX-2.

### 3.2.2.1.3.2 Kétoprofène

Le kétoprofène est également un anti-inflammatoire très prescrit comme antalgique dans la drépanocytose. A domicile, il est utilisé par voie orale ou rectale.

Il est préférentiellement inhibiteur de la COX-1 (plus sélectif que l'ibuprofène).

Par voie orale, chez l'enfant (suspension buvable), les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 minutes après administration et la demi-vie d'élimination est d'environ 2h. Ceci explique que, chez l'enfant, une prise peut être renouvelée au bout de 4h (sans dépasser 4 prises par jour).

Chez l'adulte, les concentrations plasmatiques maximales par voie orale sont atteintes en 60 à 90 minutes (forme à libération immédiate) ou en 3 à 6h (forme à libération prolongée). La demi-vie d'élimination est de 6h. Ainsi, on ne devra pas dépasser 3 prises par jour lorsque l'on utilise la forme à libération immédiate et 2 prises par jour pour la forme à libération prolongée.

Avec la forme suppositoire, réservée à l'adulte, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 45 à 60 minutes et la demi-vie d'élimination est de 6h. La posologie quotidienne devra être répartie en une à deux prises.

**Tableau 8 Doses usuelles et maximales du kétoprofène**

Population	Voie d'administration	Dose usuelle par prise	Dose usuelle par 24H	Dose maximale par prise	Dose maximale par 24h
Adulte	Orale ou Rectale	50 à 100mg	150 à 200mg	100 à 200mg	200mg
Enfant de 6 mois à 11 ans.	Orale (suspension buvable)			0,5mg/kg	De 6 mois à 11 ans : 2mg/kg

Le kétoprofène peut être utilisé par voie injectable chez l'enfant (hors AMM), selon l'âge de l'enfant et avec accord d'un expert, à la posologie de 1mg/kg toutes les 8 heures.

### 3.2.2.1.3.3 Naproxène

Le naproxène peut être utilisé par voie orale chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 8 ans (dans la polyarthrite chronique juvénile). Il existe également une forme suppositoire dosée à 500mg, réservée à l'adulte.

Le naproxène est un inhibiteur non sélectif des cyclooxygénases mais qui inhibe préférentiellement la cyclooxygénase de type 1.

Par voie orale, sous forme de naproxène sodique, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 1 à 2h après administration (5h pour la forme dosée à 750mg). En effet, au-delà de 500mg, l'élévation des taux plasmatiques de naproxène sodique n'est pas proportionnelle à la dose ingérée. Par contre, sous forme de naproxène base, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 2 à 5h après administration, selon la dose administrée. Ainsi, le naproxène, utilisé sous forme de sel sodique, est plus rapidement absorbé (si < 500mg). Par voie rectale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 4 à 6h.

Quels que soient le sel utilisé et la voie d'administration, la demi-vie plasmatique du naproxène est de 13 à 15h. Ceci explique que la posologie journalière sera généralement répartie en 2 prises.

**Tableau 9 Doses usuelles et maximales du naproxène**

Population	Voie d'administration	Dose usuelle par prise	Dose usuelle par 24H	Dose maximale par prise	Dose maximale par 24h
Adulte	Orale	275mg à 1g	275mg à 1,1g		1,25g
	Rectale		500mg		1000mg, soit 1 suppositoire le soir en complément des formes orales
Enfant 8 à 15 ans.	Orale Enfant à partir de 25kg (environ 8 ans)				Enfant, à partir de 25kg : 10mg/kg en 1 à 2 prises

**3.2.2.1.3.4 Acide niflumique**

Cet anti-inflammatoire non stéroïdien peut être administré par voie orale, sous forme de gélules dosées à 250mg dès l'âge de 12 ans ou par voie rectale, dès 6 mois.

C'est un inhibiteur non sélectif d'une des cyclooxygénases.

Par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales de l'acide niflumique sont atteintes en 2h. Par voie rectale, sa résorption est à forte variabilité interindividuelle. La demi-vie d'élimination, pour ces voies d'administration, est de 4 à 6h.

**Tableau 10 Doses usuelles et maximales de l'acide niflumique**

Population	Voie d'administration	Dose usuelle par prise	Dose usuelle par 24H	Dose maximale par prise	Dose maximale par 24h
Adulte	Orale	250mg	750mg à 1g	250mg	1,5g
	Rectale	700mg	1,4g	700mg	1,4g
Enfant	Rectale De 6 mois à 12 ans				De 6 à 30 mois : 200mg, 2 fois par jour De 30 mois à 12 ans : 400mg/10kg/J sans dépasser 1,2g/J
	Orale A partir de 12 ans	250mg	500 à 750mg	250mg	750mg

### 3.2.2.1.3.5 Acide tiaprofénique

Cet anti-inflammatoire ne peut être administré que par voie orale sous forme de comprimés. Il peut cependant être administré dès l'âge de 4 ans car cette forme galénique peut être dissoute dans un verre d'eau.

L'acide tiaprofénique est un inhibiteur non sélectif des cyclooxygénases.

Les concentrations plasmatiques maximales de l'acide tiaprofénique sont atteintes au bout d'une heure (pour les comprimés dosés à 100mg) et entre 40 minutes et 2 heures (pour les comprimés dosés à 200mg). La demi-vie d'élimination varie de 1,5 à 2,5 heures. La prise d'acide tiaprofénique pourra être renouvelée jusqu'à trois fois par jour.

**Tableau 11 Doses usuelles et maximales de l'acide tiaprofénique**

Population	Voie d'administration	Dose usuelle par prise	Dose usuelle par 24H	Dose maximale par prise	Dose maximale par 24h
Adulte	Orale	100 à 200mg	300 à 400mg	200mg	600mg
Enfant de 4 à 15 ans.	Orale A partir de 15kg (4 ans)				10mg/kg/J en 3 prises

### 3.2.2.1.3.6 Acide méfénamique

Cet anti-inflammatoire, administré uniquement par voie orale, est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

C'est un inhibiteur non sélectif des cyclooxygénases.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en un peu plus de 2 heures. La demi-vie plasmatique est de 2 à 4 heures. La dose journalière de l'acide méfénamique devra être répartie en 3 prises.

**Tableau 12 Doses usuelles et maximales de l'acide méfénamique**

Population	Voie d'administration	Dose usuelle par prise	Dose usuelle par 24H	Dose maximale par prise	Dose maximale par 24h
Adulte et enfant de plus de 12 ans	Orale	250 à 500mg	750 mg à 1,5g		1,5g

### 3.2.2.1.3.7 Diclofénac

Le diclofénac, à domicile, peut être utilisé par voie orale ou rectale.

C'est un anti-inflammatoire non stéroïdien inhibant préférentiellement la cyclooxygénase de type 2.

Ce médicament a fait l'objet de restrictions d'utilisation depuis août 2013. En effet, une évaluation du rapport bénéfice/risque a révélé que le diclofénac augmentait le risque d'accidents thrombotiques artériels (inhibition préférentielle de la COX-2 n'ayant pas d'effets antiagrégant plaquettaire). Ainsi, il est désormais contre-indiqué chez l'insuffisant cardiaque, les personnes atteintes de cardiopathie ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de maladie vasculaire cérébrale. L'instauration d'un traitement par diclofénac ne doit donc se faire qu'après évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire. Comme les autres AINS il faut l'utiliser à la posologie la plus faible pendant la plus courte durée possible.

Par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 minutes (granulés pour solution buvable) à 4h (forme à libération prolongée). Par voie rectale, le pic plasmatique est atteint au bout d'une heure. Pour toutes ces voies d'administration, la demi-vie d'élimination du diclofénac sous forme inchangée est de 1 à 2h. Ainsi, pour les formes à libération immédiate, la posologie journalière de diclofénac sera répartie en 3 prises alors que pour les formes à libération prolongée et la voie rectale, elle sera répartie en 1 à 2 prises.

**Tableau 13 Doses usuelles et maximales du diclofénac**

Population	Voie d'administration	Dose usuelle par prise	Dose usuelle par 24H	Dose maximale par prise	Dose maximale par 24h
Adulte	Orale ou rectale	50mg	100mg	100mg	150mg
Enfant de 4 à 15 ans.	Orale (Enfant > 6 ans) ou rectale (enfant > 16kg)				Enfant à partir de 16kg (4 ans) : 2 à 3 mg/kg/J

### 3.2.2.1.3.8 Acéclofénac

L'acéclofénac, médicament réservé à l'adulte, est utilisé uniquement par voie orale.

C'est un inhibiteur préférentiel de la COX-2.

Le diclofénac, vu précédemment, est un des métabolites de l'acéclofénac mais ce dernier aurait une efficacité supérieure et n'entraînerait pas d'augmentation du risque



cardiovasculaire (HAS, 2013). En effet, une étude réalisée par Schattenkirchner et Milachowski en 2003 sur une cohorte de 205 patients, montre la supériorité de l'acéclofénac (n= 100) comparativement au diclofénac (n = 105) dans la lombalgie aiguë. L'acéclofénac permet en effet de diminuer la douleur (sur une échelle de 0 à 100mm) de 61,6mm contre 57,3mm pour le diclofénac avec un nombre d'effets indésirables observés similaire. Cette molécule étant relativement récente (1997) comparativement au diclofénac (1976), son utilisation pourrait s'accroître dans les prochaines années si d'autres études similaires venaient à paraître.

Les concentrations plasmatiques maximales de l'acéclofénac sont atteintes en 1h15 à 3h après administration. Sa demi-vie d'élimination est de 4 à 4,3h. La dose journalière d'acéclofénac est à répartir en 2 prises.

**Tableau 14 Doses usuelles et maximales de l'acéclofénac**

Population	Voie d'administration	Dose usuelle par prise	Dose usuelle par 24H	Dose maximale par prise	Dose maximale par 24h
Adulte	Orale	100mg	200mg	100mg	200mg

### **3.2.2.2 Antalgiques de palier 2**

Ce sont les antalgiques utilisés pour traiter des douleurs d'intensité légère à modérée.

#### **3.2.2.2.1 Néfopam**

Le néfopam, commercialisé sous le nom d'Acupan®, a été développé dans les années 70. Son mécanisme d'action est mal connu : analgésique central non morphinique, il est dépourvu d'effet anti-inflammatoire ou antipyrétique, il n'entraîne pas de dépression respiratoire et ne ralentit pas le transit intestinal. Par contre, il présente une activité anti-cholinergique qui est à l'origine de tachycardies en cas de surdosage.

Logiquement utilisé par voie parentérale, il est régulièrement (voire dans la majorité des cas) utilisé par voie orale et ceci depuis 2002 (ANSM, Comité technique de Pharmacovigilance du 16 Avril 2013). Aymard et coll., en 2003 ont comparé les pharmacocinétiques et les pharmacodynamiques du néfopam utilisé par voie orale et parentérale. Ainsi, le néfopam utilisé par voie orale serait moins bien absorbé mais les demi-vies par voie orale et parentérale seraient similaires. Cependant lorsque l'on considère le principal métabolite actif du néfopam (le diméthyl néfopam), le ratio des aires sous la courbe (AUC oral/ AUC IV) est presque doublé (comparé au néfopam).

Par voie orale, la dose utilisée serait de 6 ampoules par jour.

#### 3.2.2.2.2 Les opiacés faibles

Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, leurs cibles ne sont plus les cyclooxygénases mais les récepteurs opioïdes de type mu (dont ils sont agonistes) voire delta ou kappa (l'affinité est généralement moindre).

Les récepteurs opioïdes impliqués dans la douleur sont principalement couplés aux protéines Gi/o ; leur stimulation, en inhibant l'adénylate cyclase et la production d'AMPc, conduit à des effets inhibiteurs. Ils augmentent ainsi le seuil d'activation des nocicepteurs au niveau périphérique et perturbent l'élaboration du message douloureux. Au niveau spinal, ils participent au « gate control » (évoqué plus haut) en inhibant l'activité des neurones des voies ascendantes et en prévenant la transmission du message douloureux par ces mêmes voies vers les structures cérébrales. Au niveau supraspinal, les récepteurs mu localisés dans les structures limbiques, contrôlent l'intégration émotionnelle de la douleur. Enfin les récepteurs opioïdes stimulés, lèvent l'inhibition GABAergique exercée sur les voies descendantes sérotoninergiques ou noradrénergiques, toutes deux activatrices du « gate control ».

Ce mécanisme d'action est à l'origine de multiples effets indésirables mais qui restent plus rares et plus modérés qu'avec d'autres opiacés (plus forts, de palier 3). Les symptômes observés en cas d'usage prolongé et/ou de surdosage sont des nausées et vomissements, une constipation, des vertiges, une somnolence, une sédation, une euphorie, un myosis, une rétention urinaire et une dépression respiratoire. A doses thérapeutiques, une tolérance peut apparaître. Un syndrome de sevrage après arrêt du traitement et une dépendance peuvent également être observés (en cas d'usage prolongé ou répété).

Parmi ces antalgiques, les spécialités commercialisées associent souvent du paracétamol et ces opiacés dits « faibles » (codéine, tramadol). Leurs propriétés antalgiques additives font de ces médicaments un traitement de choix dans le traitement de la crise vaso-occlusive à domicile.

##### 3.2.2.2.2.1 Codéine

La codéine est sûrement l'antalgique de palier 2 le plus consommé. En effet, c'est le traitement de référence des douleurs d'intensité légère à modérée non soulagées par des antalgiques de palier 1. Cependant, son activité agoniste des récepteurs opioïdes de type mu expose à un risque de tolérance, de dépendance et de sevrage à l'arrêt du traitement. Même si

ce risque est plus faible qu'avec les autres agonistes opioïdes de palier plus fort, le fait que la codéine soit disponible sans ordonnance augmente les risques de mésusage de cette molécule.

Elle est également utilisée pour ses propriétés antitussives.

En 1824, Pierre Jean Robiquet a isolé pour la première fois la codéine ou méthylmorphine à partir de l'opium (préparation obtenue à partir du latex du pavot ou *Papaver somniferum*). Ainsi la codéine peut être obtenue soit directement par extraction à partir du pavot à opium soit à partir de la morphine, par méthylation de celle-ci (méthode industrielle utilisée aujourd'hui).

La codéine possède des propriétés antalgiques mais elle est dix fois moins puissante que la morphine.

Même si elle possède une faible affinité pour les récepteurs opioïdes, la codéine a une activité propre.

Elle est principalement métabolisée par le foie. La voie majeure du métabolisme de la codéine la transforme (par glucuroconjugaison) en codéine-6-glucuronide (60%). Les autres voies la métabolisent en norcodéine (N-déméthylation effectuée à 20%, par le CYP 3A4) et en morphine (figure 11).

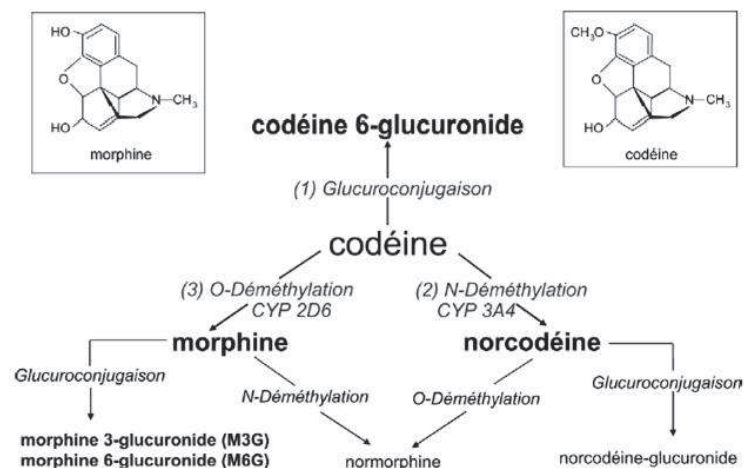


Figure 11 Métabolisme de la codéine

Source : Le Quan Sang et coll., 2005

C'est donc la morphine qui est responsable de l'activité antalgique de la codéine. Celle-ci est produite par O-déméthylation et représente 10% des métabolites de la codéine. Ce

métabolisme est effectué par le cytochrome P450 (CYP) de type 2D6 qui présente un polymorphisme génétique (Beaulieu, 2005).

En effet, dans la population générale, des personnes ayant plusieurs exemplaires du gène codant pour le cytochrome 2D6 vont être des métaboliseurs ultra-rapides : ils vont métaboliser rapidement la codéine en morphine et ressentir de suite ses effets analgésiques. Ce métabolisme les expose également à un risque de surdosage. Par contre, chez d'autres personnes, sera retrouvée une mutation qui est à l'origine d'enzymes peu ou pas fonctionnelles : ce sont des métaboliseurs lents qui vont être « insensibles » à l'action antalgique de la codéine, ne la métabolisant pas en morphine.

Ce polymorphisme se retrouve également chez les sujets drépanocytaires et a été étudié à plusieurs reprises. En effet, Yee et son équipe en 2013, ont étudié le polymorphisme génétique du cytochrome 2D6 chez 75 enfants drépanocytaires (figure 12). Ainsi, 37,5% des patients étaient des métaboliseurs normaux, 44% des patients étaient des métaboliseurs intermédiaires (à activité enzymatique diminuée), 5,3% des patients étaient des métaboliseurs lents, 4% des patients des métaboliseurs ultra-rapides et 8% des patients avaient un polymorphisme génétique indéterminé.

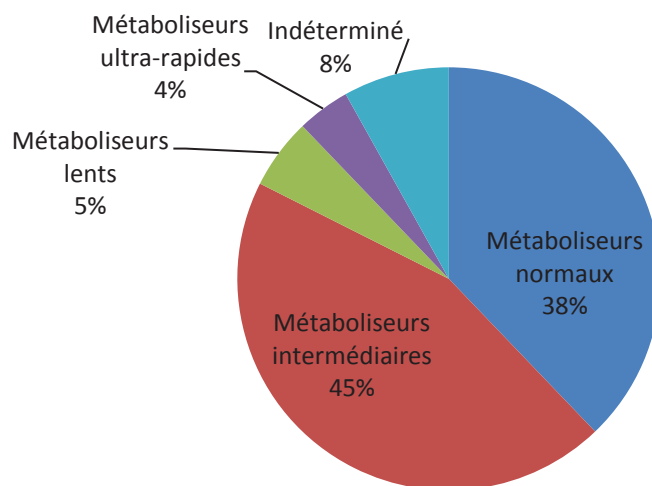


Figure 12 Répartition du polymorphisme du CYP 2D6 dans la population drépanocytaire

Source : d'après Yee et coll., 2013

L'hétérogénéité de la répartition de la population incite à penser qu'il faudrait une approche personnalisée du traitement de la douleur dans la drépanocytose.

En effet, les métaboliseurs lents, insuffisamment soulagés par la codéine lors des crises douloureuses ont une plus grande probabilité d'aller aux urgences. C'est ce que montre une étude réalisée par Shord et coll. en 2009 où les patients drépanocytaires métaboliseurs lents allaient en moyenne 2,1 (+/-4,3) fois par an aux urgences alors que les métaboliseurs normaux n'y allaient que 1,5 (+/- 1,8) fois par an.

Par ailleurs, les enfants présentent également plus de risque d'être insuffisamment soulagés par la codéine car leur activité de O-déméthylation est plus faible (nulle chez le fœtus) : elle reste 25% inférieure à celle de l'adulte chez l'enfant de 5 ans.

Les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (macrolides, antifongiques azolés, amiodarone...) peuvent provoquer des interactions médicamenteuses lorsqu'ils sont associés à la codéine. En effet, par blocage du cytochrome, une plus grande proportion de codéine est métabolisée en morphine : il y a un risque de surdosage.

La codéine, à domicile, est utilisée uniquement par voie orale. Elle présente les effets indésirables cités précédemment liés à son activité agoniste des récepteurs opioïdes de type mu. De plus, à cause de ses effets dépresseurs respiratoires, la codéine est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire ou d'asthme.

En octobre 2012, le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) a ouvert « un chantier » concernant la codéine et son utilisation en pédiatrie. En effet, des décès post-opératoires (après amygdalectomie ou adénoïdectomie) ont été corrélés à l'utilisation de la codéine comme antalgique. Ceci est expliqué par le fait que chez les métaboliseurs ultra-rapides et en présence d'un facteur de risque additionnel (syndrome d'apnée du sommeil obstructive), il y a un risque d'insuffisance respiratoire pouvant entraîner la mort. Ainsi, suite à une mise en garde de la Food and Drug Administration (FDA), l'agence européenne du médicament a émis de nouvelles recommandations :

- Il ne faut plus utiliser la codéine chez l'enfant de moins de 12 ans
- Elle est formellement contre-indiquée en post amygdalectomie ou adénoïdectomie
- Chez l'enfant de plus de 12 ans, il ne faut l'utiliser qu'après échec du paracétamol et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Quelles que soient les conditions, il faut l'utiliser à la plus faible dose requise et pendant la période la plus courte possible

Ces nouvelles recommandations remettent en cause l'utilisation du Codenfan®, antalgique de choix chez les enfants drépanocytaires non soulagés par le paracétamol et/ou les AINS.

Par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales de la codéine sont atteintes en 60 minutes. Chez l'adulte, la demi-vie d'élimination est de 3h. Ceci explique que les prises de codéine doivent être espacées d'au moins 4h (et de préférence 6h).

**Tableau 15 Doses usuelles et maximales de la codéine**

Population	Voie d'administration	Dose usuelle par prise	Dose usuelle par 24H	Dose maximale par prise	Dose maximale par 24h
Adulte	Orale	20 à 60mg	60 à 120mg	100mg	300mg
Enfant de 1 à 15 ans.	Orale A partir de 12 mois				Chez l'enfant de plus de 12 mois : 2 à 4 mg/kg et jusqu'à 6mg/kg en 4 prises

#### 3.2.2.2.2 Tramadol

Le tramadol est un médicament de plus en plus prescrit depuis le retrait du marché du dextropropoxyphène en 2011.

C'est un antalgique opiacé d'action centrale qui aurait une activité 6 à 10 fois moins forte que la morphine.

Cet antalgique de palier 2 est une molécule originale par son double mécanisme d'action :

- C'est un agoniste des récepteurs opioïdes mu
- C'est également un inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

L'activité agoniste mu est exercée par la molécule mère et un de ses métabolites actifs, le 3-O-déméthyl-tramadol (3 fois plus puissant que la molécule mère) alors que l'activité inhibitrice de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline n'est effectuée que par la molécule mère (Beaulieu, 2005).

Le tramadol est métabolisé en 3-O-déméthyl-tramadol par le cytochrome P450 de type 2D6, tout comme la codéine. Ainsi, ce métabolisme conduit à une variabilité interindividuelle

de son effet antalgique, corrélée au polymorphisme génétique de ce cytochrome (Saudan et Habre, 2007). Cependant, le tramadol présente moins de variations d'effet et moins d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs enzymatiques que la codéine car l'enzyme ne bloque pas l'effet du tramadol (la molécule mère et son métabolite sont actifs).

Il est commercialisé uniquement par voie orale, seul ou en association au paracétamol.

Parmi les opiacés, c'est une molécule de choix car elle entraîne moins d'effets indésirables de type dépression respiratoire ou dépendance (Bamigbade et Langford, 1998). Par contre, le tramadol est responsable d'une diminution du seuil épiléptogène. Ainsi, il est contre-indiqué chez les patients épiléptiques non contrôlés par un traitement.

Par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 2h (formes à libération immédiate) et 5h (formes à libération prolongée) après administration. La demi-vie d'élimination du tramadol est de 5 à 7h. Ainsi, en ce qui concerne les formes à libération immédiate, les prises pourront être renouvelées toutes les 4 à 6h alors que, pour les formes à libération prolongée, les prises ne seront renouvelées que toutes les 12h.

**Tableau 16 Doses usuelles et maximales du tramadol**

Population	Voie d'administration	Dose usuelle par prise	Dose usuelle par 24H	Dose maximale par prise	Dose maximale par 24h
Adulte	Orale	50 à 100mg	100 à 200mg	200mg	400mg
Enfant de 3 à 15 ans.	Orale A partir de 3 ans				8mg/kg en 3 à 4 prises

### **3.2.2.3 Antalgiques de palier 3**

Les antalgiques de palier 3 sont utilisés pour traiter les douleurs d'intensité modérée à intense ou résistantes aux analgésiques de plus faible palier. On les nomme également « opiacés forts » ou « antalgiques majeurs ».

Ce sont tous de puissants agonistes des récepteurs opioïdes de type mu. Ce mécanisme d'action est à l'origine de nombreux effets indésirables :

- La sédation, la somnolence, la confusion, les nausées et vomissements sont des effets indésirables souvent retrouvés en début de traitement. Ce sont des effets transitoires ou signes d'un surdosage.

- La constipation, effet indésirable permanent, nécessite d'être prévenue par des laxatifs osmotiques tel que le macrogol ou mécaniques tel que l'Eductyl®.
- Une apnée, une rétention urinaire, un prurit, une tolérance, une dépendance, un syndrome de sevrage sont également des effets indésirables qui peuvent être retrouvés.

En cas de surdosage, seront retrouvés une somnolence, une dépression respiratoire, un myosis, une hypotension, une hypothermie, voire un coma.

Parmi ces morphiniques, ce sont surtout ceux présentés sous forme à libération immédiate qui sont utiles pour le traitement des crises vaso-occlusives drépanocytaires, étant donné le caractère « évolutif et résolutif » de ces crises (Giroit et coll., 2003).

### 3.2.2.3.1 Morphine

L'utilisation de l'opium date de l'Antiquité. Au 18<sup>ème</sup> siècle, en Occident, il était d'ores et déjà employé comme stupéfiant.

Malgré les travaux de Seguin et Derosne sur l'opium au début du 19<sup>ème</sup> siècle, c'est à Sertürner, pharmacien allemand, qu'est attribuée la découverte de la morphine. En effet, ce dernier parvint à isoler de l'opium deux substances :

- L'acide méconique (du grec, pavot), acide organique qui était inactif lorsqu'on l'administrerait chez le Chien
- « Morphium », substance alcaline qui provoquait un endormissement rapide et prolongé des chiens et reproduisait les symptômes de l'intoxication par l'opium chez l'Homme. Cette dénomination fait référence à Morphée, dieu des songes dans la Grèce antique.

Ces recherches furent publiées en 1817, dans le *Gilbert's Annalen Der Physik*. Quelques années plus tard, en 1831, Sertürner obtint le prix Mentyon pour « la reconnaissance de la nature alcaline de la morphine ».

De son côté, Gay-Lussac, pharmacien français trouvait que, plus que l'isolement de la morphine, l'important était d'avoir mis en évidence un alcali végétal qui, avec les acides, pouvait former des sels. Ceci fut le point de départ des recherches sur les principes actifs d'origine végétale et c'est ainsi que Gay-Lussac, en 1817 décida d'uniformiser la



dénomination de ces substances en les désignant par le suffixe « -ine ». C'est ainsi, que « Morphium » se transforma en « Morphine ».

Robiquet en 1818, sous la direction de Gay-Lussac, fut tenu de vérifier les travaux de Sertürner. Dans ses recherches, il parvint également à identifier la substance qu'avait découvert 15 ans auparavant Derosne et qu'il nomma narcotine (appelée aujourd'hui noscapine, puissant antitussif). Dans la continuité de ces travaux, Robiquet isola également la codéine, en 1824 (Bachoffner, 1983 ; Chast, 1995).

La morphine est utilisée comme référence pour comparer l'efficacité analgésique d'autres substances.

C'est un agoniste puissant des récepteurs opioïdes de type mu. Dans la drépanocytose, elle est très souvent utilisée à l'hôpital notamment lors des crises vaso-occlusives. Par contre, son utilisation à domicile est régulièrement discutée. En effet plusieurs questions se posent : tout d'abord le risque de dépendance, qui peut être retrouvée chez les utilisateurs chroniques d'opiacés, mais aussi le soulagement de la douleur le plus précocement possible (évitant une hospitalisation) et enfin le risque de masquer une véritable urgence dont le principal signe est la douleur (syndrome thoracique aigu ou ostéomyélite nécessitant un traitement antibiotique).

Pourtant, la prescription à domicile d'un opiacé à longue durée d'action associé à un opiacé d'action rapide pour « casser » la douleur, permettrait de diminuer considérablement le nombre annuel d'hospitalisations et la durée d'hospitalisation sans entraîner de dépendance (Shaiova et Wallenstein, 2004). De plus, une étude réalisée par Jacobson et coll. en 1997 montre que l'efficacité antalgique de la morphine par voie orale est similaire à celle de la voie intraveineuse. L'avantage de la voie orale serait donc de diminuer le nombre d'hospitalisations (en administrant la morphine per os en ambulatoire, comme précédemment) et d'utiliser une molécule à fort pouvoir analgésique de façon non invasive. L'arrivée d'antalgiques de palier 3 au domicile des patients supposerait la mise en place d'une « éducation thérapeutique » avec un apprentissage de l'autoévaluation de la douleur à domicile, pour maîtriser l'antalgie la plus adaptée au niveau de douleur.

En ce qui concerne la pharmacocinétique de la morphine, l'effet de premier passage hépatique est important lorsque celle-ci est prise par voie orale. Ainsi, les doses orales doivent être trois fois supérieures aux doses administrées par voie parentérale. La morphine est

métabolisée par le CYP 2D6 en de nombreux métabolites parmi lesquels le morphine-6-glucuronide est actif et est un puissant agoniste des récepteurs opioïdes de type mu.

Ce métabolisme pose problème chez le prématuré et le nouveau-né, chez qui les voies métaboliques permettant le métabolisme de la morphine (glycuroconjugaisons effectuées par l'UDP glucuronyl-transférase) ne sont pas encore matures (elles le seront à environ un mois). Ainsi, la demi-vie de la morphine varie avec l'âge : elle est de 6,5 heures chez un nouveau-né et diminue pour atteindre 2 heures chez l'enfant de plus d'un an. De plus, chez le nourrisson, la demi-vie d'élimination de la morphine est augmentée. En effet, chez ce dernier la fonction rénale n'est pas mature (elle le sera à 6 mois). Ces éléments conduisent à effectuer une adaptation posologique dans cette population : la posologie initiale pourra être de 0,01mg/kg/heure à adapter par paliers de 30%. De plus, l'administration de morphine chez les enfants doit s'effectuer dans une unité de soins intensifs, avec contrôle des fonctions respiratoires et surveillance de l'oxymétrie sous-cutanée, la sédation étant difficile à observer dans cette population qui a besoin de sommeil diurne.

La morphine est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire décompensée, d'insuffisance hépatique sévère, d'hypertension intracrânienne et d'épilepsie non contrôlée.

Chez l'adulte, les concentrations plasmatiques maximales de morphine à libération prolongée sont atteintes en 2 à 4h.

S'il s'agit d'une douleur prolongée, la dose journalière de sulfate de morphine (forme à libération prolongée) est à répartir en 2 prises. Ceci, avec des inter-doses de chlorhydrate de morphine (forme à libération immédiate) en cas d'accès douloureux. Ces inter-doses doivent correspondre à 10-20% de la posologie journalière.

**Tableau 17 Doses usuelles et maximales de la morphine**

Population	Voie d'administration	Dose usuelle par prise	Dose usuelle par 24H	Dose maximale par prise	Dose maximale par 24h
Adulte	Orale	10mg	60mg	Pas de doses maximales depuis l'arrêté du 25/08/1997	
Enfant de 1 mois à 15 ans.	Orale				1mg/kg, les doses doivent être réduites chez l'enfant de moins de 3 mois

#### 3.2.2.3.2 Oxycodone

L'oxycodone est un agoniste opioïde pur qui a une efficacité antalgique deux fois plus forte que la morphine.

Elle est administrée uniquement par voie orale sous forme de comprimés à libération prolongée, de gélules à libération immédiate ou de comprimés orodispersibles à libération immédiate.

Ses effets indésirables sont les mêmes que ceux des morphiniques vus précédemment. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire décompensée, d'insuffisance hépatique sévère, d'iléus paralytique ou de cœur pulmonaire chronique.

L'oxycodone est principalement métabolisée en noroxycodone, métabolite inactif (par l'intermédiaire du cytochrome 3A4) et en oxymorphone (par le cytochrome 2D6), métabolite actif, commercialisé en tant que tel aux Etats-Unis.

#### 3.2.2.3.3 Hydromorphone

L'hydromorphone est un agoniste opioïde sélectif des récepteurs de type mu, qui a une efficacité analgésique 7,5 fois plus forte que la morphine (Weinstein, 2009).

Cet opiacé relativement récent (ayant obtenu son AMM en 1998) est de plus en plus utilisé, notamment par voie parentérale, aux urgences, au détriment du sulfate de morphine (Tanabe et coll., 2012). Ceci est dû au fait que la PCA (Patient Control Analgesia) d'hydromorphone aurait une meilleure efficacité antalgique avec des patients qui « se rétabliraient » plus vite de leur épisode douloureux comme le montrent Jacob et coll. dans une étude réalisée en 2008. La PCA est une méthode qui permet au patient d'adapter lui-même ses doses d'antalgiques, le plus souvent administrés par voie parentérale.

En France, l'hydromorphone est utilisée uniquement par voie orale sous forme de gélules à libération prolongée qui assurent une efficacité analgésique pendant 12 heures. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire décompensée, d'insuffisance hépatique sévère et d'épilepsie non contrôlée.

Les posologies (par voie orale) utilisées dépendent de l'intensité de la douleur et des besoins antérieurs en morphine du patient.

### 3.2.2.3.4 Fentanyl

Le fentanyl est un morphinomimétique (agoniste mu) très puissant qui a une efficacité antalgique 50 à 100 fois supérieure à celle de la morphine chez l'Homme.

Les patchs de fentanyl peuvent être utilisés chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans (chez l'enfant, leur utilisation ne se fait qu'en relais de la morphine per os) (Zernikow et coll., 2007). Cependant, dans la drépanocytose, les patchs de fentanyl ne seraient pas adaptés à la douleur ressentie lors des crises vaso-occlusives (Christensen et coll., 1996). En effet, l'administration continue d'un opiacé (par voie transdermique) ne correspond pas à la douleur drépanocytaire, variable, avec des accès paroxystiques.

De nouvelles voies d'administration de fentanyl ont fait leur apparition au cours de ces dernières années (intra nasales, transmucoales, sublinguales); en particulier la voie intranasale a fait preuve de sa non-infériorité par rapport à la morphine intraveineuse dans la crise vaso-occlusive de l'enfant drépanocytaire (Barrett et coll., 2012). Cependant cette voie d'administration commercialisée sous le nom d'Instanyl® et Pecfent® en France reste encore réservée à l'adulte de plus de 18 ans.

Les formes galéniques de fentanyl disponibles actuellement en France sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 18 Différentes présentations commerciales de fentanyl

Nom commercial	Forme galénique
<b>ABSTRAL®</b>	Comprimé sublingual
<b>ACTIQ®</b>	Comprimé avec applicateur buccal (voie buccale transmuqueuse)
<b>BREAKYL®</b>	Film orodispersible
<b>DUROGESIC®</b> <b>MATRIFEN Gé®</b> <b>FENTANYL® (groupes génériques)</b>	Dispositif transdermique
<b>EFFENTORA</b>	Comprimé gingival
<b>INSTANYL®</b> <b>PECFENT®</b>	Solution pour pulvérisation nasale

Ces nouvelles voies d'administration, et notamment la voie intranasale, permettent d'obtenir un pic plasmatique en 15 minutes. Ceci permet un soulagement quasi immédiat de la douleur mais peut également soulever des interrogations quant au risque de dépendance. En

effet, la rapidité d'action du fentanyl par voie intranasale peut être assimilée à un shoot et entraîner un risque d'abus-dépendance (ANSM, Point d'information du 25/09/13).

Pour soulager leurs douleurs, les patients peuvent également utiliser des co-analgésiques (antidépresseurs, antiépileptiques, myorelaxants etc.). Les antidépresseurs inhibiteurs de recapture des monoamines agissent au niveau des voies descendantes inhibitrices ou, au niveau central, dans l'intégration émotionnelle du message douloureux. Les antiépileptiques quant à eux inhibent la propagation du message douloureux. Les co-analgésiques sont régulièrement utilisés dans le traitement de fond des douleurs neuropathiques; c'est pourquoi ils n'ont pas été évoqués dans notre étude bien que certains patients interrogés peuvent y avoir eu recours.

Un seul a été cité dans l'étude réalisée : le phloroglucinol-triméthylphloroglucinol, commercialisé sous le nom de Spasfon® en France.

C'est un agent antispasmodique dont le principe actif (phloroglucinol) est issu de l'aubier du tilleul. Actif sur le muscle lisse, il est utilisé pour traiter les douleurs abdominales. Il agirait en modulant la libération des prostaglandines et/ou autres médiateurs de l'inflammation comme le monoxyde d'azote (Chassany et coll., 2007).

Le phloroglucinol est utilisé à domicile sous formes de comprimés, lyophilisats oraux ou de suppositoires.

Ses effets indésirables sont surtout dus à des réactions d'hypersensibilité.

**Tableau 19 Doses usuelles et maximales du phloroglucinol**

Population	Voie d'administration	Dose usuelle par prise	Dose usuelle par 24H	Dose maximale par prise	Dose maximale par 24h
Adulte	Orale	160mg	480mg	160mg	480mg
	Parentérale (IM ou IV)	40mg	120mg	40mg	120mg
	Suppositoire	150mg	450mg	150mg	450mg
Enfant de 30 mois à 15 ans.	A partir de 30 mois	80mg	160mg	80mg	160mg

Les suppositoires et les ampoules injectables peuvent être utilisés hors AMM chez l'enfant aux posologies respectives de 6 mg/kg/jour en 4 prises et de 0,5 mg/kg/6 heures.

## **4 Etude au CHU de Rouen**

### **4.1 Introduction**

La prise en charge hospitalière de la douleur dans la drépanocytose a été régulièrement décrite (Angoulvant et coll., 2011 ; Galacteros et coll., 2011 ; Godeau et coll., 2001 ; Protocole drépanocytose des urgences pédiatrique de Lille, Avril 2011).

Par contre, la prise en charge de la douleur au domicile des patients et par eux-mêmes a été assez peu décrite. Beyer et Simmons (2004), Conner-Warren (1996), Gbadoé et coll. (1999) ont interrogé les patients sur les antalgiques qu'ils prenaient à domicile pour traiter leurs douleurs. Dampier et coll., en 2002, ont interrogé les patients sur les mesures antalgiques et non antalgiques qu'ils utilisaient à domicile par l'intermédiaire d'un journal de la douleur, que les patients devaient remplir de façon assidue. Ces études ont souvent recueilli le nombre de fois où une molécule antalgique était citée mais la véritable « stratégie » ou « l'escalade » thérapeutique que les patients peuvent réaliser à domicile n'a jamais été étudiée.

La codéine est une molécule régulièrement prescrite. Opiacé faible, c'est souvent le traitement le plus fort que les patients ont à domicile. Cependant, le risque de dépendance existe. C'est ce que décrit une patiente drépanocytaire homozygote sur un forum en ligne : « Chaque jour, ma dépendance s'accroît », « même sans crise, je ne pourrais m'en passer ». Ce risque de dépendance est d'autant plus important que cette molécule est disponible en vente libre dans les officines françaises.

### **4.2 Réalisation de l'étude**

#### **4.2.1 Matériel et méthodes**

Le questionnaire a notamment été élaboré en s'inspirant des travaux réalisés par Sylvie Ponthieux « Améliorer la prise en charge de la douleur dans la drépanocytose » (Mémoire pour le DIU de prise en charge de la douleur 2003-2004) et du DSM-IV Criteria for substance dependence, en ce qui concerne la partie codéine.

Le questionnaire a été réalisé à l'aide du logiciel de traitement des données Sphinx Primo V5 (Sphinx développement), logiciel permettant une construction plus esthétique du questionnaire et surtout une automatisation de l'enregistrement des données. De plus, il permet la réalisation de tableaux de bord exprimant les résultats bruts. Le logiciel Excel 2007

(Microsoft) a également été utilisé afin d'affiner le traitement des données et de construire les graphiques exprimant les résultats.

Le questionnaire est présenté en annexe 2.

Les posologies des médicaments pris par les patients ont été comparées aux posologies préconisées par les RCP (Résumé Caractéristiques Produit), évoquées précédemment.

En ce qui concerne l'analyse des résultats, ces derniers sont exprimés en nombre et en pourcentage. Quand cela est possible, les résultats ont été comparés à l'aide de tests statistiques tels que le Chi2 ou le test de Student afin d'obtenir la p-value. Ces tests ont été réalisés sur internet via le site BiostaTGV (institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique UMR S 1136).

Les personnes concernées par l'étude ont tout d'abord été contactées par courrier : le questionnaire envoyé était accompagné d'une lettre de leur praticien hospitalier référent expliquant l'objet de l'étude et d'une enveloppe-réponse. Ce même questionnaire a été proposé aux personnes au décours d'une de leurs visites hospitalières (consultation, hospitalisation, transfusion, bilan annuel etc.). Enfin, deux mois après le lancement de l'étude, les personnes ont été appelées afin de connaître les raisons du non-renvoi du questionnaire et de leur proposer de l'effectuer par téléphone. Les réponses, si elles n'étaient pas recueillies par voie postale, ont été collectées par deux personnes en ce qui concerne les enfants : la personne en charge de l'étude ou l'infirmière référente « drépanocytose » d'hématologie-oncologie-pédiatrique. Pour les adultes, les réponses ont été recueillies par la personne en charge de l'étude ou par les internes en pharmacie de l'institut de biologie clinique (IBC) du CHU de Rouen. La multiplicité des interlocuteurs pourrait peut-être constituer un biais bien que la très grande majorité des questionnaires a été effectuée par la personne chargée de réaliser l'étude.

#### **4.2.2 Echantillons interrogés**

La population mère correspond à la liste des patients transmise par le centre hospitalier universitaire de Rouen. De cette population ont été écartées les personnes dont l'adresse et/ou le numéro de téléphone étaient incorrects car ces éléments étaient essentiels dans le recueil des réponses. Aussi les personnes ayant refusé de participer à l'étude ont été soustraites à la population mère. La population fille correspond donc aux personnes ayant été contactées et

pouvant potentiellement répondre au questionnaire. Le nombre de réponses provient donc de cette population fille à qui a été soumis le questionnaire.

Les personnes ayant répondu au questionnaire n'ont pas nécessairement répondu à toutes les questions. Ainsi, le nombre de réponses exploitées pour chaque item sera précisé ultérieurement.

Chez les enfants, un questionnaire a été écarté. En effet, le parent du patient interrogé avait coché de multiples choix sur des questions à choix unique avec de plus des traitements pris et traitements prescrits qui étaient complètement aléatoires.

#### 4.2.2.1 Enfants

Tableau 20 Collecte des réponses chez les enfants

INTITULE	NOMBRE DE PERSONNES
<b>Population mère (listing)</b>	<b>146</b>
Population injoignable (mauvaise adresse et faux numéro de téléphone)	8
Pas de relance possible (faux numéro de téléphone sans retour postal)	9
Refus de participation	3
<b>Population fille</b>	<b>126</b>
Nombre de répondants	96
Réponses incohérentes	1
<b>Nombre de réponses</b>	<b>95</b>

Le taux de réponse est donc de 75% chez les enfants (parmi la population fille).

#### 4.2.2.2 Adultes

Tableau 21 Collecte des réponses chez les adultes

INTITULE	NOMBRE DE PERSONNES
<b>Population mère (listing)</b>	<b>56</b>
Mauvaise adresse et faux numéro (injoignables)	2
Faux numéro (pas de relance) (sans retour postal)	4
Refus de participation	0
<b>Population fille</b>	<b>50</b>
<b>Nombre de réponses</b>	<b>45</b>

Le taux de réponse est de 90% chez les adultes (parmi la population fille).



## 4.3 Résultats

### 4.3.1 Identité de la cohorte

#### 4.3.1.1 Age et Sexe

##### 4.3.1.1.1 Enfants

Une personne n'a pas donné son âge (réponse postale, anonymisée). Parmi les 94 personnes restantes, l'âge moyen est de 9,2 +/- 5,8 ans (médiane = 9 ans). Les 4 catégories d'âge, d'amplitude semblable sont les suivantes : 27 patients soit 28,7% ont moins de 5 ans, 21 patients soit 22,3% ont de 5 à 9 ans, 25 patients soit 26,6% ont de 10 à 14 ans et 21 patients soit 22,3% ont 15 ans et plus. Le plus jeune enfant participant à l'étude a 4 mois et le plus âgé, 21 ans.

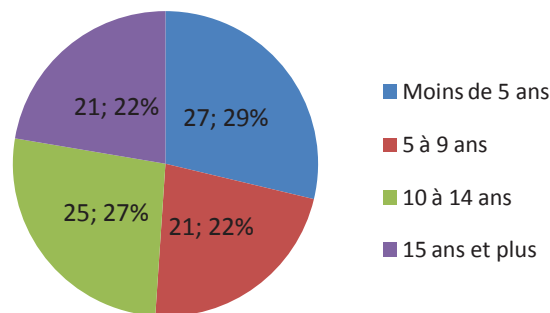


Figure 13 Répartition de l'âge des enfants dans la population interrogée

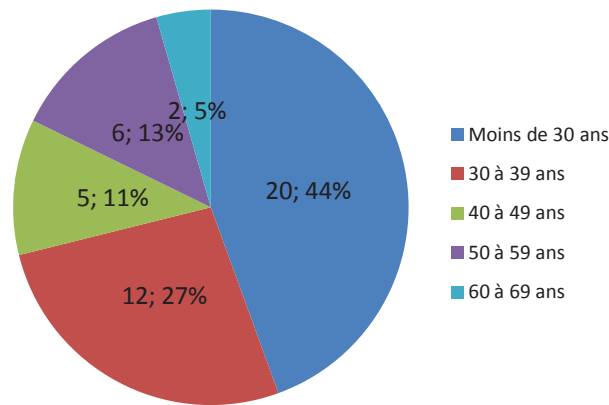
*21 ; 22% = nombre de patients ; pourcentage de patients*

Parmi les 95 enfants participant à cette étude, il y avait 53 garçons soit 55,8% et 42 filles soit 44,2%.

Ainsi, la population infantile étudiée est assez homogène avec 20 à 30% d'enfants par catégorie d'âge. De même, la répartition entre les 2 sexes est à peu près égale.

##### 4.3.1.1.2 Adultes

Les adultes ayant répondu au questionnaire ont tous donné leur âge. Parmi ces 45 patients, l'âge moyen est de 35,3 +/- 12,3 ans (médiane = 30 ans). Les adultes ayant moins de 30 ans sont au nombre de 20 et représentent ainsi 44,4% des patients interrogés, 12 personnes sont âgées de 30 à 39 ans soit 26,7%, 5 personnes sont âgées de 40 à 49 ans soit 11,1%, 6 personnes sont âgées de 50 à 59 ans soit 13,3% et enfin 2 personnes sont âgées de 60 à 69 ans soit 4,4%. Parmi cette cohorte adulte, le patient le plus jeune a 20 ans et le plus âgé 66 ans.



**Figure 14 Répartition de l'âge des adultes dans la population interrogée**

*6 ; 13% = nombre de patients ; pourcentage de patients*

L'âge de la population adulte interrogée n'est pas représentative de la population nationale (France, hors Mayotte) dont les chiffres ont été publiés par l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) au 1<sup>er</sup> janvier 2014 ( $p(\chi^2) = 8,4 \cdot 10^{-8}$ ). En effet, les personnes interrogées lors de notre étude sont pour la plupart âgées de moins de 30 ans (44,4% contre 15,8% dans la population générale). Ceci peut être expliqué par :

- Les jeunes adultes sont plus assidus quant à leur suivi hospitalier alors que les plus âgés l'abandonnent
- Le diagnostic et le suivi de la drépanocytose ont augmenté au fil des années (dépistage néonatal croissant et étendu à toute la France depuis 2000)
- Les flux migratoires africains ont été plus importants pendant les années 1980-1990 (Bouvier, 2012)
- Une espérance de vie qui s'accroît mais une mortalité qui reste prématurée par rapport à la population non malade. Cependant, cette cause ne semble pas la plus vraisemblable car l'espérance de vie des personnes atteintes de drépanocytose homozygote était d'ores et déjà de 42 ans pour les femmes et de 48 ans pour les hommes en 1994 (Platt et coll., 1994) et de 53 ans pour les hommes et 58,5 ans pour les femmes en 2001 (Wierenga et coll., 2001).

Cette population adulte est composée de 20 hommes (44,4% de la population) et de 25 femmes (55,6% de la population). Ainsi, la répartition entre les deux sexes est à peu près égale.

### 4.3.1.2 Type moléculaire de la maladie

Le type moléculaire de la maladie permet d'identifier les syndromes drépanocytaires les plus douloureux. En effet, comme nous l'avons vu auparavant, les formes homozygotes tout comme les formes S/ $\beta^0$  sont connues pour être plus algiques.

#### 4.3.1.2.1 Enfants

87 personnes (91,6%) ont précisé le type moléculaire de leur maladie: 71 personnes soit 81,6% sont drépanocytaires homozygotes, 11 personnes soit 12,6% sont drépanocytaires S/C, 3 personnes soit 3,5% sont drépanocytaires S/ $\beta$  thalassémie et 2 personnes soit 2,3% ont répondu qu'ils avaient une autre forme génétique de la maladie. Parmi les réponses pour « autres étiologies » une personne faisant partie du listing a répondu qu'elle était A/S et une autre personne ayant renvoyé son questionnaire par courrier n'a apporté aucune précision à cette réponse.

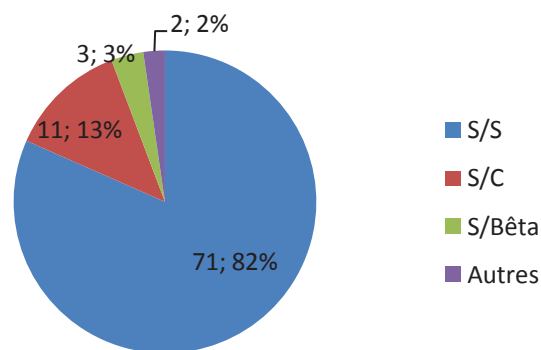
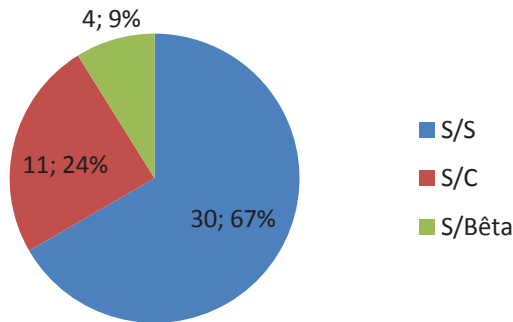


Figure 15 Répartition du type moléculaire de la maladie chez les enfants

*11 ; 13% = nombre de patients ; pourcentage de patients*

#### 4.3.1.2.2 Adultes

Parmi les 45 patients interrogés (100% de réponse), 30 personnes soit 66,7% sont drépanocytaires homozygotes (S/S), 11 personnes soit 24,4% sont S/C et 4 personnes soit 8,9% sont S/ $\beta$  thalassémie.



**Figure 16 Répartition du type moléculaire de la maladie chez les adultes**

*11 ; 24% = nombre de patients ; pourcentage de patients*

Les données de France métropolitaine en 2000 notifiaient que sur 170 enfants dépistés, 70% d'entre eux étaient S/S, 20% étaient S/C et 10% étaient S/thalassémie (Bardakdjian-Michau, 2003). Ces données sont similaires à celles retrouvées dans notre étude chez les adultes ( $p$  (chi2) = 0,8) avec 67% de S/S, 24% de S/C et 9% de S/ $\beta$  thalassémie. Par contre, chez les enfants ( $p$  (chi2) = 0,05), la proportion de S/S est augmentée (82% des enfants) mais reste corrélée aux données nationales (S/S > S/C > S/Bêta thalassémie). Cette différence chez les enfants peut s'expliquer par :

- Une population drépanocytaire qui a changé depuis 2000, avec un peu plus de 50% des enfants de notre étude âgés de moins de 10 ans
- Des patients S/ $\beta^0$  indifférenciés des patients S/S (hypothèse supposée par les médecins d'hématologie-oncologie pédiatrique du CHU de Rouen).

Ces données sont donc cohérentes avec la littérature et les statistiques officielles.

## 4.3.2 Qualité de vie

### 4.3.2.1 Fréquence annuelle des douleurs

#### 4.3.2.1.1 Enfants

Chez les enfants, 90 personnes (95% des personnes dont le questionnaire a été exploité) ont précisé la périodicité de leurs douleurs. Les personnes n'ayant pas répondu à cette question (5%) ont expliqué que pour eux, l'évaluation de la fréquence annuelle de leurs douleurs ou de celles de leur enfant était difficile car celle-ci variait beaucoup sur une année ou qu'ils n'avaient jamais ressenti de douleurs.

Parmi ces 90 réponses, les personnes ayant ressenti des douleurs tous les jours au cours de la dernière année sont au nombre de 2 soit 2,2%, 9 personnes soit 10% ont ressenti des douleurs toutes les semaines, 20 personnes soit 22,2% ont ressenti des douleurs tous les mois, 10 personnes soit 11,1% ont ressenti des douleurs 6 à 11 fois par an, 27 personnes soit 30% ont ressenti des douleurs 1 à 6 fois par an et enfin 22 personnes soit 24,4% n'ont pas ressenti de douleurs au cours de la dernière année.

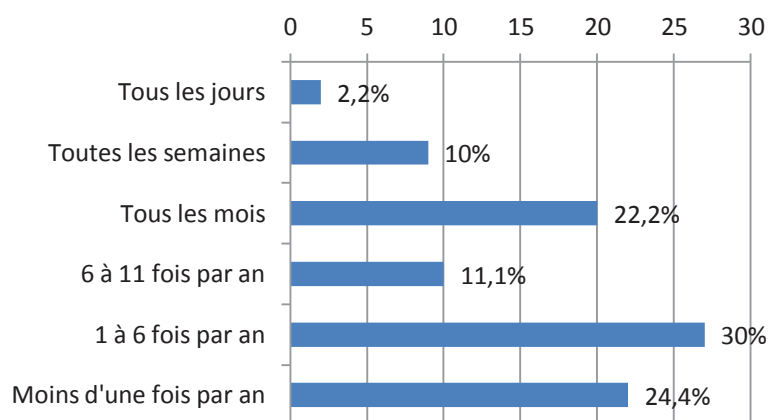


Figure 17 Fréquence des douleurs au cours de la dernière année chez les enfants

*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

Si l'on envisage la fréquence des douleurs au cours de la dernière année selon la forme génétique de la maladie, nous obtenons le tableau suivant :

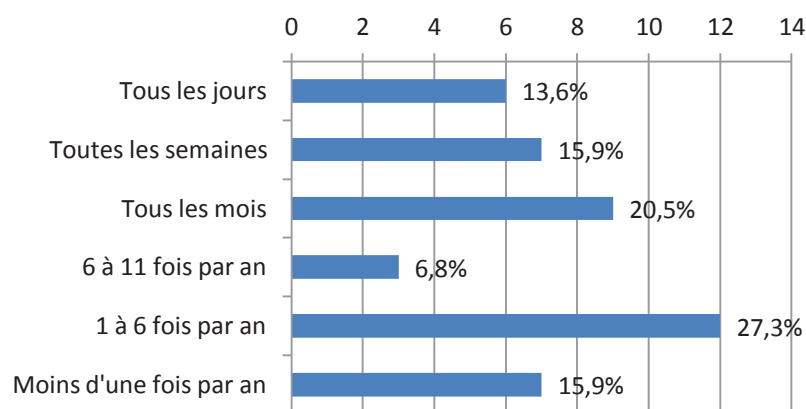
Tableau 22 Fréquence des douleurs selon le type moléculaire de la maladie chez les enfants

Fréquence des douleurs	Etiologie	S/S	S/C	S/ Bêta thalassémie	Non précisée
Tous les jours		2	0	0	0
Toutes les semaines		5	1	0	3
Tous les mois		16	4	0	0
6 à 11 fois par an		7	1	1	1
1 à 6 fois par an		21	2	1	3
Moins d'une fois par an		17	3	1	1
<b>Total</b>		<b>68</b>	<b>11</b>	<b>3</b>	<b>8</b>

Ainsi, chez les enfants, 34% des patients S/S, 45% des patients S/C et aucun patient S/ $\beta$  ont eu mal au moins une fois par mois au cours de la dernière année. Ces résultats ne correspondent pas à ce qui est retrouvé dans la littérature : les patients drépanocytaires homozygotes (et S/ $\beta^0$ ) sont normalement plus douloureux. Cette différence peut être expliquée par le fait que la majorité des enfants de notre cohorte ont moins de 5 ans (29%) et à ces âges, ce sont les parents qui ont répondu à la place de leurs enfants.

#### 4.3.2.1.2 Adultes

Une personne (2%) n'a pas répondu à cette question, expliquant que, comme précédemment, la fréquence des périodes où elle ressentait des douleurs, variait beaucoup au cours d'une année. Parmi les personnes qui ont répondu, 6 personnes soit 13,6% ressentent des douleurs quotidiennement, 7 personnes soit 15,9% ressentent des douleurs selon une fréquence hebdomadaire, 9 personnes soit 20,5% ont des douleurs de façon mensuelle, 3 personnes soit 6,8% ont des douleurs 6 à 11 fois par an, 12 personnes soit 27,3% sont algiques 1 à 6 fois par an et enfin 7 personnes soit 15,9% n'ont pas eu de sensations douloureuses au cours de la dernière année.



**Figure 18** Fréquence des douleurs au cours de la dernière année chez les adultes

*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

En couplant les données relatives à la forme génétique de la maladie et à la fréquence des douleurs (tableau 23) on s'aperçoit que 53% des drépanocytaires homozygotes et 40% des drépanocytaires d'étiologie S/C ont mal au moins « tous les mois ». Par contre seulement 25% des drépanocytaires S/ $\beta$  ont mal à cette même fréquence (aucune personne de cette étiologie ne ressent de douleurs « tous les jours »).

Tableau 23 Fréquence des douleurs selon le type moléculaire de la maladie chez les adultes

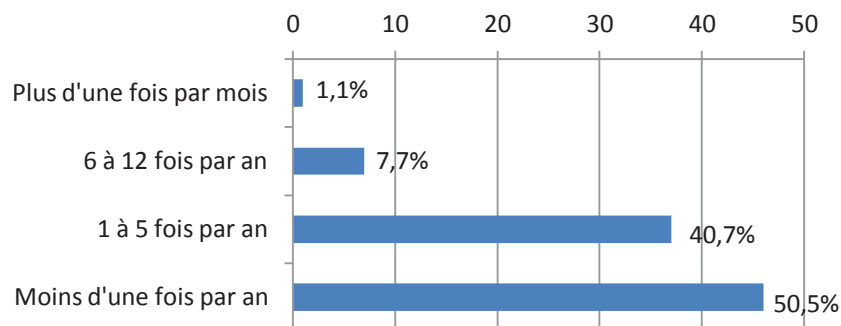
Fréquence des douleurs	Etiologie	S/S	S/C	S/ Bêta thalassémie
Tous les jours		5	1	0
Toutes les semaines		4	3	0
Tous les mois		7	1	1
6 à 11 fois par an		3	0	0
1 à 6 fois par an		7	2	3
Moins d'une fois par an		4	3	0
<b>Total</b>		<b>30</b>	<b>10</b>	<b>4</b>

Ainsi, 50% des adultes ont mal au moins tous les mois contre 34% des enfants. Cette différence concernant la fréquence des douleurs au cours de la dernière année ( $p$  (chi2) = 0,02) peut être expliquée par le fait que les parents répondent avec leurs enfants ou à leur place et ceci peut constituer un biais dans notre étude.

#### 4.3.2.2 Fréquence annuelle des hospitalisations

##### 4.3.2.2.1 Enfants

En ce qui concerne la fréquence des hospitalisations (en rapport avec la drépanocytose) au cours de la dernière année, 91 personnes (96%) ont répondu. Le nombre d'enfants n'ayant pas été hospitalisés au cours de la dernière année est de 46 soit 50,5%, 37 enfants soit 40,7% ont été hospitalisés 1 à 5 fois, 7 enfants soit 7,7% ont été hospitalisés 6 à 12 fois par an et 1 enfant soit 1,1% a été hospitalisé plus d'une fois par mois. Là encore les non réponses correspondent soit à une difficulté d'évaluer la fréquence annuelle des hospitalisations, soit de parents d'enfants non douloureux qui n'ont pas répondu.

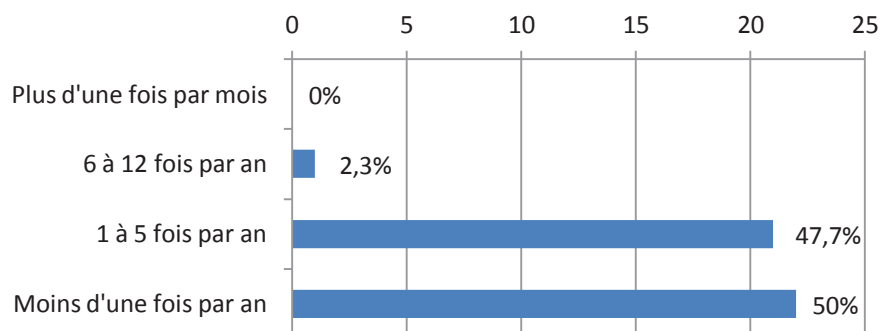


**Figure 19** Fréquence des hospitalisations au cours de la dernière année chez les enfants

*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

#### 4.3.2.2.2 Adultes

Chez les adultes, 22 personnes soit 50% n'ont pas été hospitalisées au cours de l'année précédente, 21 personnes soit 47,7% ont été hospitalisées 1 à 5 fois par an et 1 personne soit 2,3% a été hospitalisée 6 à 12 fois par an.



**Figure 20** Fréquence des hospitalisations au cours de la dernière année chez les adultes

*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

La fréquence des hospitalisations est donc similaire chez les enfants et adultes (test du Chi2 non réalisable). En effet environ 50% de la population étudiée est hospitalisée moins d'une fois par an. Les personnes hospitalisées au moins une fois par an, ont majoritairement répondu l'être 1 à 5 fois (40,7% chez les enfants et 47,7% chez les adultes), ce qui correspond aux données du bulletin épidémiologique hebdomadaire (2012) qui, sur un suivi de 12 mois, décrit en moyenne 3 hospitalisations par an chez les personnes atteintes de drépanocytose. Chez les enfants, il y a une proportion légèrement augmentée de personnes hospitalisées tous



les mois ou tous les 2 mois. Ceci peut être expliqué par le fait que les parents prenant en charge une maladie qui leur est parfois inconnue, vont plus rapidement à l'hôpital ou n'utilisent pas toute la stratégie antalgique à leur disposition par peur de mal faire.

### 4.3.3 Scolarité

#### 4.3.3.1 L'enfant est-il scolarisé ?

Parmi les enfants ayant participé à cette étude, 80 soit 84,2% sont scolarisés. Chez les adultes, 5 personnes soit 11,4% sont en études supérieures.

#### 4.3.3.2 Niveau scolaire

Sur les 80 enfants scolarisés, 23 soit 28,8% sont à l'école maternelle, 22 soit 27,5% sont à l'école primaire, 18 soit 22,5% sont au collège, 11 soit 13,8% sont au lycée, 2 soit 2,5% sont en études supérieures et 4 soit 5% ont répondu « autres ». En ce qui concerne cette dernière catégorie, une personne a précisé que son enfant était en classe spécialisée et une autre que son enfant était institutionnalisé en crèche.

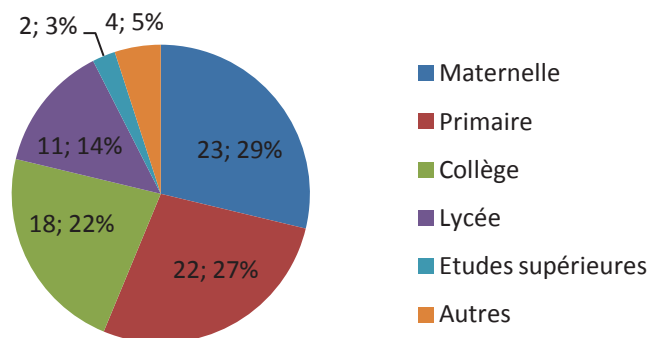


Figure 21 Niveau scolaire des enfants

*11 ; 14% = nombre de patients ; pourcentage de patients*

Parmi ces enfants, 8 (10%) ont du retard dans leur scolarité, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas dans l'établissement où ils devraient être à leur âge (école maternelle de 3 à 6 ans, primaire de 6 à 11 ans, collège de 11 à 15 ans, lycée de 15 à 18 ans).

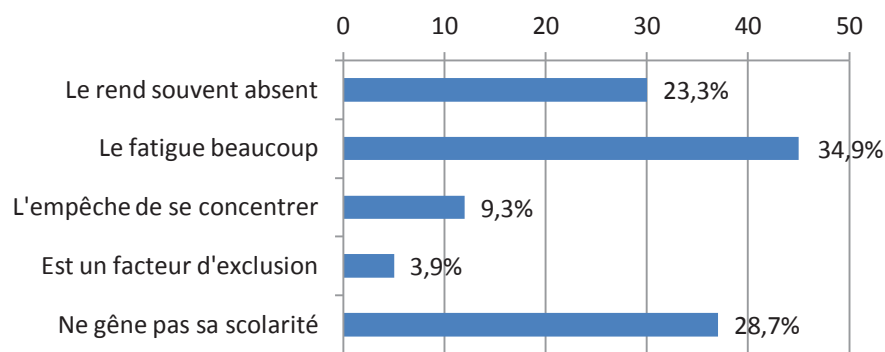
#### 4.3.3.3 Impact de la maladie

##### 4.3.3.3.1 Enfants

Les 80 enfants scolarisés (ou leurs parents) ont été interrogés sur la manière dont la maladie pouvait gêner leur scolarité. Cette question était une question à choix multiples : 129

réponses ont été données par 80 patients soit une moyenne de 1,6 réponses par patient. La proposition « le rend souvent absent » a été cochée 30 fois soit à 23,3%, « le fatigue beaucoup » a été cochée 45 fois soit à 34,9%, « l'empêche de se concentrer » a été cochée 12 fois soit à 9,3%, « est un facteur d'exclusion » a été cochée 5 fois soit à 3,9% et enfin la proposition « ne gêne pas sa scolarité » a été cochée 37 fois et représente 28,7% des réponses. Ainsi pour 46,3% des patients (37 sur 80 interrogés) la drépanocytose ne gêne pas leur scolarité.

Notons qu'a priori la réponse « ne gêne pas sa scolarité » devait exclure les autres. Cependant 7 patients (9%) l'ont coché en plus d'autres propositions.



**Figure 22 Impact de la maladie chez les enfants**

*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

#### 4.3.3.3.2 Adultes scolarisés

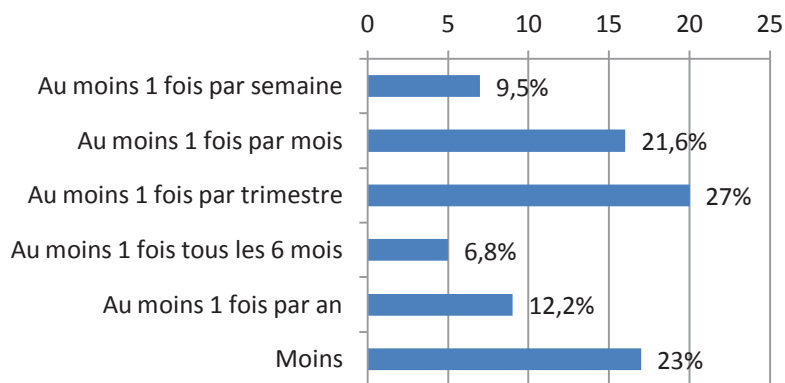
En ce qui concerne les adultes scolarisés, les réponses « le fatigue beaucoup » et « l'empêche de se concentrer » ont été cochées par 3 personnes (27%), les réponses « le rend souvent absent » et « ne gêne pas sa scolarité » par 2 personnes (18%) et la réponse « est un facteur d'exclusion » par une personne (9%).

#### 4.3.3.4 Fréquence de l'absentéisme scolaire

##### 4.3.3.4.1 Enfants

74 personnes (soit 92,5% des enfants scolarisés) ont répondu à la question à choix unique qui concernait la fréquence des absences des enfants sur leur lieu scolaire. Les personnes n'ayant pas répondu à cette question ont précisé qu'il était difficile pour eux de juger de leurs absences car celles-ci pouvaient varier sur une même année. Ainsi, 7 personnes soit 9,5% sont

absentes de leur lieu scolaire « au moins une fois par semaine », 16 personnes soit 21,6% sont absentes « au moins une fois par mois », 20 personnes soit 27% sont absentes « au moins une fois par trimestre », 5 personnes soit 6,8% sont absentes « au moins une fois tous les 6 mois », 9 personnes soit 12,2% sont absentes « au moins une fois par an » et 17 personnes soit 23% sont absentes « moins d'une fois par an ».



**Figure 23 Fréquence absentéisme scolaire**

*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

Notons qu'un des patients suivi en Oncologie Hématologie Pédiatrique est scolarisé et a un emploi salarié. Ses réponses concernant l'impact de la maladie et la fréquence de ses absences étant identiques, nous n'allons pas les traiter deux fois.

#### 4.3.3.4.2 Adultes

Sur les 5 adultes interrogés scolarisés, 2 sont absents au moins une fois par mois, 2 au moins une fois par trimestre et 1 au moins une fois tous les 6 mois.

### 4.3.4 Emploi

#### 4.3.4.1 Avez-vous un emploi ?

Parmi les 40 patients adultes (non scolarisés) 20 personnes soit 50% ont un emploi. Parmi ceux qui ont précisé leur emploi (19 personnes soit 95%), il y a 12 employés (63%), 3 ouvriers (16%), 2 cadres (11%) et 2 professions intermédiaires (11%). Ces données ne nous permettent pas de faire un test statistique tel que le Chi2 mais notre population diffère des chiffres de l'INSEE, 2012. En effet, au sein de la population interrogée, il y a une part beaucoup plus importante de personnes faisant partie de la catégorie « employés » au détriment des autres catégories socioprofessionnelles (tableau 24).

Tableau 24 Catégories socioprofessionnelles de l'étude versus données INSEE 2012

Catégorie socioprofessionnelle	Chiffres INSEE 2012	Etude
Agriculteurs	2%	0%
Artisans, commerçants, chef d'entreprise	6,5%	0%
Cadres, professions intellectuelles	18%	11%
Professions intermédiaires	24,7%	11%
Employés	28,1%	63%
Ouvriers	20,8%	16%

#### 4.3.4.2 Impact de la maladie sur l'emploi

Deux personnes n'ayant pas d'emploi (10% des personnes sans emploi) ont tout de même répondu sur la manière dont la maladie impactait leur vie. Ainsi 39 réponses ont été données par 22 patients soit une moyenne de 1,8 réponses par patient. La proposition « vous rend souvent absent » a été choisie par 8 patients soit à 20,5%, « vous fatigue beaucoup » par 15 patients soit à 38,5%, « vous empêche de vous concentrer » par 6 personnes soit à 15,4%, « est un facteur d'exclusion » par 7 personnes soit à 17,9% et enfin la proposition « la drépanocytose ne gêne pas mon emploi » a été choisie par 3 personnes et représente donc 7,7% des réponses ou 13,6% des personnes interrogées.

Un patient a coché la réponse « ne gêne pas votre travail » en plus d'autres propositions.

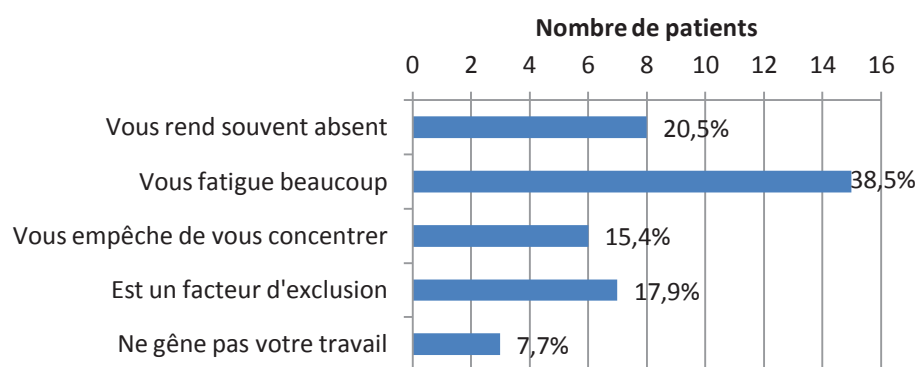


Figure 24 Impact de la maladie sur l'emploi

*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

#### 4.3.4.3 Fréquence de l'absentéisme au travail

Toutes les personnes ayant un emploi parmi les adultes interrogés ont déclaré la fréquence de leurs absences sur leur lieu de travail. Ainsi, 1 personne soit 5% des patients interrogés est absente plus d'une fois par semaine sur son lieu de travail, 1 soit 5% est absente au moins une fois par semaine, 4 soit 20% sont absentes au moins une fois par mois, 3 soit 15% sont absentes au moins une fois par trimestre, 4 soit 20% le sont au moins une fois par an et enfin 7 personnes (35%) n'ont pas été absentes sur leur lieu de travail au cours de la dernière année.

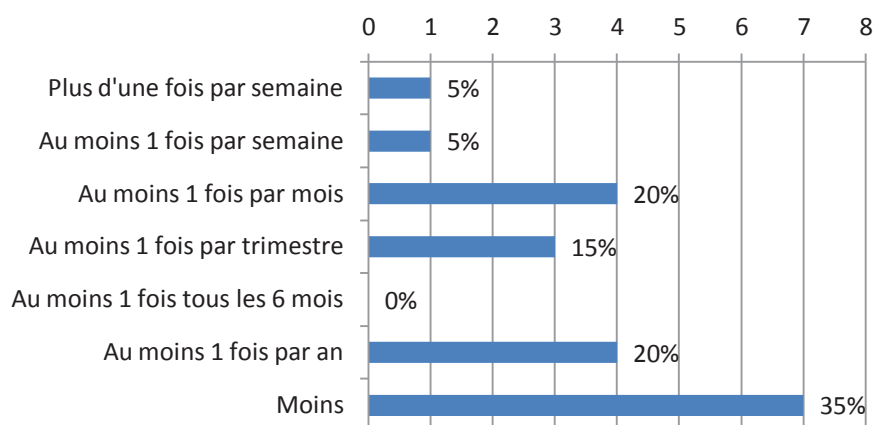


Figure 25 Fréquence absentéisme au travail

*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

Ce qui perturbe le plus la qualité de vie des personnes drépanocytaires sont la fatigue (34 à 38% des réponses) et l'absentéisme au travail ou scolaire (20 à 23%) que la maladie engendre. Ces données sont peu comparables aux autres études, la qualité de vie étant évaluée de multiples façons. En effet, Panepinto et coll. en 2005 ont comparé la perception qu'avaient de la maladie les enfants drépanocytaires et leurs parents en ce qui concerne son impact sur l'activité physique, l'estime de soi, la santé mentale etc. De même, Fuggle et coll. en 1996 ont étudié, à l'aide d'un journal complété par des patients drépanocytaires et non drépanocytaires, le nombre de jour où la douleur les empêchait de faire leurs activités quotidiennes (aller à l'école, faire leur devoir, voir des amis, boire et manger, regarder la télévision etc.).

## 4.3.5 Gestion médicamenteuse de la crise

### 4.3.5.1 Traitement de 1<sup>ère</sup> intention

#### 4.3.5.1.1 Enfants

85% des enfants interrogés prennent au moins un médicament antalgique, ce chiffre est retrouvé dans un article publié par Guitton et Perrin en décembre 2013.

Les personnes n'ayant pas déclaré de traitement de 1<sup>ère</sup> intention sont les très jeunes enfants (qui n'ont jamais eu de douleurs) ou les enfants non douloureux (un enfant greffé, 3 patients S/C et un patient S/ $\beta^+$  ne ressentent pas de douleurs). La moyenne d'âge des patients ne prenant pas de traitement antalgique est de 6 ans (le plus jeune a 4 mois et le plus âgé a 13 ans).

Parmi les traitements pris en 1<sup>ère</sup> intention, le paracétamol a été coché 74 fois sur 89 réponses, ainsi ce traitement est pris à 83,1% ; l'acide acétylsalicylique a été coché par 5 personnes, ainsi il est pris à 5,6% ; l'association codéine-paracétamol a été cochée 4 fois soit à 4,5%, l'intitulé « autres médicaments » a été coché 3 fois soit à 3,4% (une personne a précisé que cet autre antalgique était l'acide folique (Speciafoldine®) dont elle doublait la dose quand elle était douloureuse) ; l'ibuprofène a été coché 2 fois soit à 2,3% et enfin l'acide méfénamique a été coché 1 fois soit à 1,1%. Ainsi, 9% des patients prennent un AINS en 1<sup>ère</sup> intention et 4,5% prennent un opiacé de palier 2.

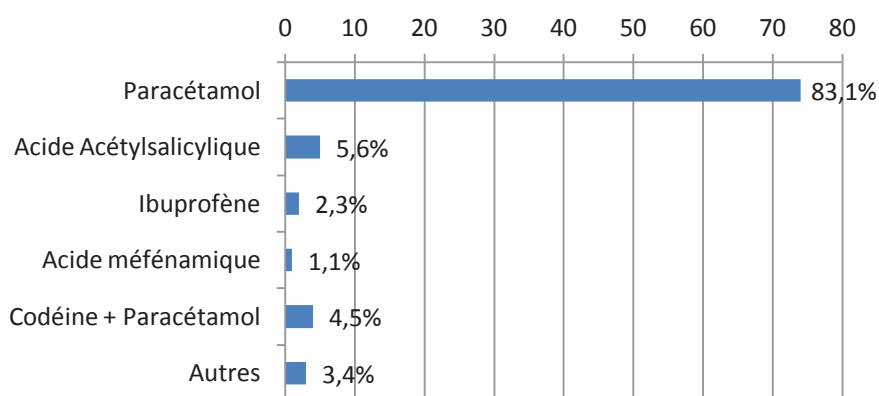


Figure 26 Traitement de 1<sup>ère</sup> intention pris par les enfants

*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

Quatre personnes (5% des personnes prenant au moins un traitement antalgique) prennent plus d'un médicament en 1<sup>ère</sup> intention (trois personnes associent le paracétamol à un ou deux anti-inflammatoires non stéroïdiens ; une personne l'associe à un opiacé, en dehors de l'association codéine-paracétamol).

Les données ont ensuite été précisées pour chaque personne. En effet à l'aide de la base de données VIDAL 2013 et des RCP des différents médicaments cités précédemment, les résultats ont été traités de façon à savoir si les personnes utilisaient le médicament à la bonne posologie (selon l'âge, le poids, la dose et la fréquence), et s'il n'y avait pas de contre-indications (notamment selon l'âge de l'enfant). Les résultats ont alors été étudiés sur 73 patients (90% des patients prenant au moins un médicament antalgique) qui ont apporté toutes les informations nécessaires au traitement de ces données. Parmi ces 73 patients, 53 personnes soit 72,6% respectaient la posologie du médicament qu'elles prenaient en 1<sup>ère</sup> intention. 66 personnes soit 90,4% prenaient du paracétamol en 1<sup>ère</sup> intention et parmi elles, 48 soit 72,7% respectaient la posologie du médicament.

L'origine du mésusage du paracétamol chez l'enfant tient à des prises trop rapprochées (toutes les 4h au lieu de toutes les 6h) pouvant entraîner une insuffisance hépatique aiguë sévère au long cours par accumulation.

En ce qui concerne les circonstances de la prise d'antalgiques 3 personnes sur 4 mentionnent le mot douleur dans leurs réponses.

#### 4.3.5.1.2 Adultes

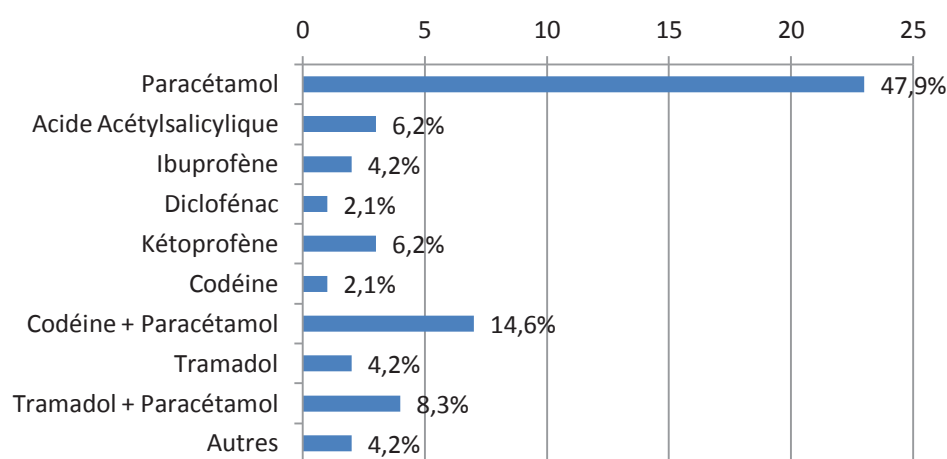
Parmi les 45 adultes interrogés, un seul adulte (d'étiologie S/C) ne prend pas de traitement de 1<sup>ère</sup> intention car n'est plus douloureux depuis qu'il a atteint l'âge adulte. Nous pouvons supposer que le nombre important de patients prenant au moins un traitement antalgique est dû au fait que, chez les enfants, ce sont les parents qui modulent la prise d'antalgiques selon la plainte de leur progéniture alors que les adultes peuvent prendre des médicaments en prévention des douleurs.

Les 44 personnes interrogées ont donné 48 réponses car 4 d'entre elles prennent plusieurs médicaments en 1<sup>ère</sup> intention (2 personnes associent le paracétamol à un anti-inflammatoire non stéroïdien et 2 personnes associent deux opiacés).

Le traitement de 1<sup>ère</sup> intention majoritairement pris est, comme chez les enfants, le paracétamol (coché 23 fois soit à 47,9%) cependant il est moins utilisé ( $p(\chi^2) = 1,6 \cdot 10^{-7}$ ).

L'autre médicament le plus pris par les adultes est l'association de la codéine et du paracétamol cochée 7 fois soit à 14,6%. Ensuite l'association du tramadol et du paracétamol a été cochée 4 fois soit à 8,3%, l'acide acétylsalicylique et le kétoprofène ont tous les deux été cochés 3 fois soit à 6,2%, l'ibuprofène, le tramadol seul et la proposition « autres médicaments » ont tous les trois été cochés 2 fois soit à 4,2% et enfin la codéine seule et le diclofénac ont été cochés 1 fois soit à 2,1%. Ainsi, 18,8% des patients interrogés prennent un AINS et 29,2% un antalgique opiacé de palier 2.

Les « autres médicaments » pris par les patients sont le tétrazépam, Myolastan® dont l'AMM est suspendue depuis le 8 juillet 2013 (ANSM, 2013) et des opiacés pris par une même personne tels que l'Actiskenan® (sulfate de morphine) et le Durogesic® (fentanyl).



**Figure 27 Traitement de 1ère intention pris par les adultes**

*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

Comme pour les enfants, l'étude de l'usage des médicaments pris par les patients a ensuite été réalisée. 39 des 44 patients interrogés (89%) ont donné les informations nécessaires pour l'analyse des résultats : 28 personnes soit 71,8% respectent la posologie du traitement qu'ils utilisent en 1<sup>ère</sup> intention. Le médicament le plus utilisé est le paracétamol : la posologie du RCP est respectée chez 16 personnes sur 19 utilisant ce médicament soit chez 84,2% des patients. Par contre, parmi les 11 personnes ne respectant pas la posologie du médicament qu'ils prennent en 1<sup>ère</sup> intention, 4 personnes soit 36,4% prennent des anti-inflammatoires non stéroïdiens.



Ainsi le risque lié à l'utilisation des AINS n'est pas à négliger. En tout, ils ont été cochés 9 fois sur 48 réponses soit à 19%. Ce sont ces derniers qui posent un problème de mésusage avec 50% des personnes prenant un AINS en 1<sup>ère</sup> intention qui ne respectent pas la posologie (prises trop rapprochées ou dose par prise trop élevée). A noter qu'un patient prend dès la première intention l'association fentanyl (Durogesic®) et morphine à libération immédiate (Actiskenan®) ce qui peut exposer à un risque de tolérance et peut être de dépendance si l'on se rapporte à la fréquence de ses douleurs (tous les jours) même si cela peut provenir d'une douleur très forte à chaque crise et n'ayant jamais été soulagée. L'usage des co-analgésiques tels que les antidépresseurs ou les antiépileptiques n'ayant pas été étudié, nous ne pouvons pas savoir si ce patient possède l'arsenal thérapeutique pour traiter son hyperalgésie.

Lorsque les patients adultes sont interrogés sur les circonstances de la prise d'antalgiques 25 patients sur 29 ayant répondu à la question, soit 86,2% mentionnent le mot « douleurs » ou « crise » dans leurs réponses.

#### **4.3.5.2 Traitement de seconde intention**

##### 4.3.5.2.1 Enfants

Un traitement de seconde intention est pris par 50 personnes sur les 95 personnes interrogées soit par 53% des malades. Les personnes prenant un traitement de 1<sup>ère</sup> intention étaient au nombre de 81 ainsi 61,7% des personnes prenant un traitement de 1<sup>ère</sup> intention prennent un traitement de seconde intention.

Ce faible pourcentage peut être expliqué par :

- Une prise en charge efficace de la douleur par le traitement de première intention avec parfois un traitement fort d'emblée (codéine)
- Une mauvaise maîtrise des autres traitements antalgiques par les parents qui n'osent pas donner autre chose

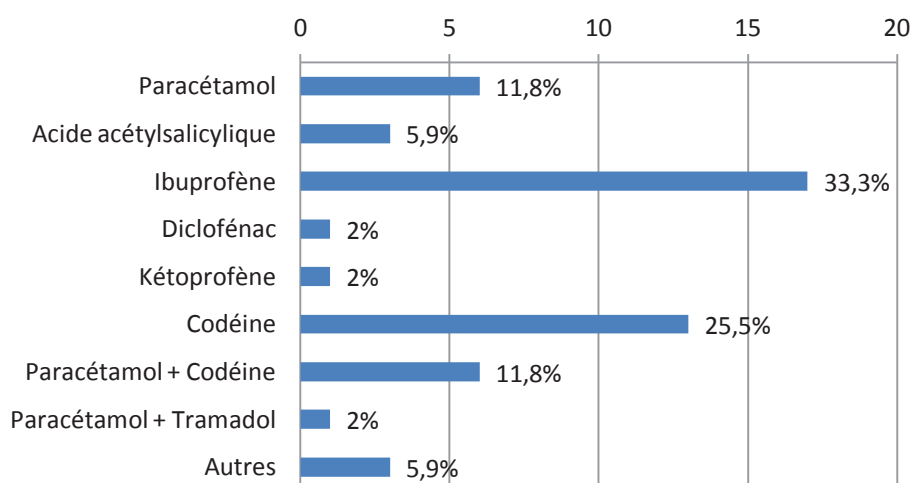
Une seule personne prend plus d'un médicament en seconde intention (associant le paracétamol et la codéine).

Le paracétamol a été coché 6 fois comme traitement de seconde intention soit dans 11,8% des réponses, l'acide acétylsalicylique a été coché 3 fois soit à 5,9%, l'ibuprofène a été coché 17 fois soit à 33,3%, le kétoprofène, le diclofénac et l'association tramadol-paracétamol ont été cochés 1 fois soit à 2%, la codéine a été cochée 13 fois soit à 25,5%,

l'association paracétamol-codéine 6 fois soit à 11,8% et enfin la proposition « autres » a été cochée 3 fois soit à 5,9%. Ainsi, 43,1% des patients prennent un AINS en seconde intention et 39,2% un antalgique opiacé de palier 2.

Les 3 personnes ayant coché la proposition « autres » ont précisé leur propos : une personne déclare donner un antibiotique en seconde intention, une autre déclare donner de l'acide folique et la dernière signale « boire de l'eau » comme traitement de seconde intention. Ces derniers éléments, soulèvent la question du placebo dans la prise en charge de la douleur chez le patient drépanocytaire. En effet, un antibiotique ou l'acide folique n'agissent sur aucune composante de la douleur.

L'association paracétamol-codéine est prise par 3 patients âgés de moins de 15 ans ; or seuls les comprimés effervescents sécables peuvent être utilisés dès 3 ans. Malheureusement la forme galénique administrée n'a pas été précisée dans le questionnaire réalisé.



**Figure 28 Traitement de 2<sup>de</sup> intention pris par les enfants**

*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

En ce qui concerne le respect des posologies et des contre-indications, 42 personnes sur les 50 interrogées (84%) ont donné toutes les informations nécessaires à l'analyse des résultats : 28 personnes soit 66,7% respectent la posologie de leur traitement de seconde intention. Les deux principaux traitements pris au sein de cette cohorte de 42 personnes sont également l'ibuprofène et la codéine. L'ibuprofène est pris par 14 personnes soit par 33,3% des patients avec 6 personnes soit 43% qui ne respectent pas la posologie définie par le RCP.

Ce mésusage chez les enfants vient de prises rapprochées exposant à un risque de troubles gastroduodénaux (douleurs, ulcères, hémorragies) et d'insuffisance rénale aiguë, risque accru par la pathologie drépanocytaire. Par contre, la codéine est bien utilisée : prise par 12 personnes soit à 28,6%, sa posologie est respectée par 92% des patients (et ceci peut être au détriment des AINS...).

A noter, qu'au moment de l'étude, de nouvelles recommandations (ANSM, Point d'information du 12 avril 2013) concernant l'utilisation de la codéine chez les enfants sont parues, conseillant aux prescripteurs de ne plus l'utiliser chez l'enfant âgé de moins de 12 ans compte tenu des voies de métabolisation de la codéine et du risque d'insuffisance respiratoire. Or, tous les patients interrogés disposaient chez eux de codéine, prescrite antérieurement, à domicile.

Les personnes prenant un traitement de seconde intention ont déclaré à 61% prendre celui-ci en association au traitement de 1<sup>ère</sup> intention (30 personnes sur 49 réponses). Les associations de ces deux traitements sont principalement représentées par l'association du paracétamol à un anti-inflammatoire non stéroïdien (ibuprofène, acide acétylsalicylique ou kétoprofène) par 16 patients soit dans 53% des cas ou du paracétamol à la codéine par 9 patients soit dans 30% des cas.

L'intervalle de temps entre les deux premiers traitements a été déclaré supérieur ou égal à 3h par plus de 3 personnes sur 4 (35 réponses sur 45 soit dans 78% de cas).

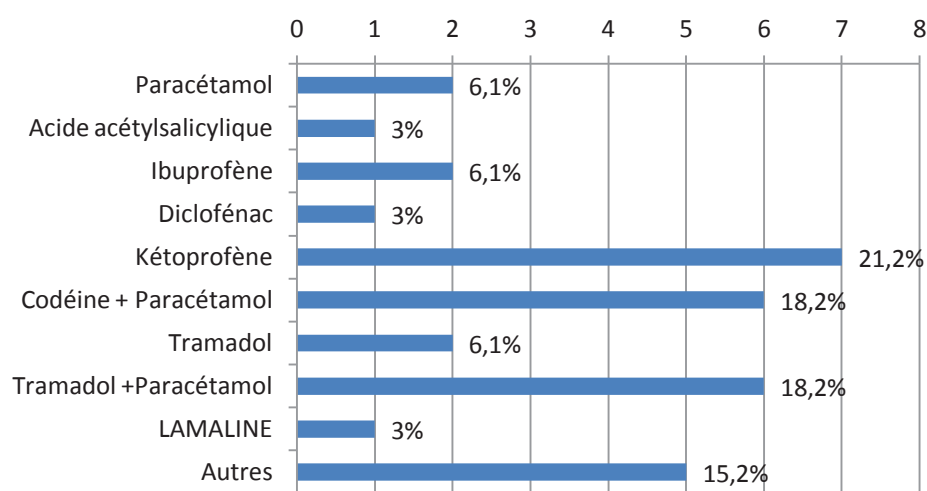
#### 4.3.5.2.2 Adultes

Un traitement de seconde intention est pris par 32 personnes (71%) c'est-à-dire que 72,8% des personnes prenant un traitement de 1<sup>ère</sup> intention prennent un traitement de seconde intention. Parmi elles, une personne prend 2 traitements en seconde intention. Ainsi, les adultes prennent plus de médicaments que les enfants ( $p$  (chi2) = 0,09) pour traiter leurs douleurs (61,7% des enfants prennent un traitement de seconde intention).

Le traitement de seconde intention pris par la majorité des personnes interrogées est un anti-inflammatoire non stéroïdien : le kétoprofène, qui a été coché 7 fois soit à 21,2%. Ensuite les associations codéine-paracétamol et tramadol-paracétamol ont été cochées 6 fois soit à 18,2%, la proposition « autres » a été cochée 5 fois soit à 15,1% ; le tramadol, l'ibuprofène et le paracétamol ont été cochés 2 fois soit à 6,1% et enfin l'acide acétylsalicylique, le

diclofénac et l'association paracétamol-opium-caféine (Lamaline®) ont été cochés 1 fois soit à 3%.

Les personnes ayant répondu « autres médicaments » ont précisé prendre de l'Acupan® pour deux d'entre elles (néfopam, utilisation hors AMM par voie orale ; Aymard et coll., 2003), de l'Actiskenan® (sulfate de morphine), de l'Actiq® (fentanyl) et de l'oxygène à domicile. Ainsi 33,3% des patients prennent un AINS en seconde intention, 42,4% un antalgique opiacé de palier 2 et 6% un antalgique opiacé de palier 3.



**Figure 29 Traitement de 2nde intention pris par les adultes**

*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

En ce qui concerne le respect des posologies du traitement de seconde intention, 27 personnes (84%) ont permis l'analyse des médicaments et des posologies utilisés. Ainsi, 13 personnes sur 27 soit 48% ne respectent pas les posologies des RCP. En effet, 5 personnes sur les 6 (soit 83%) utilisant du kétoprofène renouvellent leurs prises trop fréquemment. De même 3 personnes sur 5, n'utilisent pas le médicament Ixprim® (tramadol-paracétamol) à la bonne posologie. Par contre, l'intégralité des personnes utilisant des médicaments associant le paracétamol et la codéine respectent la posologie préconisée.

Les principaux risques avec le tramadol, très utilisé depuis l'arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène, sont les nausées et vomissements, une dépression respiratoire (majorant un syndrome thoracique aigu) et des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Aussi se pose la question de l'utilisation de l'Actiq® ou d'une nouvelle forme

de fentanyl à libération immédiate, quasi instantanée pouvant être assimilée à un shoot, qui expose à un risque accru de dépendance en cas de susceptibilité.

Les personnes prenant un médicament en seconde intention ont déclaré le prendre en association au premier dans 41,9% des cas. Les associations paracétamol-AINS ou paracétamol-opiacés ou paracétamol-opiacés-AINS sont utilisées dans environ 1/3 des cas chacune.

L'intervalle de temps entre le traitement de première et de seconde intention est supérieur à 3h pour 63% des personnes ayant répondu à cette question (17 personnes sur 27).

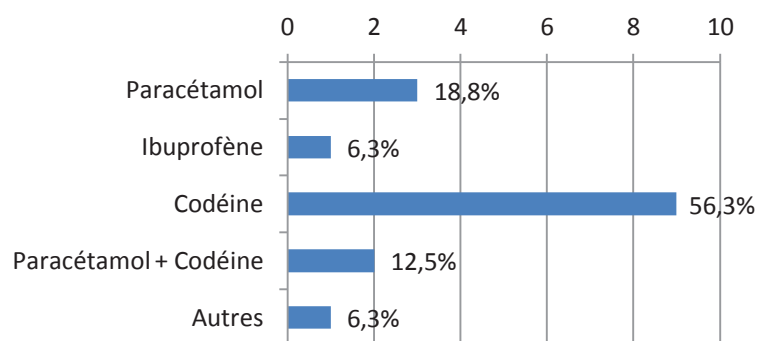
#### **4.3.5.3 Traitement de 3<sup>ème</sup> intention**

##### 4.3.5.3.1 Enfants

Les personnes prenant un traitement de 3<sup>ème</sup> intention sont au nombre de 15 et représentent ainsi 16% des personnes ayant répondu au questionnaire. Aussi, 30% des personnes prenant un traitement en seconde intention prennent un traitement de troisième intention. Parmi ces personnes, une a déclaré avoir recours à plusieurs traitements de troisième intention.

Parmi ces traitements, le paracétamol a été coché 3 fois soit dans 18,8% des cas, l'ibuprofène 1 fois soit à 6,3%, la codéine 9 fois soit à 56,3%, l'association paracétamol-codéine 2 fois soit à 12,5% et la proposition « autres » 1 fois soit à 6,3%. Ainsi, la grande majorité des patients (68,8%) utilisent un opiacé de palier 2 en troisième intention et 6,3% utilisent un AINS.

La personne ayant répondu « autres » a précisé que son traitement était le fait d'aller aux urgences.



**Figure 30 Traitement de 3<sup>ème</sup> intention pris par les enfants**

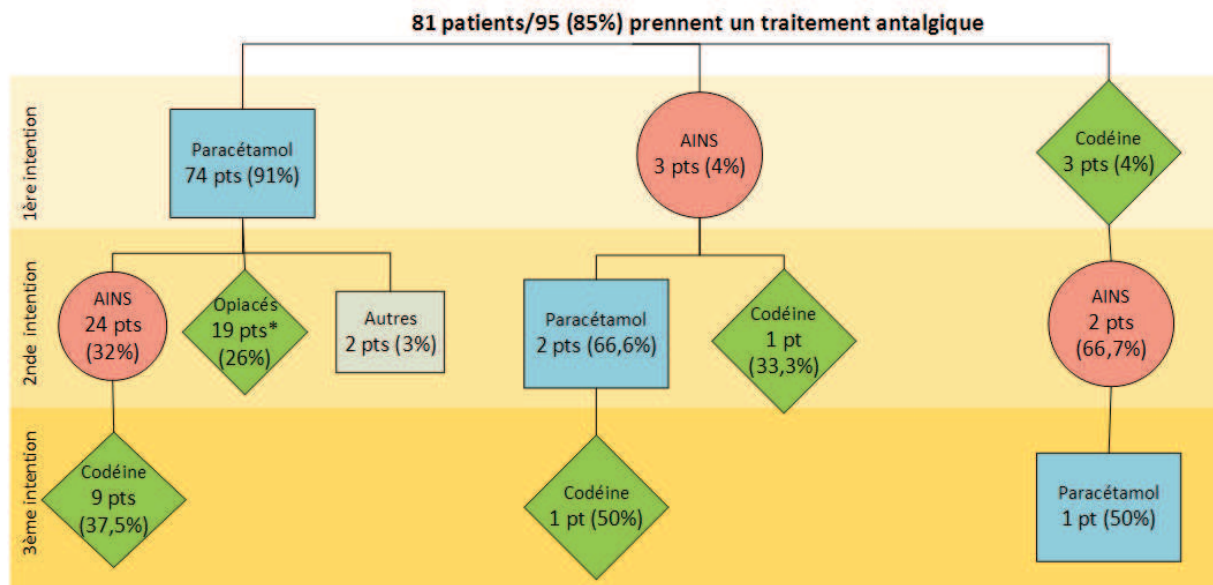
*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

On voit donc que le traitement de 3<sup>ème</sup> intention majoritairement pris est la codéine (11 personnes soit 73% prennent de la codéine seule ou en association). Parmi ces 11 personnes, 8 soit 73% suivent le schéma suivant : paracétamol en première intention, anti-inflammatoire non stéroïdien en seconde intention et médicament à base de codéine en 3<sup>ème</sup> intention.

Parmi les patients prenant un traitement de 3<sup>ème</sup> intention, 11 personnes (73%) ont apporté les informations nécessaires au traitement des données concernant le respect des posologies des médicaments. Parmi ces personnes 10 soit 91% respectent la posologie de leur traitement (la personne ne la respectant pas renouvelle la prise d'un comprimé de paracétamol-codéine toutes les 2h). Au sein de ce groupe, 7 personnes soit 64% prennent de la codéine seule et toutes respectent la posologie de l'AMM. Ainsi, les personnes prenant jusqu'à 3 traitements antalgiques maîtrisent l'usage de ceux-ci.

Contrairement au traitement de seconde intention ( $p(\chi^2) = 5,2 \cdot 10^{-8}$ ), 77% des patients (10 personnes sur 13) déclarent ne pas associer ce traitement à celui utilisé en seconde intention.

L'intervalle de temps entre les deux traitements est supérieur ou égal à 3h pour 12 personnes sur 13 soit dans 92% des cas.



\*1 Personne prend du Tramadol (Ixprim®), 18 de la codéine  
Autres traitements: acide folique, hydratation.

**Figure 31 Stratégie thérapeutique utilisée par les enfants**

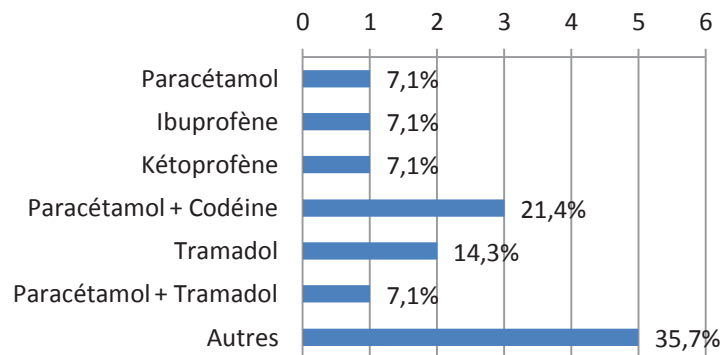
*Cette figure représente la succession d'antalgiques que les patients peuvent prendre à domicile. Par exemple, parmi les 74 patients prenant du paracétamol en 1<sup>ère</sup> intention, 24 patients prennent des AINS en seconde intention, 19 patients prennent des opiacés, 2 patients prennent un autre médicament et 29 patients ne prennent aucun traitement de seconde intention. pt(s) = patient(s)*

#### 4.3.5.3.2 Adultes

14 personnes prennent un traitement de 3<sup>ème</sup> intention à visée antalgique. Celles-ci représentent 44% des patients prenant un traitement de seconde intention et 32% des personnes prenant au moins un traitement antidouleur dans le cadre de leur maladie. Les adultes prenant un traitement de seconde intention sont donc plus nombreux que les enfants à prendre un traitement de troisième intention ( $p$  (chi2) = 0,04).

La majorité des patients prenant un médicament de 3<sup>ème</sup> intention (5 sur 14 soit 35,7%) ont répondu qu'ils prenaient un « autre médicament ». Parmi ces « autres médicaments », 3 personnes prennent de la morphine (à libération immédiate ou prolongée) ou un opiacé de palier 3, 1 personne prend du Cartrex® (acéclofénac) et une personne va aux urgences. En ce qui concerne les autres traitements, 3 personnes soit 21,4% prennent l'association codéine-paracétamol, 2 personnes soit 14,3% prennent du tramadol et enfin les propositions paracétamol, ibuprofène, kétoprofène et l'association tramadol-paracétamol ont chacune été cochées par 1 personne soit à 7,1%. Ainsi 21,4% des patients prennent un AINS en traitement

de 3<sup>ème</sup> intention, 42,9% prennent un antalgique opiacé faible et 21,4% prennent un antalgique opiacé fort.



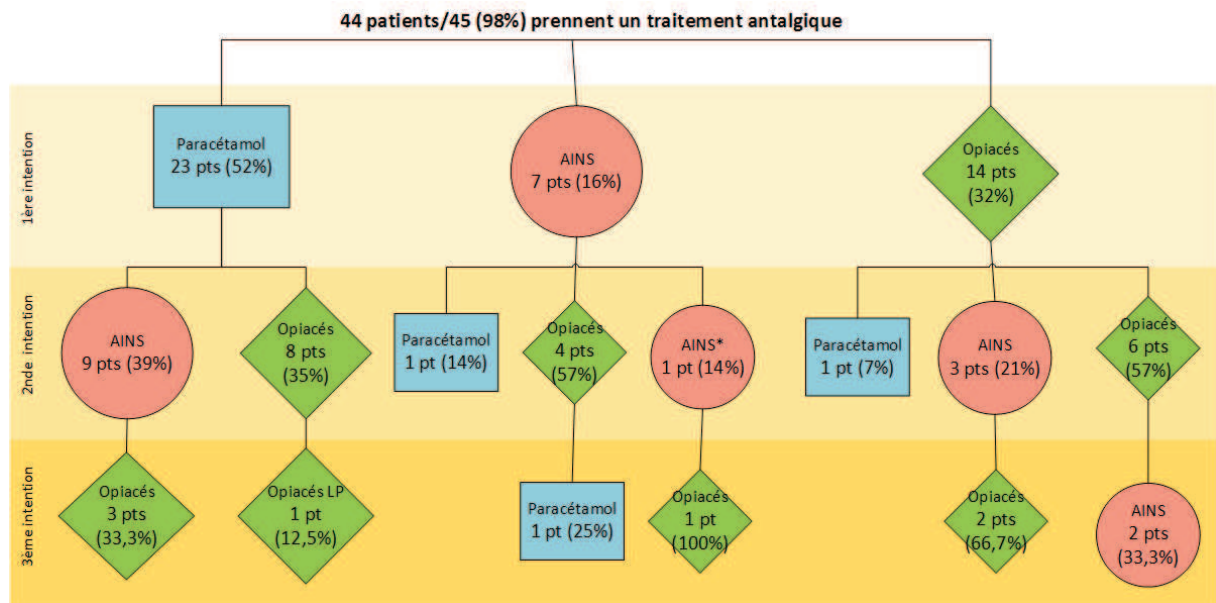
**Figure 32 Traitement de 3<sup>ème</sup> intention pris par les adultes**

*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

Les personnes prenant un traitement de 3<sup>ème</sup> intention respectent toutes la posologie de la monographie (12 personnes ont donné les informations nécessaires au traitement des résultats).

Concernant l'association des antalgiques, 7 personnes sur 13 soit 53,8% associent ce traitement de 3<sup>ème</sup> intention au traitement antérieur avec un intervalle de temps qui est supérieur à 3h pour 67% des patients interrogés (6 personnes sur 9).





\*AINS utilisé : Kétoprofène par voie locale

**Figure 33 Stratégie thérapeutique utilisée par les adultes**

*Cette figure représente la succession d'antalgiques que les patients peuvent prendre à domicile. Par exemple, parmi les 23 patients prenant du paracétamol en 1<sup>ère</sup> intention, 9 patients prennent des AINS en seconde intention, 8 patients prennent des opiacés et 6 patients ne prennent pas de traitement de seconde intention. pt(s) = patient(s)*

#### **4.3.5.4 Traitement non médicamenteux**

Le nombre d'enfants utilisant des méthodes non médicamenteuses pour soulager leurs douleurs est de 38 soit 40% de l'échantillon interrogé ou 47% des personnes prenant au moins un traitement antalgique.

Pour les adultes, 31 personnes sur 44 soit 70% ont décrit un moyen non médicamenteux les aidant à soulager leurs douleurs. Les adultes sont donc plus nombreux que les enfants à utiliser des mesures non médicamenteuses ( $p(\chi^2) = 9,6 \cdot 10^{-4}$ ).

Les moyens utilisés par ces deux catégories de patients sont divers et variés. Il s'agit de dormir, boire de l'eau, prier, appliquer une bouillotte, prendre un bain chaud, faire des câlins, regarder la télévision, jouer aux jeux vidéo, masser les membres, pratiquer de la relaxation, réaliser des étirements, écouter de la musique, arrêter toute activité physique ou se mettre en activité, pratiquer de l'acupuncture, etc.

Le pourcentage de personnes (et surtout d'enfants) utilisant des mesures non médicamenteuses dans notre étude est plus faible que dans l'étude publiée par Dampier et

coll. en 2002 où 77% des enfants et adolescents interrogés utilisaient une stratégie non médicamenteuse ( $p(\chi^2) = 1,2 \cdot 10^{-5}$ ).

### **4.3.6 Les antalgiques**

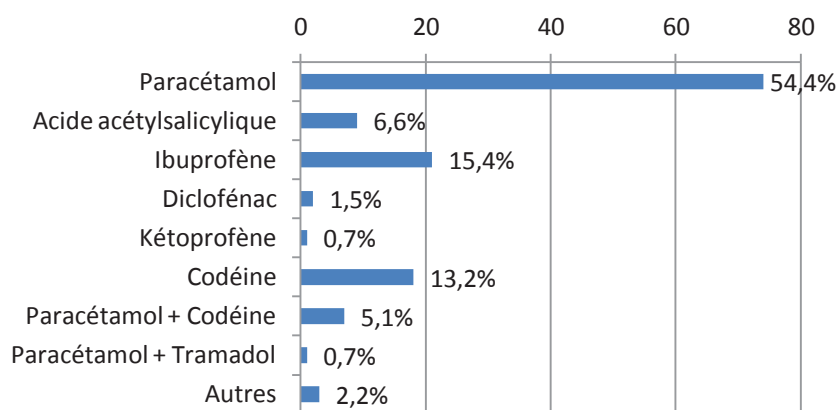
#### ***4.3.6.1 Les prescriptions effectuées par le spécialiste hospitalier***

##### **4.3.6.1.1 Enfants**

Cette question est à choix multiples : il y a eu 136 réponses pour 78 patients (82%) ce qui fait une moyenne de 1,7 (+/- 0,8) médicaments par patient. Le nombre de personnes ayant répondu que leur médecin référent hospitalier leur prescrivait un médicament est de 37 soit 47%, 26 personnes soit 33% ont deux médicaments prescrits par leur praticien, 13 personnes soit 17% ont trois médicaments prescrits et 2 personnes soit 3% ont quatre médicaments prescrits.

Les médicaments prescrits sont : le paracétamol, coché 74 fois, il représente 54,4% des prescriptions, l'acide acétylsalicylique coché 9 fois soit à 6,6%, l'ibuprofène coché 21 fois soit à 15,4%, le diclofénac coché 2 fois soit à 1,5%, le kétoprofène coché 1 fois soit à 0,7%, la codéine cochée 18 fois soit à 13,2%, l'association paracétamol-codéine cochée 7 fois soit à 5,1%, l'association paracétamol-tramadol cochée 1 fois soit à 0,7% et « autres médicaments » coché 3 fois soit à 2,2%. Ainsi, les AINS sont prescrits par les praticiens hospitaliers à 24,3% et les opiacés de palier 2 à 19,1%.

Concernant les « autres médicaments », deux personnes ont précisé qu'il s'agissait du Spasfon® (phloroglucinol).



**Figure 34 Médicaments prescrits par le praticien hospitalier chez les enfants**

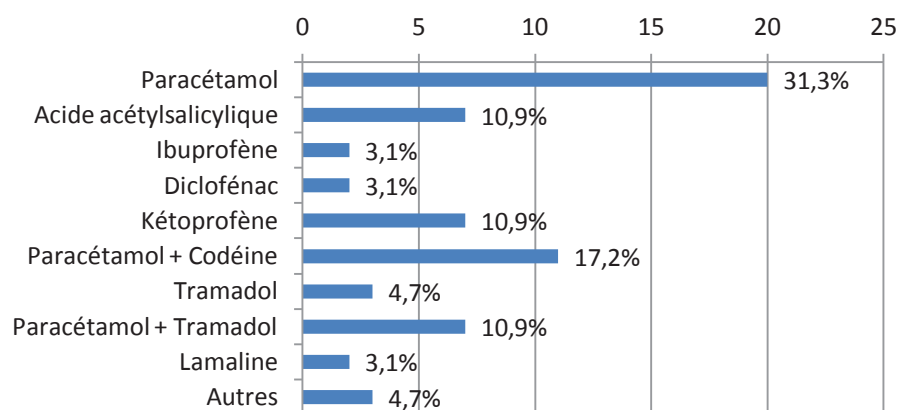
*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

#### 4.3.6.1.2 Adultes

Les prescriptions des praticiens hospitaliers pour les patients adultes concernent 78% des patients interrogés (35 personnes sur 45). Ces personnes se voient prescrire 64 lignes de traitement soit une moyenne de 1,8 (+/- 0,8) médicaments par patient.

Parmi les patients interrogés, 14 personnes soit 40% ont déclaré que leur praticien hospitalier leur prescrivait un seul médicament, 14 personnes (40%) ont déclaré que leur praticien leur prescrivait deux médicaments et enfin 7 personnes soit 20% ont trois médicaments prescrits. Ainsi, le nombre de médicaments que prescrivent les praticiens hospitaliers chez les enfants et chez les adultes est similaire ( $p$  (chi2) = 0,48) malgré le fait que 2 enfants aient jusqu'à 4 médicaments prescrits.

Le paracétamol a été coché 20 fois : il représente 31,3% des médicaments prescrits. L'association paracétamol-codéine a été cochée 11 fois et représente 17,2% des prescriptions. L'acide acétylsalicylique, le kétoprofène et l'association paracétamol-tramadol ont été cochés 7 fois et représentent 10,9% des médicaments prescrits. Le tramadol seul et la proposition « autres médicaments » (comme le néfopam (Acupan®) ou le fentanyl (Actiq®)) ont été cochés 3 fois et représentent donc 4,7% des prescriptions. Enfin, l'ibuprofène, le diclofénac et le médicament Lamaline® ont été cochés 2 fois et correspondent à 3,1% des prescriptions. Ainsi les AINS représentent 28,1% des prescriptions effectuées par le praticien hospitalier, les opiacés de palier 2, 35,9% et les opiacés de palier 3, 1,6%.



**Figure 35 Médicaments prescrits par le praticien hospitalier chez les adultes**

*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

Les prescriptions des adultes sont assez différentes de celles des enfants ( $p$  ( $\chi^2$ ) = 0,003). En effet, les adultes se voient prescrire plus d'opiacés et ceci au détriment du paracétamol. Ceci peut être dû au fait que la plupart de ces antalgiques de palier 2 ne sont pas présentés sous des formes adaptées à l'usage pédiatrique mais aussi à une réticence des médecins pour leur prescrire ce type de produit ou à une plainte moindre des enfants.

#### **4.3.6.2 Les prescriptions effectuées par le médecin traitant**

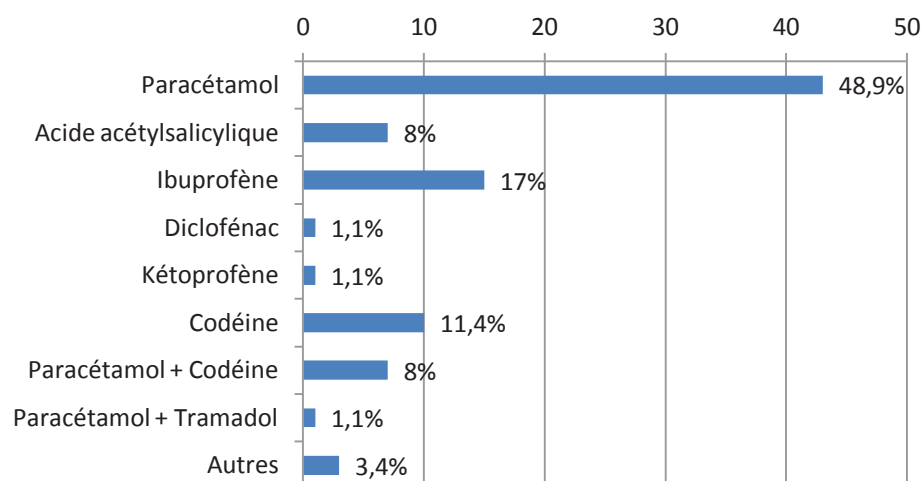
##### **4.3.6.2.1 Enfants**

Les personnes ayant recours à un autre médecin prescripteur (le médecin traitant chez tous nos patients) sont au nombre de 50 et représentent 63% de notre échantillon (composé des 79 personnes ayant répondu à cette partie du questionnaire).

Ces 50 personnes ayant des prescriptions de ville ont déclaré 88 réponses. Ainsi une moyenne de 1,8 traitements ( $\pm 0,8$ ) par patient est prescrit par leur médecin traitant, résultat très proche de ce que prescrivent les médecins hospitaliers ( $p$  (student) = 0,9).

En ce qui concerne le nombre de médicaments prescrits par le médecin traitant, 23 patients soit 46% ont un seul médicament antalgique prescrit par leur médecin traitant, 18 patients soit 36% déclarent deux médicaments antalgiques, 7 patients soit 14% déclarent trois médicaments antalgiques et enfin 2 patients soit 4% déclarent quatre médicaments antalgiques prescrits par leur médecin traitant. Ces proportions sont similaires au nombre de médicaments prescrits par le praticien hospitalier ( $p$  ( $\chi^2$ ) = 0,8).

Les médicaments prescrits par le médecin traitant sont le paracétamol, coché 43 fois, il représente 48,9% des prescriptions, l'acide acétylsalicylique coché 7 fois représente 8% des prescriptions, l'ibuprofène coché 15 fois représente 17% des prescriptions, le diclofénac coché 1 fois représente 1,1% des prescriptions, le kétoprofène coché 1 fois représente 1,1% des prescriptions, la codéine cochée 10 fois représente 11,4% des prescriptions, l'association paracétamol-codéine cochée 7 fois représente 8% des prescriptions, l'association paracétamol-tramadol cochée 1 fois représente 1,1% des prescriptions et enfin l'intitulé « autres » coché 3 fois représente 3,4% des prescriptions (il s'agit là encore du phloroglucinol). Ainsi les AINS représentent 27,3% des prescriptions effectuées par le médecin traitant et les opiacés de palier 2, 20,5%. La proportion des différentes classes thérapeutiques prescrites par le médecin traitant correspond à celles prescrites par le praticien hospitalier ( $p(\chi^2) = 0,8$ ).

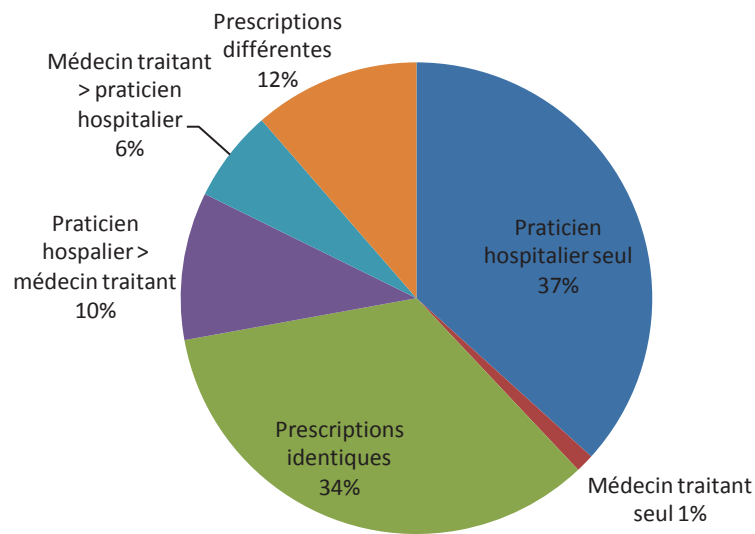


**Figure 36 Médicaments prescrits par le médecin traitant chez les enfants**

*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

Par ailleurs, nous pouvons observer que les prescriptions praticien hospitalier – médecin traitant sont identiques chez 27 personnes soit pour 34,2% des patients, le praticien hospitalier prescrit un médicament de plus que le médecin traitant pour 8 personnes soit dans 10,1% des cas, le médecin traitant prescrit un médicament de plus pour 5 personnes soit dans 6,3% des cas et enfin les prescriptions sont différentes (remplacement d'au moins une molécule entre les 2 prescriptions) chez 9 personnes soit dans 11,4% des cas. Enfin 29 personnes soit 36,7% des personnes ayant répondu à cette partie du questionnaire ne se voient prescrire des

médicaments que par leur praticien hospitalier et 1 personne soit 1,3% ne se voit prescrire des médicaments que par son médecin traitant.



**Figure 37 Origine des prescriptions chez les enfants**

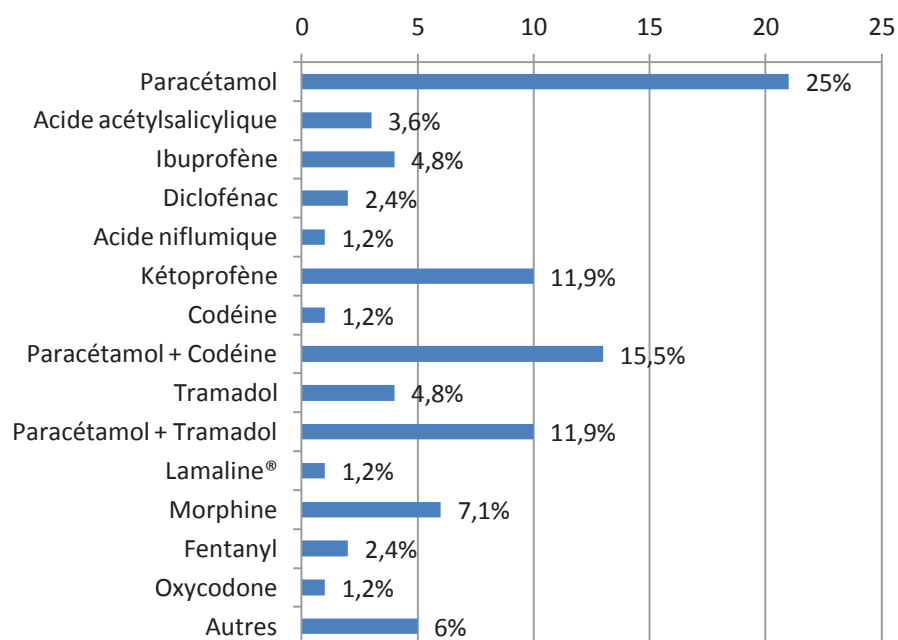
On voit donc que la majorité des médicaments sont prescrits uniquement par le praticien hospitalier ou par le médecin généraliste qui reproduit à l'identique la prescription du praticien hospitalier. Ainsi, les patients (en ne gardant qu'un principal interlocuteur) ne multiplient pas les médicaments utilisés pour gérer leurs douleurs (qui pourraient émaner de plusieurs prescripteurs).

Malgré le fait que plus de la moitié des patients se voient prescrire des médicaments par leur médecin généraliste, un peu moins de 3 patients sur 4 (73%) déclarent ne pas avoir souvent recours à leur praticien. Les principaux motifs de visite sont le renouvellement des ordonnances, les maladies bénignes telles que le rhume, la toux, la fièvre mais aussi les douleurs liées à la drépanocytose.

#### 4.3.6.2.2 Adultes

Le taux de prescription de médicaments par un autre médecin que le praticien hospitalier est plus élevé chez les adultes que chez les enfants ( $p$  (chi2) =  $4.10^{-3}$ ): 81,4% des patients interrogés ont recours à leur médecin généraliste (35 personnes sur 43 répondants). De plus, on trouve un nombre de médicaments par patient plus élevé que chez les enfants ( $p$  (student) =  $7.10^{-3}$ ) : 35 personnes ont déclaré 84 réponses soit une prescription moyenne de 2,4 (+/- 1,2) médicaments par patient.

Pour ces patients, le médicament le plus prescrit est, comme pour les enfants, le paracétamol : coché 21 fois, il correspond à 25% des prescriptions, pourcentage qui reste beaucoup plus faible que chez les enfants (48,9%) ( $p(\chi^2) = 4,6.10^{-4}$ ), ce qui est cohérent avec ce qui a été dit précédemment. Ensuite l'association codéine-paracétamol a été coché 13 fois et correspond à 15,5% des prescriptions, le kétoprofène et l'association tramadol-paracétamol ont tous les deux été cochés 10 fois et correspondent à 11,9% des prescriptions, la morphine quant à elle est présente dans 7,1% des prescriptions (cochée 6 fois), la proposition « autres médicaments » a été coché 5 fois et correspond à 6% des prescriptions (il s'agit du Néfopam, Acupan® et de l'acéclofénac, Cartrex®), le tramadol et l'ibuprofène sont présents dans 4,8% des prescriptions (cochés 4 fois), l'acide acétylsalicylique coché 3 fois est présent dans 3,6% des ordonnances réalisées, le diclofénac et le fentanyl ont été cochés 2 fois et correspondent à 2,4% des prescriptions et enfin l'acide niflumique, la codéine seule, la Lamaline® et l'oxycodone ont été cochés 1 fois et correspondent à 1,2% des prescriptions. Ainsi les AINS représentent 23,8% des prescriptions effectuées par le médecin traitant, les opiacés de palier 2 représentent 34,5% et les opiacés de palier 3, 10,7%. Ces résultats diffèrent des classes thérapeutiques que le praticien hospitalier pouvait prescrire ( $p(\chi^2) = 0,05$ ) avec des prescriptions d'antalgiques de palier 3 qui sont quasi-exclusives des médecins traitants.



**Figure 38 Médicaments prescrits par le médecin traitant chez les adultes**

*Les abscisses correspondent au nombre de patients et les étiquettes aux pourcentages de réponses*

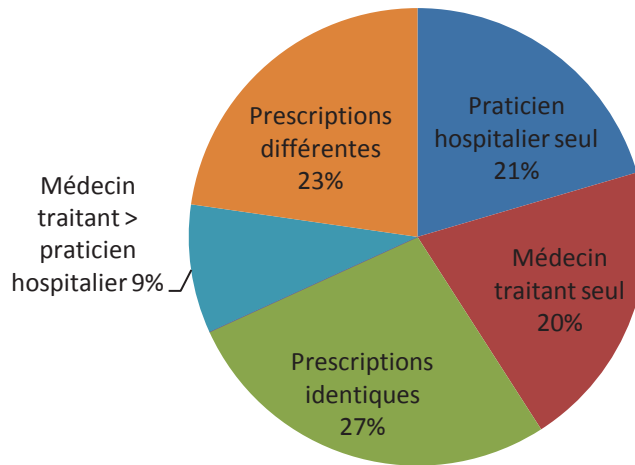
Ainsi, parmi les 44 patients adultes prenant des antalgiques, 6 soit 14% utilisent des antalgiques de palier 3 à domicile. Les prescriptions (5 sur 6, 83%) émanent uniquement des médecins généralistes. Les praticiens hospitaliers ne prescrivant pas ou peu d'antalgiques de paliers 3, les patients se tournent vers leur médecin traitant pour les obtenir...

Devant ce nombre important de prescriptions par les médecins traitants, il est utile de détailler le nombre de lignes prescrites pour chaque patient. Ainsi, 8 patients (23%) ont un seul médicament prescrit par leur médecin traitant, 12 patients (34%) ont deux médicaments prescrits, 11 patients (31%) en ont trois, 2 patients (6%) en ont quatre, 1 patient (3%) en a cinq et enfin 1 patient (3%) a six médicaments antalgiques prescrits par son médecin traitant. Nous pouvons donc observer que les médecins généralistes prescrivent plus de médicaments antalgiques à leurs patients que les praticiens hospitaliers ( $p$  (student) = 0,01).

La comparaison des prescriptions (figure 39) révèle que parmi les 44 personnes interrogées 9 soit 20,5% n'ont des médicaments prescrits que par leur médecin traitant, 9 autres personnes (20,5%) n'ont des médicaments prescrits que par leur praticien hospitalier, pour 12 personnes soit 27,3% les prescriptions médecin traitant-praticien hospitalier sont identiques, 4 patients soit 9,1% ont un médecin traitant qui prescrit un médicament de plus



que le spécialiste hospitalier et enfin 10 patients soit 22,7% ont des prescriptions hospitalières et de ville qui diffèrent.



**Figure 39 Origine des prescriptions chez les adultes**

Nous pouvons donc ici penser que les patients adultes ont beaucoup plus recours à leur médecin traitant. En effet, la proportion des prescriptions d'analgésiques qui ne sont effectuées que par le médecin traitant est beaucoup plus élevée chez les patients adultes que chez les enfants ( $p(\chi^2) = 1,2 \cdot 10^{-5}$ ). Ainsi, nous pouvons supposer qu'il y a un certain détachement de l'hôpital à l'âge adulte.

De plus, la proportion de prescriptions différant de plus d'un médicament est augmentée (11,4% chez les enfants contre 22,7% chez les adultes) ( $p(\chi^2) = 0,04$ ). Par contre, le pourcentage de prescriptions équivalentes par les 2 médecins est semblable ( $p(\chi^2) = 0,3$ ).

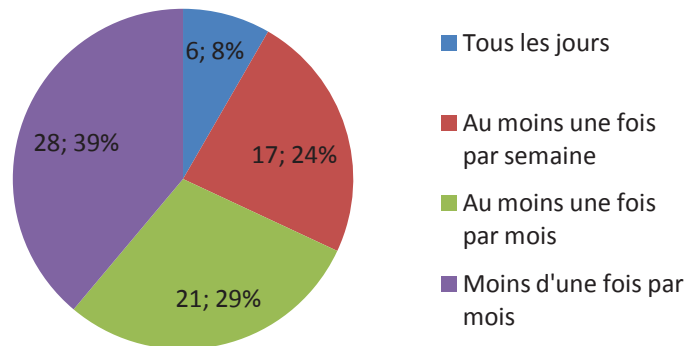
Ces chiffres expliquent donc que 18 patients sur 42 soit 43% des personnes interrogées déclarent avoir « souvent » recours à leur médecin généraliste.

#### **4.3.6.3 Fréquence de prise des médicaments analgésiques**

##### 4.3.6.3.1 Enfants

Concernant la consommation des analgésiques, 72 personnes (89% des personnes prenant au moins un médicament analgésique) ont répondu à cette question. Les personnes prenant des analgésiques « tous les jours » sont au nombre de 6 et représentent 8,3% des patients, 17 patients soit 23,6% prennent des analgésiques « au moins une fois par semaine », 21 patients

soit 29,2% prennent des antalgiques « au moins une fois par mois » et enfin 28 patients soit 38,9% prennent des antalgiques « moins d'une fois par mois ».



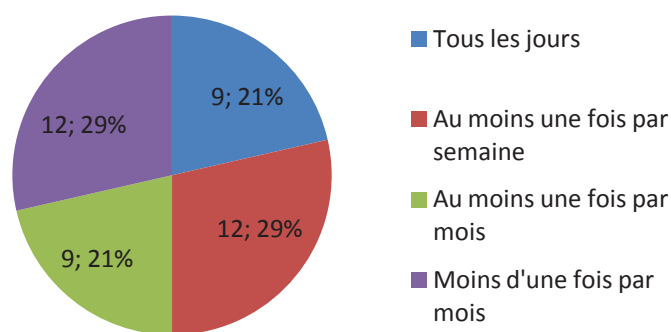
**Figure 40** Fréquence de prise des médicaments antalgiques chez les enfants

*28; 39% = nombre de patients ; pourcentage de patients*

On voit que, par rapport à la fréquence des douleurs, la consommation d'antalgiques est plus importante. En effet, sur les 69 personnes ayant répondu à la fois à la question sur la fréquence des douleurs et sur la consommation des antalgiques, 23 personnes soit 33% prennent plus fréquemment des antalgiques qu'ils n'ont mal. Ceci peut être dû à plusieurs choses : une difficulté à évaluer la fréquence de ces deux paramètres ou alors une prise de médicaments antalgiques de façon préventive.

#### 4.3.6.3.2 Adultes

42 personnes (95% des patients prenant au moins un traitement antalgique) ont répondu à la question concernant la fréquence de consommation de médicaments antalgiques. Ainsi, 9 patients soit 21,4% déclarent prendre des médicaments antalgiques « tous les jours », 12 soit 28,6% « toutes les semaines », 9 soit 21,4% « au moins une fois par mois » et 12 soit 28,6% « moins d'une fois par mois ». Ainsi la fréquence de consommation de médicaments antidouleur chez les adultes est plus élevée que chez les enfants ( $p(\chi^2) = 0,02$ ).



**Figure 41** Fréquence de prise des médicaments antalgiques chez les adultes

*12; 29% = nombre de patients ; pourcentage de patients*

Lorsque l'on compare la fréquence de consommation des médicaments antalgiques à la fréquence annuelle des douleurs, on s'aperçoit que 15 patients sur les 42 ayant répondu aux 2 questions (soit 36% des patients) consomment plus souvent des médicaments antalgiques que la fréquence des douleurs déclarée. Cette différence peut également être expliquée par les raisons évoquées précédemment.

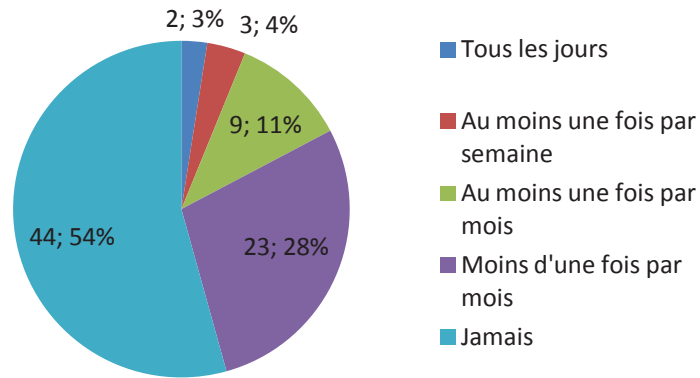
#### **4.3.7 La codéine**

##### **4.3.7.1 Fréquence des prises**

###### **4.3.7.1.1 Enfants**

Dans la partie du questionnaire traitant de la gestion médicamenteuse de la crise douloureuse la codéine seule ou l'association codéine-paracétamol a été déclarée prise 34 fois. Dans cette partie du questionnaire, 37 personnes (soit 46% des patients prenant au moins un médicament antalgique) ont répondu prendre de la codéine.

Les personnes déclarant prendre de la codéine « tous les jours » sont au nombre de 2 et représentent ainsi 2,5% de la cohorte des 81 patients prenant des antalgiques, 3 personnes soit 3,7% prennent de la codéine « au moins une fois par semaine », 9 personnes soit 11,1% prennent de la codéine « au moins une fois par mois », 23 personnes soit 28,4% prennent de la codéine « moins d'une fois par mois » et enfin 44 personnes soit 54,3% ne prennent jamais de codéine.



**Figure 42** Fréquence de prise de codéine chez les enfants

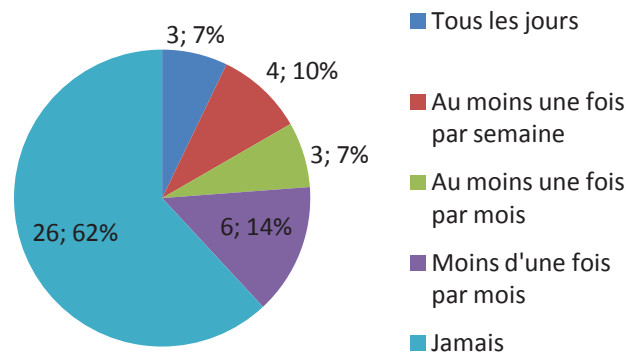
*44; 54% = nombre de patients ; pourcentage de patients*

Parmi les patients consommant de la codéine, 21 personnes soit 57% la prennent sous forme de suspension buvable. Les autres personnes la prennent sous forme de comprimés et le plus jeune de ces patients a 8 ans.

#### 4.3.7.1.2 Adultes

Au cours de la gestion médicamenteuse de la crise douloureuse, 17 personnes (39% des patients prenant au moins un médicament antalgique) ont déclaré prendre de la codéine seule ou en association.

En ce qui concerne la consommation de médicaments à base de codéine, 26 personnes (sur 42 réponses) soit 61,9% des patients ont déclaré ne jamais prendre de codéine. Ainsi, parmi les 16 patients consommant de la codéine à une fréquence déterminée, 3 patients soit 7,1% consomment de la codéine « tous les jours », 4 patients soit 9,5% consomment des médicaments à base de codéine « au moins une fois par semaine », 3 patients soit 7,1% en consomment « au moins une fois par mois » et enfin 6 patients soit 14,3% en consomment « moins d'une fois par mois ».



**Figure 43** Fréquence de prise de codéine chez les adultes

*26 ; 62% = nombre de patients ; pourcentage de patients*

Ainsi, nous pouvons observer que la proportion de patients adultes consommant de la codéine une fois par mois et plus (23,8% des patients), est plus élevée que chez les enfants (17,3%) et significative ( $p(\chi^2) = 0,02$ ) malgré le fait que les adultes consomment en général moins de codéine que les enfants. Chez les adultes, la codéine est toujours prise sous forme de comprimés.

#### **4.3.7.2 Addiction**

##### 4.3.7.2.1 Enfants

Les personnes prenant de la codéine de façon préventive (oui certainement, oui probablement) sont au nombre de 8 et représentent 22,2% des personnes ayant répondu à cette question. Ainsi, en leur demandant quelles sont les circonstances de prise de codéine de façon préventive, ces personnes évoquent le fait de sentir que les douleurs qui arrivent vont être fortes ou alors qu'elles prévoient un trop grand effort physique.

En ce qui concerne le prêt de médicaments à base de codéine, 3 personnes sur 36 soit 8,3% des personnes interrogées ont déjà demandé à une tierce personne de leur donner de la codéine.

1/3 des personnes interrogées (12 patients sur 36) déclarent avoir plusieurs prescripteurs de médicaments à base de codéine. Parmi ces personnes, neuf ont précisé avoir deux prescripteurs différents et une personne a trois prescripteurs différents.

**Tableau 25 Etude de la dépendance à la codéine chez les enfants**

	Oui certainement	Oui probablement	Non probablement pas	Non certainement pas
Avez-vous l'impression d'être obligé d'augmenter les doses pour obtenir la même efficacité antalgique?	5	3	15	13
	13,9%	8,3%	41,7%	36,1%
Avez-vous peur d'avoir mal?	15	6	6	8
	42,9%	17,1%	17,1%	22,9%
Prenez vous de la codéine en prévention des douleurs?	7	1	9	19
	19,4%	2,8%	25,0%	52,8%
Si vous manquez une prise habituelle de codéine, avez-vous un comportement, des sentiments, une attitude différente?	2	4	6	18
	6,7%	13,3%	20,0%	60,0%
Avez-vous toujours une "réserve" suffisante de codéine chez vous?	19	6	6	4
	54,3%	17,1%	17,1%	11,4%
L'idée de manquer de codéine vous angoisse-t-elle?	6	2	10	15
	18,2%	6,1%	30,3%	45,5%
Vous sentez-vous dépendant de la codéine?	3	1	7	25
	8,3%	2,8%	19,4%	69,4%

#### 4.3.7.2.2 Adultes

Les adultes prenant de la codéine de façon préventive (oui certainement, oui probablement) sont 7 et représentent 39% des patients ayant répondu à cette question. Les causes de cette prise préventive sont la « sensation que les articulations claquent » ou lorsque celles-ci « commencent à être douloureuses », « en situation de stress », « lors de la pratique d'activités physiques » ou parfois même « systématiquement avant de dormir ».

De plus, 7 personnes sur 17 soit 41,2% ont décrit une sensation de manque lorsqu'une prise habituelle de codéine était oubliée. Les comportements de manque observés sont « une nervosité importante », une sensation « de solitude » ou encore « l'impression de devoir en prendre ».

En ce qui concerne le prêt de médicaments à base de codéine 5 personnes sur les 18 ayant répondu à cette question soit 27,8% les ont déjà demandé en dehors de toute prescription médicale à une tierce personne (amis, famille, pharmacien etc.).

Le pourcentage de personnes ayant plusieurs prescripteurs de médicaments à base de codéine est de 39% (7 sur 18 personnes). Toutes ces personnes ont déclaré avoir deux prescripteurs différents.

Parmi les 6 personnes se sentant dépendantes de la codéine (33,4% ont répondu oui certainement, oui probablement), 4 d'entre elles (66,7%) souhaiteraient avoir une aide pour ne plus l'être.

**Tableau 26 Etude de la dépendance à la codéine chez les adultes**

	Oui certainement	Oui probablement	Non probablement pas	Non certainement pas
Avez-vous l'impression d'être obligé d'augmenter les doses pour obtenir la même efficacité antalgique?	3	4	7	3
	17,6%	23,5%	41,2%	17,6%
Avez-vous peur d'avoir mal?	7	4	0	6
	41,2%	23,5%	0,0%	35,3%
Prenez vous de la codéine en prévention des douleurs?	1	6	3	8
	5,6%	33,3%	16,7%	44,4%
Si vous manquez une prise habituelle de codéine, avez-vous un comportement, des sentiments, une attitude différente?	4	3	3	7
	23,5%	17,6%	17,6%	41,2%
Avez-vous toujours une "réserve" suffisante de codéine chez vous?	11	4	2	1
	61,1%	22,2%	11,1%	5,6%
L'idée de manquer de codéine vous angoisse-t-elle?	5	3	4	6
	27,8%	16,7%	22,2%	33,3%
Vous sentez-vous dépendant de la codéine?	3	3	4	8
	16,7%	16,7%	22,2%	44,4%

Il est difficile de juger de la dépendance à la codéine chez les patients drépanocytaires. Ce qui est étonnant, chez les enfants comme chez les adultes ( $p(\chi^2) = 0,1$ ) est qu'ils sont respectivement 71% et 83% des patients à en avoir toujours une « réserve suffisante » chez eux mais que l'idée de manquer de codéine ne les angoissent qu'à 24 et 45%.

Les personnes consommant de la codéine et se disant dépendantes représentent 11% des enfants et 33% des adultes. Pourtant, comme nous l'avons vu précédemment, cette substance est le plus souvent correctement utilisée (bonne posologie). Ainsi la dépendance que

ressentent les patients vis-à-vis de la codéine ne viendrait pas de son mésusage mais des propriétés addictives de cette molécule. Il faut tout de même être prudent vis-à-vis de ce terme « dépendance » car les personnes peuvent se sentir dépendantes de celle-ci car c'est la seule parvenant à soulager leurs douleurs.

#### **4.4 Discussion**

Cette étude nous a permis d'observer, pour la première fois, l'arsenal thérapeutique que les patients drépanocytaires douloureux peuvent mobiliser à domicile avant d'être hospitalisés.

En pédiatrie, la stratégie antalgique est plutôt homogène avec l'utilisation du paracétamol en première intention, des AINS principalement représentés par la suspension buvable Advil® en seconde intention et de la codéine principalement représentée par le Codenfan® en troisième intention. Cette homogénéité vient du fait que ces patients se réfèrent à un seul interlocuteur : leur praticien hospitalier.

Par contre, chez les adultes, la stratégie thérapeutique est très hétérogène. Ceci peut être expliqué par la multiplication des prescripteurs. En effet, nous avons vu qu'ils avaient plus recours à leur médecin traitant que les enfants. Or, le praticien hospitalier référent, va conseiller la même stratégie thérapeutique à l'ensemble des patients alors que les multiples médecins traitants présents dans la région vont conseiller diverses stratégies. Aussi, cette hétérogénéité peut venir du fait que les patients adultes, ayant l'habitude de « s'automédiquer », vont directement utiliser la molécule qui les soulage le plus ou qui est la plus adaptée à leur douleur. On pourrait s'accommoder de la diversité des antalgiques employés si seulement on ne constatait pas, parallèlement, un mésusage (surdosage) plus important de ces médicaments.

Chez les enfants, comme chez les adultes, l'utilisation de certains médicaments pose problème : c'est surtout le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens dont la prise est renouvelée trop fréquemment ce qui expose les patients à un risque de surdosage. Ces molécules, déjà délétères chez le sujet sain à cause de leur risque ulcérogène (pouvant majorer une anémie chez le patient drépanocytaire) le sont encore plus chez le patient drépanocytaire à cause notamment de leur risque d'atteinte rénale venant s'ajouter aux complications chroniques de la drépanocytose.



De la même manière, alors que la codéine, molécule qui « effrayait » les prescripteurs est plutôt bien utilisée (ce qui n'enlève rien à son risque de dépendance comme nous le verrons plus tard). Le tramadol, lui, l'est beaucoup moins. Son utilisation par les patients drépanocytaires expose là encore à un surdosage à risque de dépression respiratoire pouvant majorer la symptomatologie d'un syndrome thoracique aigu (première cause de mortalité chez le patient drépanocytaire).

Même si cela reste anecdotique, un patient utilise des antalgiques de palier 3 dès la 1<sup>ère</sup> intention, sans utiliser d'autres traitements plus « légers ». Ces opiacés forts sont, chez la plupart des patients qui les utilisent, prescrits uniquement par leur médecin traitant. Ceci laisse supposer que leur praticien hospitalier référent n'a pas connaissance de ces prescriptions. Ces dernières réalisées uniquement en ville pourraient être volontaires de la part des médecins traitants, voyant plus régulièrement leurs patients et ayant essayé d'autres stratégies thérapeutiques antérieurement. Cependant, elles pourraient également venir d'une pression exercée par les patients sur leur médecin généraliste ; patients déjà dépendants à ces produits ou bien anxieux et craignant de subir une crise douloureuse. Ils s'exposeraient alors à un mésusage et à des risques d'accoutumance ou de dépendance accrue à ces morphiniques.

L'utilisation de co-analgésiques pourrait permettre de diminuer la consommation d'antalgiques de paliers 3 par ces patients, surtout en cas d'inefficacité de ceux-ci ou d'hyperalgésie. Il serait donc intéressant, dans une autre étude, de comparer les consommations de morphiniques des patients drépanocytaires traités ou non par co-analgésiques.

Si une dépendance est perçue par 11% des enfants et/ou des parents et par 33% des adultes qui utilisent la codéine, de surcroît disponible sans ordonnance en officine, on ne peut exclure qu'il s'agisse du résultat de son efficacité antalgique sans qu'il n'y ait pour autant une réelle dépendance psychique.

Dans tous les cas l'éducation thérapeutique peut être une solution pour améliorer l'utilisation des médicaments antalgiques dans la drépanocytose.

Elle a d'ailleurs déjà fait ses preuves dans cette pathologie. En effet, celle-ci est possible chez les jeunes patients, dès 5-6 ans (Lelong et coll., 2009) et permet à la fois d'accroître considérablement les connaissances qu'ont les patients drépanocytaires de leur maladie et de diminuer les fréquences des crises ainsi que les visites aux urgences des malades (Dreux,

2012 ; Gil et coll., 2001 ; Rahimy et coll., 2003). L'éducation thérapeutique, déjà réalisée par les acteurs cliniciens et rapportée comme telle dans la littérature, doit aujourd'hui impliquer le pharmacien d'officine afin d'améliorer l'observance et la compréhension d'une stratégie thérapeutique adaptée au patient.

## **5 Le rôle du pharmacien dans la drépanocytose**

La drépanocytose est la première maladie génétique en France. Le pharmacien d'officine est donc amené à rencontrer des personnes concernées par cette maladie.

Des séances d'éducation thérapeutique ont débuté dans les officines françaises depuis 2013 (elles concernent les patients traités par anticoagulants oraux). D'autres pathologies chroniques vont également faire l'objet de ces entretiens comme le diabète ou l'asthme. Ainsi, on peut imaginer les pharmaciens mettre en place des entretiens pharmaceutiques dans le cadre de la drépanocytose. Certes, cette maladie est plus rare que les précédentes mais les patients drépanocytaires ont besoin d'un réel soutien quant à l'utilisation de leurs thérapeutiques antalgiques. En effet, le pharmacien doit jouer son rôle de conseil et être vigilant à l'égard de la consommation de médicaments antalgiques par ces patients. Les entretiens pharmaceutiques pourraient, comme le fait le questionnaire de l'étude, reprendre point par point les antalgiques que les patients ont à leur disposition et rappeler leur bon usage afin d'éviter les effets indésirables liés à un mésusage de ces molécules. Le pharmacien pourrait également devenir un interlocuteur « privilégié » si ces entretiens étaient mis en place, auprès duquel le patient, au détour d'un renouvellement d'ordonnance, pourrait discuter de la cause ou de l'échec thérapeutique qui aurait engendré une visite aux urgences.

Une vigilance particulière devra toutefois être portée quant à la volonté d'assourdir à tous prix la douleur car celle-ci peut être la manifestation d'une complication aiguë de la drépanocytose, nécessitant une hospitalisation.

## Bibliographie

Allon M, Lawson L, Eckman JR, Delaney V, Bourke E. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function in sickle cell anemia. *Kidney Int.* 1988 Oct;34(4):500-6.

Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2005 May;129(4):482-90.

Angoulvant F., Redant S., Holvoet L., Millet B., Ferster A., Andreu-Gallien J. Prise en charge de la douleur des enfants drépanocytaires aux urgences : recommandations et état des lieux dans le Réseau Mère-Enfant de la francophonie. *Réanimation.* 2011 ; 20:516-524

ANSM ; Comité technique de Pharmacovigilance du 16 Avril 2013 ; Présentation de l'enquête officielle de pharmacovigilance des spécialités à base de néfopam.

ANSM, Point d'information du 25 septembre 2013 : Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications.

ANSM, Point d'information du 8 juillet 2013 : Suspension des autorisations de mise sur le marché du tétrazépam (Myolastan et ses génériques).

ANSM; Point d'information du 12 avril 2013 : Médicaments à base de tétrazépam, d'almitrine, de ranélate de strontium et de codéine (chez l'enfant) : avis et recommandations du PRAC- Communiqué de l'EMA.

Antman E, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation.* 2005;112:759-770.

Aymard G, Warot D, Démolis P, Giudicelli JF, Lechat P, Le Guern ME, Alquier C, Diquet B. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral nefopam in healthy volunteers. *Pharmacol Toxicol.* 2003 Jun;92(6):279-86.

Bachoffner Pierre. Sertürner et la morphine. *Revue d'histoire de la pharmacie*, 71e année, N. 258, 1983. pp. 199-200.

Ballas SK, Lieff S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, Johnson CS, Rogers ZR, Smith-Whitley K, Wang WC, Telen MJ; Investigators, Comprehensive Sickle Cell Centers. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2010 Jan;85(1):6-13.

Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Rev.* 1998, 5 : 155-182. Pour vu: Erhan E, Inal MT, Aydinok Y, Balkan C, Yegul I. Tramadol infusion for the pain management in sickle cell disease: a case report. *Paediatr Anaesth.* 2007 Jan;17(1):84-6.

Bardakdjian J, Wajcman H. Epidémiologie de la drépanocytose en France. *La revue du praticien.* 2004, n°54.

Bardakdjian-Michau J. Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* Vol 32, N° SUP 1 - février 2003 p. 1S61- 1S64.

Barrett MJ, Cronin J, Murphy A, McCoy S, Hayden J, an Fhailí S, Grant T, Wakai A, McMahan C, Walsh S, O'Sullivan R. Intranasal fentanyl versus intravenous morphine in the emergency department treatment of severe painful sickle cell crises in children: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2012 May 30;13:74.

Barst RJ, Mubarak KK, Machado RF, Ataga KI, Benza RL, Castro O, Naeije R, Sood N, Swerdlow PS, Hildesheim M, Gladwin MT; ASSET study group. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies. *Br J Haematol.* 2010 May;149(3):426-35.

Beaulieu P. *Pharmacologie de la douleur.* Montréal : les Presses de l'Université de Montréal, 2005.

Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Chevret S, Hau I, Coïc L, Leveillé E, Lemarchand E, Lesprit E, Abadie I, Medejel N, Madhi F, Lemerle S, Biscardi S, Bardakdjian J, Galactéros F, Torres M, Kuentz M, Ferry C, Socié G, Reinert P, Delacourt C. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood.* 2011 Jan 27;117(4):1130-40

Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev.* 2006 Fall-Winter;12(3-4):250-75.

Beyer JE, Simmons LE. Home treatment of pain for children and adolescents with sickle cell disease. *Pain Manag Nurs*. 2004 Sep;5(3):126-35.

Birmingham PK, Tobin MJ, Fisher DM, et al. Initial and subsequent dosing of rectal acetaminophen in children: a 24-hour pharmacokinetic study of new dose recommendations. *Anesthesiology* 2001 ; 94 : 385-9.

Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK, Fisher DM, Berkelhamer MC, Smith FA, Fanta KB, Coté CJ. Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations. *Anesthesiology*. 1997 Aug;87(2):244-52.

Booth C, Inusa B, Obaro SK. Infection in sickle cell disease: a review. *Int J Infect Dis*. 2010 Jan;14(1):e2-e12.

Bouchaïr N, Manigne P, Kanfer A, Raphalen P, de Montalembert M, Hagege I, Verschuur A, Maier-Redelsperger M, Girot R. Prevention of sickle cell crises with multiple phlebotomies. *Arch Pediatr*. 2000 Mar;7(3):249-55.

Bouvier G. Les descendants d'immigrés plus nombreux que les immigrés : une position française originale en Europe. *Insee Références*. Ed. 2012.

Brandow AM, Farley RA, Panepinto JA. Neuropathic pain in patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar;61(3):512-7.

Brinker MR, Thomas KA, Meyers SJ, Texada T, Humbert JR, Cook SD, Gitter R. Bone mineral density of the lumbar spine and proximal femur is decreased in children with sickle cell anemia. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 1998 Jan;27(1):43-9.

Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) n° 27-28. Numéro thématique – La drépanocytose en France : des données épidémiologiques pour améliorer la prise en charge. INVS 3 juillet 2012. Coordination scientifique du numéro : Florence Suzan. p.328.

Cartron JP, Elion J. ; Erythroid adhesion molecules in sickle cell disease: effect of hydroxyurea. *Transfus Clin Biol*. 2008 Feb-Mar;15(1-2):39-50.

Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, McMahon RP, Bonds DR. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1995 May 18;332(20):1317-22.

Chassany O, Bonaz B, Bruley DES Varannes S, Bueno L, Cargill G, Coffin B, Ducrotté P, Grangé V. Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/trimethylphloroglucinol. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 May 1;25(9):1115-23.

Chast F. Histoire contemporaine des médicaments. Collection Histoire des sciences. Paris : Éd. la Découverte, 1995.

Chou ST, Jackson T, Vege S, Smith-Whitley K, Friedman DF, Westhoff CM. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. *Blood.* 2013 Aug 8;122(6):1062-71.

Christensen ML, Wang WC, Harris S, Eades SK, Wilimas JA. Transdermal fentanyl administration in children and adolescents with sickle cell pain crisis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996 Nov;18(4):372-6.

Conner-Warren RL. Pain intensity and home pain management of children with sickle cell disease. *Issues Compr Pediatr Nurs.* 1996 Jul-Sep;19(3):183-95.

Da Silva Junior GB, Daher Ede F, da Rocha FA. Osteoarticular involvement in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34(2):156-64

Dampier C, Ely B, Brodecki D, O'Neal P. Characteristics of pain managed at home in children and adolescents with sickle cell disease by using diary self-reports. *J Pain.* 2002 Dec;3(6):461-70.

Dassé Séry R, N'guessan K, Akre Dagra P, Yao R, Sombo Mambo F. Pulmonary events induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with sickle cell disease. *Sante.* 2011 Oct-Dec;21(4):187-91.

De Castro LM, Jonassaint JC, Graham FL, Ashley-Koch A, Telen MJ. Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: clinical and laboratory endpoints and disease outcomes. *Am J Hematol.* 2008 Jan;83(1):19-25.

De Franceschi L, Bachir D, Galacteros F, Tchernia G, Cynober T, Alper S, Platt O, Beuzard Y, and Brugnara C. Oral magnesium supplements reduce erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease. *J Clin Invest.* 1997 October 1; 100(7): 1847–1852.

De Furia FG, Cerami A, Bunn HF, Lu YS, Peterson CM. The effect of aspirin on sickling and oxygen affinity of erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1973 Dec;70(12):3707-10.

Downes SM, Hambleton IR, Chuang EL, Lois N, Serjeant GR, Bird AC. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: observations from a cohort study. *Ophthalmology*. 2005 Nov;112(11):1869-75.

Dreux O. Education thérapeutique pour les enfants drépanocytaires: justifications à la mise en place et initiation de ce projet au CHU de Grenoble. Thèse pour le doctorat de Médecine. Université Joseph Fournier. Faculté de médecine de Grenoble. Année 2012.

Elander J, Lusher J, Bevan D, Telfer P, Burton B. Understanding the causes of problematic pain management in sickle cell disease: evidence that pseudoaddiction plays a more important role than genuine analgesic dependence. *J Pain Symptom Manage*. 2004 Feb;27(2):156-69.

Elander J, Lusher J, Bevan D, Telfer P. Pain management and symptoms of substance dependence among patients with sickle cell disease. *Soc Sci Med*. 2003 Nov;57(9):1683-96.

Emond AM, Holman R, Hayes RJ, Serjeant GR. Priapism and impotence in homozygous sickle cell disease. *Arch Intern Med*. 1980 Nov;140(11):1434-7.

European Medicines Agency – Résumé EPAR à l'intention du Public – Siklos – Décembre 2010- EMA/94521/2011.

Fuggle P, Shand PA, Gill LJ, Davies SC. Pain, quality of life, and coping in sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 1996 Sep;75(3):199-203.

Furtado PS, Costa MP, Ribeiro do Prado Valladares F, Oliveira da Silva L, Lordêlo M, Lyra I, Barroso U. The prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell disease in Brazil. *Int J Hematol*. 2012 Jun;95(6):648-51.

Galacteros F., Bartolucci P., Habibi A. Urgences médicales chez l'adulte drépanocytaire. Conférences: Urgences hématologiques. Urgences 2011: Chapitre 64.

Garnier, Delamare et al. Dictionnaire illustré des termes de médecine 31e édition. Paris : Maloine, 2012 .



Gbadoé AD, Dogba A, Ségbéna AY, Nyadanu M, Atakouma Y, Kusiaku K, Vovor A, Assimadi JK. Priapism in sickle cell anemia in Togo: prevalence and knowledge of this complication. *Hemoglobin*. 2001 Nov;25(4):355-61.

Gbadoé AD, Atakouma DY, Akoli A, Assimadi JK. Home care of vaso-occlusive crisis in sickle cell disease in Togo. *Arch Pediatr*. 1999 Sep;6(9):958-61.

Gil KM, Anthony KK, Carson JW, Redding-Lallinger R, Daeschner CW, Ware RE. Daily coping practice predicts treatment effects in children with sickle cell disease. *J Pediatr Psychol*. 2001 Apr-May;26(3):163-73.

Giroit R, Bégué P, Galacteros F. *La drépanocytose*. Montrouge Esther (UK) Roma : J. Libbey Eurotext, 2003.

Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, Brown B, Coles WA, Nichols JS, Ernst I, Hunter LA, Blackwelder WC, Schechter AN, Rodgers GP, Castro O, Ognibene FP. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004 Feb 26;350(9):886-95.

Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2254-65.

Godeau B, Noël V, Habibi A, Schaeffer A, Bachir D, Galactéros F. Sickle cell disease in adults: which emergency care by the internists? *Rev Med Interne*. 2001 May;22(5):440-51.

Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1971 ; 71 : 649-65. Pour vu : Giroit R, Bégué P, Galacteros F. *La drépanocytose*. Montrouge Esther (UK) Roma : J. Libbey Eurotext, 2003

Guasch A, Navarrete J, Nass K, Zayas CF. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: Prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Aug;17(8):2228-35.

Guitton C, Perrin A. Prise en charge de la douleur au domicile : prescrire et expliquer – exemple de la drépanocytose. 20<sup>e</sup> Journées : *La douleur de l'enfant. Quelles réponses ?* 2-4 décembre 2013.

HAS. Guide– Affection de Longue Durée. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent – Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Janvier 2010.

HAS. Guide– Affection de Longue Durée. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte – Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare ; Janvier 2010.

HAS, Commission de la Transparence, Avis du 07 Novembre 2007, SIKLOS 1000mg.

HAS, Commission de la Transparence, Avis du 20 février 2013, CARTREX 100mg.

Hernigou P, Daltro G, Flouzat-Lachaniette CH, Roussignol X, Poignard A. Septic arthritis in adults with sickle cell disease often is associated with osteomyelitis or osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 June; 468(6): 1676–1681.

Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med (Chic).* 1910;VI(5):517-521

Hyacinth, Adekeye, Yilgman. Malnutrition in sickle cell anemia: implications for infection, growth, and maturation. *Journal of Social, Behavioral, and Health Sciences.* 2013, Vol-7, Issue-1, p.23-34.

INSEE. Population en emploi selon le sexe et la catégorie socioprofessionnelle en 2012. Source : Insee, enquête Emploi 2012.

Jacob E, Hockenberry M, Mueller BU. Effects of patient controlled analgesia hydromorphone during acute painful episodes in adolescents with sickle cell disease: a pilot study. *J Pain Manag.* 2008 Jan 1;1(2):173-178.

Jacobson SJ, Kopecky EA, Joshi P, Babul N. Randomised trial of oral morphine for painful episodes of sickle-cell disease in children. *Lancet.* 1997 Nov 8;350(9088):1358-61.

Klotz IM, Tam JW. Acetylation of sickle cell hemoglobin by aspirin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1973 May;70(5):1313-5.

Koren A. Parenteral acetylsalicylic acid treatment in children with sickle cell pain crisis: a preliminary report. *Pediatr Hematol Oncol.* 1992 Oct-Dec;9(4):373-6.

Koskinas J, Manesis EK, Zacharakis GH, Galiatsatos N, Sevastos N, Archimandritis AJ. Liver involvement in acute vaso-occlusive crisis of sickle cell disease: prevalence and predisposing factors. *Scand J Gastroenterol.* 2007 Apr;42(4):499-507.

Laine A, Diallo D, Traoré B. De Koloci à la drépanocytose. Savoirs et traitement social d'une maladie héréditaire en temps de mondialisation. *Antropologie & Santé.* Avril 2012.

Landry Y, Gies J-P. Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique : cours et exercices corrigés. 2e édition. Paris : Dunod, 2009. p.434.

Le Quan Sang K-H, Levacher M, Thalabard J-C. Liens métaboliques entre la codéine et la morphine. *Science & Sports*, vol. 20, n°4, pp. 218-220, 2005.

Lelong AS, Bourdon O, Brion F, Gagnayre R. Éducation thérapeutique de l'enfant drépanocytaire et de sa famille : proposition d'un référentiel de compétences pour les enfants de 5–6 ans et leurs parents. *Educ Ther Patient.* 2009; 1(1): 21-31

Leveziel N, Lalloum F, Bastuji-Garin S, Binaghi M, Bachir D, Galacteros F, Souied E. Sickle-cell retinopathy: Retrospective study of 730 patients followed in a referral center. *J Fr Ophtalmol.* 2012 May;35(5):343-7.

Lionnet F, Hammoudi N, Stojanovic KS, Avellino V, Grateau G, Girot R, Haymann JP. Hemoglobin sickle cell disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica.* 2012 Aug;97(8):1136-41.

Lionnet F, Stankovic K, Girot R. Drépanocytose de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) ; Hématologie ; 13-006-D-16 ; 2009.

Minniti C, Eckman J, Sebastiani P, Steinberg M, Ballas S. Leg ulcers in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2010 October; 85(10): 831–833.

Molokie RE, Wang ZJ, Wilkie DJ. Presence of neuropathic pain as an underlying mechanism for pain associated with cold weather in patients with sickle cell disease. *Med Hypotheses.* 2011 Oct;77(4):491-3.

Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA* 2005;294:81-90.

Naoum PC, Naoum FA. Doença das células falciformes. São Paulo: Sarvier ; 222p. 2004. Pour vu: Da Silva Junior GB, Daher Ede F, da Rocha FA. Osteoarticular involvement in sickle cell disease. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34(2):156-64

Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, Wethers DL, Pegelow CH, Gill FM. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood. 1998 Jan 1;91(1):288-94.

Ondzotto G, Malanda F, Galiba J, Ehouo F, Kouassi B, Bamba M. La surdité brutale chez le drépanocytaire: à propos d'un cas. Bull Soc Pathol Exot, 2002, 95, 4, 248-249.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). WHO guidelines on the pharmacological treatment of persistent pain in children with medical illnesses. World Health Organization 2012.

Ottani A, Leone S, Sandrini M, Ferrari A, Bertolini A. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. Eur J Pharmacol. 2006 Feb 15;531(1-3):280-1.

Panepinto JA, O'Mahar KM, DeBaun MR, Loberiza FR, Scott JP. Health-related quality of life in children with sickle cell disease: child and parent perception. Br J Haematol. 2005 Aug;130(3):437-44.

Paterson JR, Lawrence JR. Salicylic acid: a link between aspirin, diet and the prevention of colorectal cancer. QJM. 2001 Aug;94(8):445-8.

Pauling L, Itano HA, et al. Sickle cell anemia a molecular disease. Science. 1949 Nov 25;110(2865):543-8.

Pickering G, Lorient MA, Libert F, Eschalièr A, Beaune P, Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. Clin Pharmacol Ther. 2006 Apr;79(4):371-8.

Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med 1994;330:1639-44.

Ponthieux S. Amélioration de la prise en charge de la douleur dans la drépanocytose : mémoire pour DIU de prise en charge de la douleur 2003 - 2004. 69p.

Protocole drépanocytose des urgences pédiatrique de Lille, Avril 2011.  
<http://www.gfrup.com/protocole%20drepano%20lille.pdf>

Rahimy MC, Gangbo A, Ahouignan G, Adjou R, Deguenon C, Goussanou S, Alihonou E. Effect of a comprehensive clinical care program on disease course in severely ill children with sickle cell anemia in a sub-Saharan African setting. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):834-8.

Rees DC, Olujohungbe AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright J. British committee for standards in haematology general haematology task force by the sickle cell working party. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2003 Mar;120(5):744-52.

Remy C, Marret E, Bonnet F. Actualité du paracétamol. Evaluation et traitement de la douleur 2006, p. 639-648. 2006 Elsevier Masson SAS.

Rezende RM, França DS, Menezes GB, dos Reis WG, Bakhle YS, Francischi JN. Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyron in a rat model of inflammatory pain. *Br J Pharmacol*. 2008 Feb;153(4):760-8.

Rivera A. Reduced sickle erythrocyte dehydration in vivo by endothelin-1 receptor antagonists. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007 Sep;293(3):C960-6.

Saborio P, Scheinman JI. Sickle cell nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Jan;10(1):187-92.

Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, Moktan S, Bellevue R. Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2007 Feb;136(4):666-72.

Saudan S, Habre W. Pharmacokinetics of tramadol in children. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2007 Jun;26(6):560-3.

Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003 May;22(2):127-35.

Shaiova L, Wallenstein D. Outpatient management of sickle cell pain with chronic opioid pharmacotherapy. *J Natl Med Assoc*. 2004 Jul;96(7):984-6.

Sharpe CC, Thein SL. Sickle cell nephropathy - a practical approach. *Br J Haematol*. 2011 Nov;155(3):287-97.

Shord SS, Cavallari LH, Gao W, Jeong HY, Deyo K, Patel SR, Camp JR, Labott SM, Molokie RE. The pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Blacks with sickle cell disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Jul;65(7):651-8.

Silva LP, Nova CV, Lucena R. Sickle cell anemia and hearing loss among children and youngsters: literature review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012 Feb;78(1):126-31.

Smith WL, De Witt DL. Differential interactions of prostaglandin endoperoxide synthases with non steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Invest Drugs* 1994 ; 3 : 1-11.  
Pour vu : Vergne P, Bertin P, Trèves R. Aspirin, pain and inflammation. *Rev Med Interne*. 2000 Mar;21 Suppl 1:89s-96s.

Solignac P. Merveilleuse aspirine - guide de l'aspirine et de ses multiples usages. Paris : MA éd. , 1990.

Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, Orringer E, Bellevue R, Olivieri N, Eckman J, Varma M, Ramirez G, Adler B, Smith W, Carlos T, Ataga K, DeCastro L, Bigelow C, Sauntharajah Y, Telfer M, Vichinsky E, Claster S, Shurin S, Bridges K, Waclawiw M, Bonds D, Terrin M. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003 Apr 2;289(13):1645-51.

Tanabe P, Hafner JW, Martinovich Z, Artz N. Adult emergency department patients with sickle cell pain crisis: results from a quality improvement learning collaborative model to improve analgesic management. *Acad Emerg Med*. 2012 Apr;19(4):430-8.

Thiéfin G, Bannwarth B. Prise en charge du risque digestif chez les patients traités par AINS. Synthèse et perspectives. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Volume 28, Supplement 2, April 2004, Pages 96-102.

Toussaint K, Yang XC, Zielinski MA, Reigle KL, Sacavage SD, Nagar S, Raffa RB. What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works? *J Clin Pharm Ther*. 2010 Dec;35(6):617-38.

Tsiaviry, Barry, Liady, Tenenbaum, Carret, Ebrad. Ostéonécrose de la hanche chez l'enfant drépanocytaire : Expérience du service de chirurgie pédiatrique du chu de Pointe à Pitre. Présentation ppt.

Vergne P, Bertin P, Trèves R. Aspirin, pain and inflammation. Rev Med Interne. 2000 Mar;21 Suppl 1:89s-96s.

Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, Nickerson B, Orringer E, McKie V, Bellevue R, Daeschner C, Mancini EA. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. N Engl J Med. 2000 Jun 22;342(25):1855-65.

Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, Sinopoulou K, Balassopoulou A, Loukopoulos D, Terpos E. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). Blood. 2010 Mar 25;115(12):2354-63.

Wajcman H, Lantz B, Girot R. Les maladies du globule rouge. Paris : Editions INSERM : Flammarion ; 1992.

Walco GA, Dampier CD, Harstein G. The relationship between recurrent clinical pain and pain threshold in children. Pour vu: Tyler DC, Krane EJ, eds. Advances in pain research and therapy. New York: Raven Press, 1990: 333-40.

Weinstein S. A new extended release formulation (OROS®) of hydromorphone in the management of pain. Ther Clin Risk Manag. 2009 ; 5 : 75-80.

Wierenga KJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic-based population study. Lancet. 2001 Mar 3;357(9257):680-3.

Woods KF, Onuoha A, Schade RR, Kutlar A. Helicobacter pylori infection in sickle cell disease. J Natl Med Assoc. 2000 Jul;92(7):361-5.

Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease : pathophysiology, risk factors, and transfusion management. Blood. 2012 Jul 19;120(3):528-37.

Yee MM, Josephson C, Hill CE, Harrington R, Castillejo MI, Ramjit R, Osunkwo I. Cytochrome P450 2D6 polymorphisms and predicted opioid metabolism in African American children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Oct;35(7):e301-5

Zago MA, Costa FF, Ismael SJ, Tone LG, Bottura C. Treatment of sickle cell diseases with aspirin. *Acta Haematol.* 1984;72(1):61-4.

Zernikow B, Michel E, Anderson B. Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review. *J Pain.* 2007 Mar;8(3):187-207.



# Annexes

## Annexe 1 Carte drépanocytose

Source : <http://www.sante.gouv.fr/la-drepanocytose.html>

Volet soin :

Liberté - Égalité - Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
Ministère de la Santé  
et des Solidarités  
Direction Générale de la Santé

Carte de soins et d'urgence  
*Emergency and Healthcare Card*

**Drépanocytose**  
*Sickle cell disease*

**SPÉCIMEN**

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire.  
**Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.**  
Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal.

Recommandations en cas d'urgence

- Utiliser avec prudence les **corticostéroïdes** par voie générale ou en infiltration ;
- Éviter les médicaments **vasoconstricteurs** ;
- En cas d'**anesthésie générale**, assurer une **hydratation permanente intraveineuse**, prévoir, éventuellement, une **transfusion** pré-opératoire ;
- **Pour tout problème de prise en charge**, contacter le médecin du centre spécialisé.

Nom du médecin : .....

Nom du service : .....

Tél. : .....

**SPÉCIMEN**

Recommendations in case of medical emergency

- *Oral or parenteral corticosteroids should be administered with care*
- *Avoid use of vasoconstrictive medication*
- *In case of general anaesthesia, ensure continuous intravenous hydration and plan for a preoperative transfusion.*
- *For all management problems, contact the physician from the specialised centre.*

**SPÉCIMEN**

Titulaire de la carte (Cardholder)

Photo d'identité

Nom .....

Prénoms .....

Né(e) le .....

Adresse .....

Téléphone .....

Date : .....

Signature du titulaire ou de son représentant légal

**Urgence** En cas d'urgence contacter le(s) personne(s) de l'entourage (People to contact in case)

**1.** Nom .....

Prénom .....

Adresse .....

Téléphone : .....

**2.** Nom .....

Prénom .....

Adresse .....

Téléphone : .....

**3.** Nom .....

Prénom .....

Adresse .....

Téléphone : .....

**SPÉCIMEN**

## Informations sur la drépanocytose

Type de la maladie : (S/S S/C S/0+ S/0°...)

### Mentions particulières

#### • Taux de base :

- de l'hémoglobine (g/dl) .....
- VGM ( $\mu^3$ ) .....
- Nombre de leucocytes (par mm<sup>3</sup>) .....
- bilirubine totale plasmatique ( $\mu\text{Mol/l}$ ) .....

#### • Déficit en G6PD :

oui  non

#### • Existence d'une allo-immunisation

oui  non

Si oui, patient référé au Centre National de Référence des Groupes Sanguins<sup>(1)</sup> (CNRGS) :

oui  non

➔ Si le patient est référé au CNRGS, avant toute transfusion, contactez le médecin de garde du CNRGS au 01 55 25 12 12 (24h/24).

Nom, fonctions, cachet, date et signature du médecin remplissant la carte :  
(Name, affiliation, stamp, date and signature of the physician filling in this card)

(1) CNRGS : 20 rue Bouvier - BP 79 - 75522 Paris cedex - www.cnrsg.fr

## Autres informations

### Principaux traitements

### Type et date de la vaccination contre le pneumocoque

### Autres informations médicales

(allergie, traitements en cours, contre-indications...)

## En cas d'urgence contacter les médecins responsables de la prise en charge du malade

(Physicians in charge of treatment of the cardholder)



### 1. Médecin du centre spécialisé de traitement de la drépanocytose

Nom : .....

Nom du service : .....

Adresse : .....

Téléphone : .....

### 2. Site transfusionnel habituel

Nom du site : .....

Adresse : .....

Téléphone de la permanence : .....

### 3. Service d'urgence de proximité

Nom du service : .....

Adresse : .....

Téléphone : .....

### 3. Centre hospitalier assurant le suivi

Nom du service : .....

Nom du médecin : .....

Adresse : .....

Téléphone : .....

### 4. Médecin traitant

Nom : .....

Téléphone : .....

Adresse : .....

### Pour toute information concernant la maladie, consulter :

(For further information on this disease)

> le site « Orphanet » : [www.orpha.net](http://www.orpha.net)  
rubrique « Drépanocytose »

> [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)

les sites des associations

> FMDT, SOS Globi : [www.sosglobi.fr](http://www.sosglobi.fr)  
et [www.drepanocytose.fr](http://www.drepanocytose.fr)

> OILD : [www.drepanetworld.org](http://www.drepanetworld.org)




En cas de perte de la carte, prière de fournir ce document à son titulaire.

Il est recommandé de conserver cette carte sur soi, avec la carte de groupe sanguin, elle est très utile voire indispensable en cas d'urgence.

Ce document a été établi par le Ministère de la Santé et des Solidarités en concertation avec les professionnels de santé experts et d'associations (APIPO, SOS Globi et BHLI).


## Volet informations et conseils :



# Informations et conseils


## Drépanocytose

Sickle cell disease



Lisez attentivement ce document et conservez-le soigneusement avec la carte de soins. Il contient des informations sur la maladie, ses complications et leur prévention.

## Les règles d'or



- 1) Prévoyez un **suivi régulier** par votre médecin traitant et le médecin spécialiste de la drépanocytose. Même quand tout va bien, n'interrompez pas votre traitement sans avis médical. Veillez à vous **faire vacciner régulièrement** (en plus des vaccinations habituelles : vaccin anti-grippe et vaccin contre le pneumocoque).
- 2) Consultez rapidement à l'hôpital ou faites le 15 ou le 112, en cas :
  - de **perte même transitoire** de la mobilité d'un membre, de l'audition ou de la vue,
  - d'une **gêne respiratoire**, d'une sensation d'oppression thoracique,
  - de la **survenue brutale** de palpitations, d'un malaise ou d'une fatigabilité excessive,
  - d'une **érection douloureuse** depuis plus d'une heure.
- 3) Consultez immédiatement à l'hôpital ou faites le 15 ou le 112, si l'enfant drépanocytaire a une **augmentation brutale du volume de son ventre** (cela signifie que la rate a grossi) **avec pâleur**.
- 4) Soyez attentifs à tout début de fièvre ; pour cela, veillez à disposer d'un thermomètre.
  - ➡ **Pour les enfants** : si la température atteint 38°, consultez votre médecin ; au-delà de 38°5, allez directement à l'hôpital.
  - ➡ **Pour les adultes** : si la fièvre dépasse 38°5, prenez immédiatement de l'amoxicilline, aux doses prescrites et consultez votre médecin en urgence.
- 5) **Surveillez régulièrement la couleur de vos yeux et de vos urines**. S'ils deviennent plus jaunes et plus foncés, buvez plus d'eau, et consultez votre médecin. Si vos urines deviennent rouge-brun quelques heures après une transfusion, allez à l'hôpital en urgence.
- 6) Si une **intervention chirurgicale** est envisagée, informez l'anesthésiste que vous êtes « drépanocytaire » pour qu'il se mette en rapport avec votre médecin spécialiste.

- 7) Vous pouvez **réduire le risque d'infection** par quelques règles simples : avoir une bonne hygiène corporelle, se brosser les dents régulièrement, se laver les mains avant chaque repas, éviter les aliments dont l'hygiène est douteuse.
- 8) **Surveillez la santé de vos dents**. En cas de soins dentaires, informez votre dentiste de votre maladie car une antibiothérapie préventive peut être nécessaire.
- 9) Pour diminuer le risque de crises douloureuses **buvez beaucoup d'eau** : pour un adulte, environ 3 litres/jour ; pour un enfant, 1 à 3 litres selon l'âge. A l'école, pensez à emporter une bouteille d'eau. S'il fait chaud, si vous faites un effort physique, buvez davantage et surveillez votre poids.
- 10) Veillez à une **oxygénation suffisante** :
  - ➡ Évitez les endroits mal aérés, les altitudes de plus de 1500 mètres, les voyages en avion non ou mal pressurisé.
  - ➡ Évitez tout ce qui peut ralentir ou bloquer la circulation sanguine (vêtements serrés, jambes croisées...).
- 11) **A l'école, le médecin scolaire**, en concertation avec les parents et le médecin traitant, **organisera l'accueil de l'enfant malade par la rédaction d'un « projet d'accueil individualisé » (PAI)**.
- 12) Évitez les jeux violents, les **sports** de compétition et d'endurance, les bains en eau froide. Protégez-vous contre le froid.
- 13) Prévenez votre médecin au moins trois mois à l'avance en cas de **voyage en zone tropicale**. Il vous conseillera sur les traitements et précautions à prendre.
- 14) En cas de **grossesse ou de grossesse débutante**, consultez votre médecin.

## Définition

La **drépanocytose** ou **anémie falciforme** (*sickle cell disease*), est une maladie **génétique, héréditaire**, due à une **anomalie de l'hémoglobine** (hémoglobine « S » pour « Sickle » au lieu de l'hémoglobine normale dite « A »).

L'hémoglobine est contenue dans les globules rouges et sert à transporter l'oxygène dans les tissus. Normalement, les globules rouges ont une durée de vie de 120 jours. Ils circulent dans des vaisseaux, plus ou moins étroits et doivent donc être souples et déformables.

Dans certaines conditions (manque d'oxygène, froid, fièvre, hydratation insuffisante), l'hémoglobine anormale « S » rend les globules rouges rigides qui prennent alors la forme d'une faucille ou d'un croissant. **Ceux-ci ne peuvent pas se déformer dans les petits vaisseaux et bloquent la circulation et l'arrivée d'oxygène dans les tissus.**

→ → → → → → → → → →

## Cause

La drépanocytose est une **maladie génétique rare en France**. Les personnes originaires de certains pays ont plus de risque d'être atteints : Afrique, Antilles, Europe du Sud, Asie, Moyen-Orient, Amérique du Nord, Brésil...

**Elle atteint autant les hommes que les femmes.**  
**Elle n'est pas contagieuse, se transmet par les deux parents.**

Pour être « drépanocytaire S/S ou S/C », il faut avoir hérité de chacun de ses deux parents du gène anormal (gène en double exemplaire de l'hémoglobine S pour la drépanocytose S/S ou S et C pour la drépanocytose S/C). L'individu est dit « porteur sain », non malade, (hétérozygote ou porteur du « trait drépanocytaire », A/S ou A/C) quand, seul, un des parents transmet le gène anormal. Il existe des formes plus rares de drépanocytose (exemple : drépanocytose S/β thalassémie).

→ Pour plus d'information, **demandez conseil à votre médecin** (conseil génétique)

En France métropolitaine, un **dépistage à la naissance** est fait dans les maternités chez le nouveau-né « à risque ». Ce dépistage est systématique dans les départements d'outre-mer (DOM). L'examen consiste en une prise de sang au talon et permet de repérer les enfants malades pour pouvoir les prendre en charge rapidement.

→ → → → → → → → → →

## Signes

Les globules rouges des malades « drépanocytaires » sont plus fragiles et sont détruits plus vite que la normale (hémolyse), d'où une baisse du taux d'hémoglobine (anémie) ce qui entraîne **une pâleur, une fatigabilité, une couleur jaune des yeux et foncée des urines. Le volume de la rate augmente jusqu'à l'âge de 5-6 ans, puis se réduit à l'âge adulte.**

**Chaque malade a un taux d'hémoglobine de base qui lui est propre (votre taux doit être mentionné sur votre carte de soins). Parfois, ce taux peut chuter brutalement, ce qui peut nécessiter une transfusion sanguine.**

→ → → → → → → → → →

Quand les globules rouges se bloquent dans les vaisseaux sanguins, ils provoquent des crises douloureuses, appelées **« crises vaso-occlusives » au niveau des membres (surtout les pieds et les mains chez le nourrisson), du dos, du ventre...** Elles sont souvent déclenchées par les changements de température (froid, brusque refroidissement, forte chaleur en raison de la déshydratation).

Les efforts excessifs, l'altitude, l'hydratation insuffisante, le stress et les infections peuvent aussi provoquer des crises douloureuses. Elles peuvent aussi survenir, malgré toutes les précautions, sans cause évidente.

**Les malades « drépanocytaires » sont plus sensibles aux infections** car leur rate n'assure pas normalement sa fonction de barrière naturelle contre les microbes.

**Pour éviter ces complications ou y faire face rapidement, suivre les règles d'or.**

→ → → → → → → → → →

**Pour toute information concernant la maladie, consultez :**  
*(For further information on this disease)*

- > le site « Orphanet » : [www.orpha.net](http://www.orpha.net)  
à la rubrique « Drépanocytose »
- > [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)  
les sites des associations :
- > FMDT, SOS Globi : [www.sosglobi.fr](http://www.sosglobi.fr)  
et [www.drepanocytose.fr](http://www.drepanocytose.fr)
- > OILD : [www.drepanetworld.org](http://www.drepanetworld.org)



**Fédération des Malades Drépanocytaires et Thalassémiques, SOS Globi**  
Hôpital Henri Mondor  
51, av. de Lattre de Tassigny  
94100 Créteil  
Tél. : 01 64 20 93 32



**OILD**  
Organisation Internationale de Lutte contre la Drépanocytose  
21, rue Godfroy  
92600 Puteaux  
Tél. : 01 49 01 14 54



**APID**  
71e, rue E. Vaillant  
93100 Saint-Ouen  
Tél. : 01 40 10 02 49

En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.

Ce document a été établi par un groupe de travail réuni par le ministère de la Santé et des Solidarités composé de professionnels de santé experts et d'associations (APID, SOS Globi et FMDT)

(décembre 2006)

## Annexe 2 Questionnaire réalisé (Sphinx développement)

### Questionnaire

Les questions qui vous sont posées concernent vos habitudes sur les 12 derniers mois.

#### Identité

1. Nom (3 premières lettres)

2. Prénom (3 premières lettres)

3. Date de naissance (ou âge)

4. Sexe

1. Masculin  2. Féminin

5. Taille:

6. Poids:

7. Variété du syndrome drépanocytaire majeur:

1. S/S  2. S/C  3. S/Bêta thalassémie  4. Autre

#### Qualité de vie

8. A quelle fréquence ressentez vous un épisode douloureux?

1. Tous les jours  2. Toutes les semaines  
 3. Tous les mois  4. 6 à 11 fois par an  
 5. 1 à 6 fois par an  6. Moins d'une fois par an

9. Combien de fois par an venez vous à l'hôpital pour crise douloureuse?

1. Moins  2. 1 à 5 fois  3. 6 à 12 fois  4. Plus

#### Scolarité

Cette partie du questionnaire concerne les enfants ou jeunes adultes scolarisés de l'école maternelle à l'université (ou autres études supérieures)

10. L'enfant est-il scolarisé?

1. OUI  2. NON

11. Dans quel établissement est-il scolarisé?

1. Ecole Maternelle  
 2. Ecole Primaire  
 3. Collège  
 4. Lycée  
 5. Etudes supérieures (Université ou autres)  
 6. Autres

La question n'est pertinente que si Scolarité = "OUI"

12. La drépanocytose:

1. Le rend souvent absent  
 2. Le fatigue beaucoup  
 3. L'empêche de se concentrer  
 4. Est un facteur d'exclusion  
 5. Ne gêne pas sa scolarité

Vous pouvez cocher plusieurs cases (4 au maximum).

La question n'est pertinente que si Scolarité = "OUI"

13. La drépanocytose l'empêche d'aller dans l'établissement (école, collège, lycée, université, études supérieures) où il suit sa scolarité :

1. Plus  
 2. Au moins une fois par semaine  
 3. Au moins une fois par mois  
 4. Au moins une fois par trimestre  
 5. Au moins une fois tous les 6 mois  
 6. Au moins une fois par an  
 7. Moins

La question n'est pertinente que si Scolarité = "OUI"

#### Emploi

Si vous avez un emploi

14. Avez vous un emploi?

1. OUI  2. NON

15. Quelle est votre profession?

La question n'est pertinente que si Emploi = "OUI"

16. La drépanocytose:

1. Vous rend souvent absent  
 2. Vous fatigue beaucoup  
 3. Vous empêche de vous concentrer  
 4. Est un facteur d'exclusion  
 5. Ne gêne pas votre travail

Vous pouvez cocher plusieurs cases (4 au maximum).

La question n'est pertinente que si Emploi = "OUI"

**17. La drépanocytose vous empêche d'aller travailler:**

- 1. Plus
- 2. Au moins une fois par semaine
- 3. Au moins une fois par mois
- 4. Au moins une fois par trimestre
- 5. Au moins une fois tous les 6 mois
- 6. Au moins une fois par an
- 7. Moins

*La question n'est pertinente que si Emploi = "OUI"*

**Gestion médicamenteuse d'une crise sans autres signes (fièvre, toux, maux de tête)**

**18. Quand vous avez mal, vous prenez en première intention:**

- 1. Paracétamol, DOLIPRANE, DAFALGAN, EFFERALGAN
- 2. Acide acétylsalicylique, ASPEGIC, ASPIRINE
- 3. Ibuprofène, ADVIL, BRUFEN, NUROFEN, UPFEN
- 4. Diclofénac, VOLTARENE
- 5. Acide tiaprofénique, SURGAM, FLANID
- 6. Acide méfénamique, PONSTYL
- 7. Acide niflumique, NIFLURIL
- 8. Kétoprofène, PROFENID, BIPROFENID, TOPREC, KETUM
- 9. Naproxène, APRANAX, ALEVE
- 10. Codéine, DICODIN, TUSSIPAX, NEO-CODION, PADERYL, CODENFAN
- 11. Codéine + paracétamol, CODOLIPRANE, CLARADOL, KLIPAL CODEINE, DAFALGAN CODEINE, LINDILANE, ALGISEDAL, ALGICALM
- 12. Tramadol, CONTRAMAL, TOPALGIC, MONOCRIXO, MONOALGIC, TAKADOL, ZAMUDOL
- 13. Tramadol + Paracétamol, IXPRIM, ZALDIAR
- 14. Opium + paracétamol + caféine, LAMALINE
- 15. AUTRES:

*Vous pouvez cocher plusieurs cases (4 au maximum).*

**19. A quelle dose? (Paracétamol 300mg, 500mg ou 1g par exemple)**

*La question n'est pertinente que si Traitement de première intention # "Non réponse"*

**20. A quelle fréquence? (Toutes les 6h par exemple)**

*La question n'est pertinente que si Traitement de première intention # "Non réponse"*

**21. Dans quelles circonstances?**

**22. Si la douleur ne passe pas, vous prenez en seconde intention:**

- 1. Paracétamol, DOLIPRANE, DAFALGAN, EFFERALGAN
- 2. Acide acétylsalicylique, ASPEGIC, ASPIRINE
- 3. Ibuprofène, ADVIL, BRUFEN, NUROFEN, UPFEN
- 4. Diclofénac, VOLTARENE
- 5. Acide tiaprofénique, SURGAM, FLANID
- 6. Acide méfénamique, PONSTYL
- 7. Acide niflumique, NIFLURIL
- 8. Kétoprofène, PROFENID, BIPROFENID, TOPREC, KETUM
- 9. Naproxène, APRANAX, ALEVE
- 10. Codéine, DICODIN, TUSSIPAX, NEO-CODION, PADERYL, CODENFAN
- 11. Codéine + paracétamol, CODOLIPRANE, CLARADOL, KLIPAL CODEINE, DAFALGAN CODEINE, LINDILANE, ALGISEDAL, ALGICALM
- 12. Tramadol, CONTRAMAL, TOPALGIC, MONOCRIXO, MONOALGIC, TAKADOL, ZAMUDOL
- 13. Tramadol + Paracétamol, IXPRIM, ZALDIAR
- 14. Opium + paracétamol + caféine, LAMALINE
- 15. AUTRES:
- 16. Pas de traitement de seconde intention

*Vous pouvez cocher plusieurs cases (3 au maximum).*

**23. A quelle dose? (Paracétamol 300mg, 500mg ou 1g par exemple)**

**24. A quelle fréquence? (Toutes les 6h par exemple)**

**25. Vous prenez ce traitement de seconde intention en association au premier?**

- 1. Oui
- 2. Non

**26. Au bout de combien de temps prenez vous ce traitement de seconde intention (par rapport au premier médicament pris)?**

- 1. Moins
- 2. 15 mn
- 3. 30 mn
- 4. 1h
- 5. 1h30
- 6. 2h
- 7. 3h
- 8. 4h
- 9. Plus

**27. Si la douleur ne passe pas, quel traitement prenez vous en 3ème intention?**

- 1. Paracétamol, DOLIPRANE, DAFALGAN, EFFERALGAN
- 2. Acide acétylsalicylique, ASPEGIC, ASPIRINE
- 3. Ibuprofène, ADVIL, BRUFEN, NUROFEN, UPFEN
- 4. Diclofénac, VOLTARENE
- 5. Acide tiaprofénique, SURGAM, FLANID
- 6. Acide méfénamique, PONSTYL
- 7. Acide niflumique, NIFLURIL
- 8. Kétoprofène, PROFENID, BIPROFENID, TOPREC, KETUM
- 9. Naproxène, APRANAX, ALEVE
- 10. Codéine, DICODIN, TUSSIPAX, NEO-CODION, PADERYL, CODENFAN
- 11. Codéine + paracétamol, CODOLIPRANE, CLARADOL, KLIPAL CODEINE, DAFALGAN CODEINE, LINDILANE, ALGISEDAL, ALGICALM
- 12. Tramadol, CONTRAMAL, TOPALGIC, MONOCRIXO, MONOALGIC, TAKADOL, ZAMUDOL
- 13. Tramadol + Paracétamol, IXPIM, ZALDIAR
- 14. Opium + paracétamol + caféine, LAMALINE
- 15. AUTRES:
- 16. Pas de traitement de 3ème intention

*Vous pouvez cocher plusieurs cases (3 au maximum).*

**28. A quelle dose? (Paracétamol 300mg, 500mg ou 1g par exemple)**

**29. A quelle fréquence? (Toutes les 6h par exemple)**

**30. Vous prenez ce traitement de troisième intention en association au deuxième et/ou au premier?**

1. Oui  2. Non

**31. Au bout de combien de temps prenez vous ce traitement de troisième intention (par rapport au second médicament pris)?**

1. Moins  2. 15 mn  3. 30 mn  
 4. 1h  5. 1h30  6. 2h  
 7. 3h  8. 4h  9. Plus

**32. Avez vous des moyens "personnels" (non médicamenteux) pour gérer les douleurs? Si oui lesquels? (Relaxation, chaleur etc...)**

## Les antalgiques, les médicaments utilisés contre la douleur

**33. Quels sont les antalgiques (médicaments contre la douleur) qui vous ont été prescrits par votre médecin hospitalier spécialiste de la drépanocytose?**

- 1. Paracétamol, DOLIPRANE, DAFALGAN, EFFERALGAN
- 2. Acide acétylsalicylique, ASPEGIC, ASPIRINE
- 3. Ibuprofène, ADVIL, BRUFEN, NUROFEN, UPFEN
- 4. Diclofénac, VOLTARENE
- 5. Acide tiaprofénique, SURGAM, FLANID
- 6. Acide méfénamique, PONSTYL
- 7. Acide niflumique, NIFLURIL
- 8. Kétoprofène, PROFENID, BIPROFENID, TOPREC, KETUM
- 9. Naproxène, APRANAX, ALEVE
- 10. Codéine, DICODEIN, TUSSIPAX, NEO-CODION, PADERYL, CODENFAN
- 11. Codéine + paracétamol, CODOLIPRANE, CLARADOL, KLIPAL CODEINE, DAFALGAN CODEINE, LINDILANE, ALGISEDAL, ALGICALM
- 12. Tramadol, CONTRAMAL, TOPALGIC, MONOCRIXO, MONOALGIC, TAKADOL, ZAMUDOL
- 13. Tramadol + Paracétamol, IXPRI, ZALDIAR
- 14. Opium + paracétamol + caféine, LAMALINE
- 15. AUTRES:

*Vous pouvez cocher plusieurs cases (8 au maximum).*

**34. D'autres médecins vous prescrivent-ils des médicaments contre la douleur?**

1. OUI  2. NON

**35. Si OUI lesquels?**

- 1. Paracétamol, DOLIPRANE, DAFALGAN, EFFERALGAN
- 2. Acide acétylsalicylique, ASPEGIC, ASPIRINE
- 3. Ibuprofène, ADVIL, BRUFEN, NUROFEN, UPFEN
- 4. Diclofénac, VOLTARENE
- 5. Acide tiaprofénique, SURGAM, FLANID
- 6. Acide méfénamique, PONSTYL
- 7. Acide niflumique, NIFLURIL
- 8. Kétoprofène, PROFENID, BIPROFENID, TOPREC, KETUM
- 9. Naproxène, APRANAX, ALEVE
- 10. Codéine, DICODEIN, TUSSIPAX, NEO-CODION, PADERYL, CODENFAN
- 11. Codéine + paracétamol, CODOLIPRANE, CLARADOL, KLIPAL CODEINE, DAFALGAN CODEINE, LINDILANE, ALGISEDAL, ALGICALM
- 12. Tramadol, CONTRAMAL, TOPALGIC, MONOCRIXO, MONOALGIC, TAKADOL, ZAMUDOL
- 13. Tramadol + Paracétamol, IXPRI, ZALDIAR
- 14. Opium + paracétamol + caféine, LAMALINE
- 15. Morphine, ACTISKENAN, ORAMORPH, SEVREDOL, MOSCONTIN, SKENAN
- 16. Fentanyl, DUROGESIC, ACTIQ, MATRIFEN
- 17. Hydromorphone, SOPHIDONE
- 18. Oxycodone, OXYCONTIN, OXYNORM
- 19. AUTRES:

*Vous pouvez cocher plusieurs cases (8 au maximum).*

*La question n'est pertinente que si Autres prescriptions = "OUI"*

**36. Avez vous souvent recours à votre médecin traitant (généraliste) pour qu'il vous prescrive des médicaments anti-douleur?**

1. OUI  2. NON

**37. Commentaires (dans quelles circonstances allez vous voir votre médecin traitant, pour quoi...):**

**38. A quelle fréquence prenez vous des médicaments contre la douleur?**

1. Tous les jours
2. Au moins une fois par semaine
3. Au moins une fois par mois
4. Moins d'une fois par mois



## La codéine

39. Consommez vous de la codéine (CODOLIPRANE, CODENFAN, NEOCODION, KLIPAL, DAFALGAN CODEINE)?

- 1. Tous les jours
- 2. Au moins une fois par semaine
- 3. Au moins une fois par mois
- 4. Moins d'une fois par mois
- 5. Jamais

40. Sous quelle forme?

- 1. Sirop (CODENFAN, NEOCODION)
- 2. Comprimés (KLIPAL, DAFALGAN CODEINE, CODOLIPRANE, NEOCODION...)

*Vous pouvez cocher plusieurs cases.*

41. A quelle dose? Quelle posologie?

42. Cette posologie correspond elle à la prescription médicale?

- 1. OUI
- 2. NON

43. Cette posologie est:

- 1. Plus forte que celle prescrite
- 2. Moins forte que celle prescrite
- 3. Non prescrit
- 4. Selon les douleurs

*La question n'est pertinente que si Posologie respectée1 = "NON"*

44. Avez vous l'impression d'être obligé d'augmenter les doses pour obtenir la même efficacité antalgique?

- 1. Oui certainement
- 2. Oui probablement
- 3. Non probablement pas
- 4. Non certainement pas

45. Avez vous peur d'avoir mal?

- 1. Oui certainement
- 2. Oui probablement
- 3. Non probablement pas
- 4. Non certainement pas

46. Prenez vous de la codéine "en prévention" des douleurs?

- 1. Oui certainement
- 2. Oui probablement
- 3. Non probablement pas
- 4. Non certainement pas

47. Dans quelles circonstances?

*La question n'est pertinente que si Antalgie préventive # "Non certainement pas"*

48. Si vous manquez une prise habituelle de codéine, avez vous un comportement, des sentiments, une attitude différente?

- 1. Oui certainement
- 2. Oui probablement
- 3. Non probablement pas
- 4. Non certainement pas

49. Quels comportements avez vous?

*La question n'est pertinente que si Manque # "Non certainement pas"*

50. Avez vous toujours une "réserve" suffisante de codéine chez vous?

- 1. Oui certainement
- 2. Oui probablement
- 3. Non probablement pas
- 4. Non certainement pas

51. L'idée de manquer de codéine vous angoisse-t-elle?

- 1. Oui certainement
- 2. Oui probablement
- 3. Non probablement pas
- 4. Non certainement pas

52. Avez vous déjà demandé à des amis, de la famille, à votre pharmacien de vous "donner" des médicaments à base de codéine (en dehors de la prescription)?

- 1. OUI
- 2. NON

53. La codéine vous est elle prescrite par plusieurs médecins ?

- 1. OUI
- 2. NON

54. Si OUI, combien de prescripteurs?

*La question n'est pertinente que si Prescripteurs = "OUI"*

55. Vous sentez vous "dépendant" de la codéine?

- 1. Oui certainement
- 2. Oui probablement
- 3. Non probablement pas
- 4. Non certainement pas

56. Si oui, désirez vous une aide pour ne plus être dépendant?

- 1. OUI
- 2. NON

*La question n'est pertinente que si Dépendance = "Oui certainement" ou Dépendance = "Oui probablement"*

57. Avez vous des remarques?

## Serment de Galien

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



**DEGUELLE Nadège,**

**L'automédication antalgique chez les patients drépanocytaires : usages ou mésusages ? Une enquête déclarative réalisée au CHU de Rouen.**

Th. D. Pharm., Rouen, 2014, 146 p.

---

**RESUME**

La drépanocytose est la première maladie génétique en France. En 2004, 6000 à 7000 personnes étaient touchées par cette pathologie. Elle est caractérisée par une mutation de l'hémoglobine qui va alors perdre ses capacités de déformation et être à l'origine de phénomènes vaso-occlusifs responsables de crises douloureuses. Ce sont ces douleurs qui sont caractéristiques de la maladie et qui entraînent une consommation importante d'antalgiques à domicile.

Le but de cette enquête est donc d'étudier les usages ou mésusages des médicaments antidouleur à domicile. Pour cela un questionnaire constitué de 57 items a été proposé aux patients suivis par le CHU de Rouen dans les services de pédiatrie et chez les adultes.

Il en ressort que les enfants ont plutôt une stratégie thérapeutique homogène : 83,1% prennent du paracétamol en 1<sup>ère</sup> intention, 43,1% prennent un AINS en seconde intention et 68,8% prennent un opiacé de palier 2 en 3<sup>ème</sup> intention. Par contre, chez les adultes la stratégie thérapeutique est très hétérogène. Cette étude montre également que les enfants et adultes interrogés ne respectent pas les posologies usuelles des anti-inflammatoires non stéroïdiens à 42% et 66,7% ce qui les expose à un risque ulcérogène et d'atteinte rénale pouvant être grave chez le patient drépanocytaire.

La mise en place de séances d'éducation thérapeutique et l'implication du pharmacien au sein de celles ci pourrait être la solution pour accroître les connaissances des malades quant au bon usage des médicaments.

---

**MOTS CLES :** Drépanocytose, Automédication, Antalgiques, Douleur, Education thérapeutique, Pharmacien.

---

**JURY**

Président: Mme Isabelle LEROUX, Professeur

Membres: Mr Jean-Pierre VANNIER, Professeur

Mme Nathalie DOURMAP, Maître de conférences

Mme Emmanuelle DUVEY, Docteur en Pharmacie

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 8 avril 2014