

# ESSAI THERAPEUTIQUE DE LA BUPRENORPHINE (TEMGESIC) DANS LE TRAITEMENT DES CRISES DOULOUREUSES DREPANOCYTAIRES

SANGARE A.\*\* , KOFFI K.G.\* , SANOGO I.\* , TOURE A.H.\* , ALLANGBA O.\* ,  
TOLO A.\* , COULIBALY F.H.\*\*\* , N'DHATZ\* , ELENGA J.P.\* ,

## RESUME

Les auteurs rapportent au cours de cette étude, les résultats du traitement des crises douloureuses drépanocytaires par un antalgique morphinique : Buprénorphine (Temgesic\*).

Il se dégage de cette étude une influence bénéfique de ce produit sur la durée globale de la crise qui de façon spontanée dure 7 à 10 jours. .

La durée des crises traitées est d'autant plus courte que l'intensité des douleurs est faible.

Les douleurs généralisées semblent réfractaires au traitement.

*Mots-clés : Drépanocytose, traitement, buprénorphine.*

## SUMMARY

Buprenorphin (Temgesic) an analgesic derived from morphin is used according to its efficacy in relieving the pain related to sickle cells anemia. This pain lasted currently up to 7 or 10 days.

Buprenorphin contributed to relieve the pain in its size or in its duration.

The duration to relieve a pain of low intensity is very short.

An overall pain is refractory to the treatment.

*Key-words : Sickle cell disease - buprenorphin*

## INTRODUCTION

La drépanocytose est une anomalie héréditaire de l'hémoglobine. Il s'agit d'une anomalie de structure de l'hémoglobine dans laquelle l'acide glutamique en position 6 sur la chaîne bêta est remplacé par une valine Bêta 6 Glu-- val. Le produit de cette mutation autosomique est une hémoglobine anormale, dénommée hémoglobine S. Cette anomalie héréditaire frappe avec prédilection les

\* Service d'Hématologie clinique CHU de Yopougon

\*\* Professeur Titulaire d'Hématologie - Chef de service d'Hématologie Clinique du CHU de Yopougon

sujets de race noire. C'est l'hémoglobinopathie la plus fréquente et la plus grave au monde.

Les connaissances accumulées depuis 1949, date de la découverte électrophorétique de l'hémoglobine S, ont fait de la drépanocytose, une des maladies moléculaires la mieux connue sur le plan biochimique, génétique, épidémiologique, physiopathologique et clinique.

A ces résultats scientifiques remarquables, s'opposent malheureusement l'insuffisance voire même l'inefficacité thérapeutique. Son traitement encore objet de multiples controverses, est un sujet d'intérêt scientifique indéniable.

Nous avons voulu participer à ces travaux en étudiant les résultats du traitement de la Buprénorphine, antalgique morphinique d'usage courant dans les pays occidentaux.

## PATIENTS ET METHODES D'ETUDE

### I. Patients

#### I.1. Cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective réalisée dans le service d'Hématologie clinique du CHU de Yopougon sur une période de huit mois (mars 96 à octobre 96). Elle a porté sur 50 crises aiguës vasculo-occlusives drépanocytaires traitées dans le service.

#### I.2. Critères de sélection

##### 1. Critère d'inclusion

Nous avons retenu les patients âgés de plus de 15 ans et présentant une crise douloureuse vasculo-occlusive en phase d'état n'ayant bénéficié d'aucune thérapeutique antérieure tous sexe confondus et hospitalisés.

Ces patients avaient les critères diagnostiques ci-après : Une électrophorèse de l'hémoglobine pathologique de type SC, SAFA2, SSFA2 et SFA2.

\*\*\* Service Henri MONDOR de Paris

Tirés à Part : Professeur SANGARE AMADOU Chef de service d'Hématologie clinique du CHU de Yopougon 21 BP 632 Abidjan 21

Ces patients présentaient des symptômes cliniques typiques d'atteintes ostéoarticulaires douloureuses au cours de la drépanocytose sans lésions osseuses lytiques radiologiques.

### 2. Critère d'exclusion

Ont été exclus de l'étude :

- Les patients < 15 ans,
- Les femmes enceintes et allaitantes
- Les patients ayant reçu un traitement antalgique ou AINS les 3 jours précédents l'hospitalisation,
- Antécédents d'allergie et d'hypersensibilité aux morphiniques,
- Les antécédents d'insuffisance respiratoire et hépatocellulaire grave,
- Patients sous anticoagulant

Ces différents critères nous ont permis de sélectionner 50 patients.

## II - Méthodologie

### 1. Diagnostic

Il a reposé sur les antécédents, la symptomatologie clinique chez des sujets suivis régulièrement à la consultation des malades Drépanocytaires. Parfois un bilan complémentaire (biologique ou radiologique) a été nécessaire à la recherche des complications.

### 2. Suivi des patients

Les malades retenus pour cette étude ont été des malades hospitalisés. Ils ont bénéficié d'une surveillance, clinique pendant quatre jours. Tous les patients traités sont revus en consultation une fois par semaine après leur sortie de l'hôpital pendant trois semaines.

### 3. Modalités thérapeutiques

La Buprénorphine a été injectée par voie sous cutanée à la dose de 0,3 ml toutes les 8 heures

### 4. Evaluation du traitement

#### a - Efficacité

Les critères ont été évalués à J0, J1, J2 et J3. Les critères essentiels choisis pour apprécier l'efficacité ont été la durée et l'intensité de la crise douloureuse. Nous avons ainsi codifié l'intensité de la douleur, sa localisation au premier jour et l'évolution de ces critères dans le temps. Nous avons par ailleurs, évalué l'intensité et l'évolution

dans le temps des signes associés. La limitation des mouvements et l'agitation.

L'intensité des douleurs a été codifiée selon une échelle comportant 5 degrés (scores) :

- Degré 0 : Aucune douleur
- Degré 1 : Douleurs légères n'entraînant pas d'impotence fonctionnelle
- Degré 2 : Douleurs moyennes
- Degré 3 : Douleurs intenses permettant d'exercer une activité et n'empêchant pas l'endormissement
- Degré 4 : Douleurs très fortes accompagnées d'impotence fonctionnelle et d'insomnie.

Les résultats ont été considérés comme :

- Excellents dans le cas de sédation immédiate (avant la 24ème heure)
- Très bons : entre 24 et 48 heures
- Bons : entre 48 et 72 heures
- Médiocres : persistance de douleurs suffisamment intenses après 72 heures.

#### b- Tolérance

Elle consiste à la recherche éventuelle de symptômes cliniques indésirables.

### 5. Analyses des résultats

Toutes les données ont été recueillies et analysées grâce au logiciel EPI INFO version 5.0, les moyennes ont été calculées avec un intervalle de confiance à 95 %.

Pour le croisement des variables qualificatives, le test CHI carré a été utilisé avec p (probabilité d'erreur) significative si  $p < 0,5$

## III. RESULTATS

### I. Répartition des malades sélectionnés

Les critères épidémiologiques retenus pour la répartition des malades sélectionnés sont :

- L'âge
- Le sexe
- Le phénotype hémoglobinique

#### I.1. Répartition des malades selon l'âge

Cette répartition est résumée dans le tableau N°1.

**Tableau 1 : Répartition des malades sélectionnés selon l'âge**

Tranches d'âge (ans)	Nb	%
15-20	20	40
21-25	11	22
26-30	8	16
31-35	6	12
36-40	3	6
> 40	2	4
Total	50	100

**I.2. Répartition des malades selon le sexe**

La distribution des malades selon le sexe figure dans le tableau n°2.

**Tableau n°2 : Répartition des malades sélectionnés selon le sexe**

Sexe	Nb	%
Masculin	27	54
Féminin	23	46
Total	50	100

**I.3 Répartition des malades sélectionnés selon le phénotype hémoglobinique**

La distribution des malades selon le phénotype hémoglobinique figure dans le tableau n°3.

**Tableau n°3 : Répartition des malades sélectionnés selon le phénotype hémoglobinique**

Phénotype hémoglobinique	Nb	%
SSFA2	25	50
SC	12	24
SFA2	4	8
SAFA2	9	18
Total	50	100

**II - Résultats cliniques****I. Evaluation globale de la durée des crises traitées**

Les résultats globaux de cette évaluation figurent dans le tableau n°4.

**Tableau n°4 : Evaluation de la durée des crises**

Durée des crises (heures)	Groupe B		Expression des résultats
	Nb	%	
2	0	0	Excellent
6	0	0	Excellent
6-12	5	10	Excellent
12-24	12	24	Excellent
24-36	10	20	Bon
36-48	15	30	Bon
48-72	5	10	Passable
> 72	3	6	Mauvais
Total	50	100	

**II.2 Influence de la durée des crises traitées en fonction de l'intensité des douleurs**

Les crises aiguës sélectionnées ont été classées selon l'intensité des douleurs avant tout traitement.

Les résultats de l'appréciation de la durée des crises selon l'intensité des douleurs figurent dans le tableau n°5.

**Tableau n°5 : Durée des crises traitées selon l'intensité des douleurs**

Intensité des douleurs (degrés)	Durée des crises (heures)			Expression des résultats
	Moyenne	Ecart	Valeurs limites	
Degré 1	9	0,50	6-12	Excellent
Degré 2	20	3,75	12-48	Bon
Degré 3	24	4,5	12-48	Bon
Degré 4	55	5,03	48-72	Passable

### III.3 Evaluation de la durée des crises traitées en fonction de la localisation

Les résultats de cette étude figurent dans le tableau n°6.

**Tableau n°6 : Durée des crises traitées par la buprénorphine selon la localisation des douleurs**

Localisation	Durée des crises (heures)			Expression des résultats
	Moyenne	Ecart	Valeurs limites	
Douleurs généralisées	40	5,75	24-72	Bon
Douleurs osseuses des MS	17	2,50	6-24	Très bon
Douleurs osseuses des MI	15	2,01	6-24	Très bon
Douleurs thoraciques	20	3	6-24	Très bon
Douleurs rachidiennes	28	3,55	12-48	Bon
Douleurs articulaires des genoux	24	2,75	12-36	Bon
Douleurs articulaires des coudes	24	2,75	12-36	Bon
Douleurs articulaires des hanches	36	5,02	12-48	Bon

### III.4 Evaluation de la tolérance

Les effets indésirables observés au cours de notre étude sont les suivants :

- . Somnolence (15 cas),
- . Lipothymies avec des sensations vertigineuses (5 cas),
- . Nausée (2 cas),
- . Bouffée de chaleur (2 cas).

### III.5 Résultats biologiques

L'évolution des paramètres érythrocytaires sous traitement dans les différentes formes de drépanocytose majeure est recensée dans le tableau n°7.

**Tableau n°7 : Evolution des paramètres érythrocytaires des patients**

Phénotypes hémoglobiniques	Moyenne du taux Hb			Moyenne de l'Hte			Moyenne du nb de GR		
	J0	J1	J2	J0	J1	J2	J0	J1	J2
SSFA2	7,4	7,3	7,5	26,4	26,5	26,5	2,6	2,8	2,9
SC	11,5	11,4	11,4	35,2	35,1	35,2	4,5	4,52	4,53
SFA2	9,4	9,6	9,7	30,1	30,2	30,3	3,81	3,83	3,84
SAFA2	12	12,4	12,5	44,1	44,5	44,7	5,2	5,3	5,4

## VI - COMMENTAIRES ET DISCUSSION

La présente étude a concerné 50 crises vaso-occlusives parmi les drépanocytaires majeurs suivis régulièrement dans le service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon.

Il s'est agi d'une étude prospective, utilisant un antalgique majeur morphinique, la Buprénorphine (Temgésic). Cette étude a permis de tirer certaines conclusions, que nous analyserons dans ce chapitre.

## I. Aspects épidémiologiques

Au plan épidémiologique, cette étude confirme la variété des formes cliniques de la maladie drépanocytaire avec une fréquence plus élevée des formes majeures homozygotes SSFA2 soit 39 %.

## II. Concernant la durée des crises traitées

L'étude des effets du produit sur la durée des crises aiguës a permis de mettre en évidence de façon globale l'influence bénéfique du traitement sur l'évolution des douleurs (tableau n°4).

En effet, pour l'ensemble des crises traitées nous pouvons émettre les remarques suivantes :

- . 84 % des crises traitées sont guéries avant 48 heures,
  - . 17 crises aiguës (soit 34 % des cas) ont disparu entre 0 et 24 heures,
  - . 25 crises aiguës (soit 50 % des cas) ont disparu entre 24 et 48 heures,
  - . 8 crises (soit 16 % des cas) ont persisté au-delà de 48 heures,
- . l'utilisation de ce produit raccourcit de façon significative la durée de la crise qui de façon spontanée dure 7 à 10 jours (4) ( $p < 0,05$ ).

Référence faite aux résultats obtenus avec la Pentoxifylline par CABANNES (2) et SANGARE (5), il est permis d'affirmer que ce produit possède une activité supérieure à celle des vasodilatateurs de référence dans le traitement des crises aiguës douloureuses drépanocytaires.

En effet, sous Pentoxifylline, le pourcentage de malades guéris est de 25,71 % après 48 heures (5).

Néanmoins, l'étude réalisée par SANGARE et Coll. (7) montre que le Kétoprofène a une activité supérieure à la buprénorphine. En effet, sous Kétoprofène la quasi totalité des crises traitées a été guérie avant 48 heures (7).

Ces résultats satisfaisants restent toutefois influencés par plusieurs facteurs dont la connaissance permet d'améliorer l'efficacité thérapeutique. Parmi ces facteurs il faut retenir :

### II.1 L'intensité des douleurs

Ce travail a permis d'établir une corrélation de proportionnalité inverse entre l'effet sédatif du produit et l'intensité des douleurs avant l'institution du traitement. Cette corrélation significative repose sur les constatations suivantes :

- . les douleurs de degré 1 ont une durée variant de 6 à

- 12 heures. Le délai moyen de guérison est de 9 heures,
- . les douleurs de degré 2 ont une durée moyenne de guérison de 20 heures,
- . les douleurs de degré 3 ont un délai moyen de guérison de 24 heures,
- . les douleurs de degré 4 ont un délai moyen de guérison de 55 heures.

Nous pouvons donc retenir que d'une manière générale la durée des crises traitées est d'autant plus courte que l'intensité des douleurs est faible.

Référence faite aux travaux de SANGARE (7), le délai moyen de guérison des crises traitées par le Kétoprofène est significativement plus court.

Il faut cependant noter que l'intensité des crises douloureuses drépanocytaires est un facteur dont le rôle est prépondérant dans l'obtention du succès thérapeutique. SANGARE (6), CABANNES (1) rapportent cette corrélation.

### II.2 La localisation des douleurs

Dans notre étude, nous avons apprécié l'effet du traitement sur certaines localisations fréquentes des crises aiguës. L'analyse de cette observation nous permet de faire les remarques suivantes :

- . les douleurs osseuses sont de façon générale les plus sensibles au traitement ; avec un délai moyen de guérison plus long,
- . les douleurs articulaires sont relativement moins sensibles comparativement aux douleurs osseuses de façon générale (délai moyen 24 heures).

Cette différence pourrait s'expliquer par le fait des mobilisations fréquentes des articulations atteintes,

- . les douleurs généralisées semblent réfractaires au traitement, leur délai moyen de guérison est d'environ 40 heures.

Ces différentes constatations sont corroborées par la littérature en notre possession (2, 4, 5, 6, 7).

### III.3 Evaluation de la tolérance

Les effets secondaires observés au cours de notre étude malgré leur bénignité, sont le fait de tous les morphiniques.

### III.4 Concernant l'évolution des paramètres biologiques

Les paramètres biologiques tels : le taux d'Hb, l'hématocrite, le nombre de GR sont peu influencés par le traitement.

Nous ne pouvons cependant pas tirer des conclusions définitives car le délai de 3 jours fixé par le protocole thérapeutique est insuffisant pour apprécier l'évolution réelle des paramètres biologiques.

### CONCLUSION

Ces résultats satisfaisants obtenus dans la présente étude

contribue à l'amélioration de la prise en charge des crises douloureuses drépanocytaires. Il faudra noter cependant que dans le souci d'un confort du malade drépanocytaire, et compte tenu de l'intensité de la douleur, ne serait-il pas possible de proposer l'association antalgique et AINS dans les crises douloureuses de degré 4 comme l'atteste les résultats des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans la crise drépanocytaire (8) ?

### BIBLIOGRAPHIE

1 - CABANNES R., SANGARE A.

La thérapeutique de la crise drépanocytaire de l'enfant.  
Méd. Afr. Noire, 1976, 23 (4), 225-236.

2 - CABANNES R., SANGARE A.

Le traitement moderne de la crise drépanocytaire.  
Med. Digest. 1982, 8, (10), 1-8.

3 - CABANNES R., SANGARE A.

Etude de l'efficacité et de l'innocuité du Cétidédil dans les crises aiguës douloureuses de la drépanocytose. Evaluation en double insu contre placebo.  
Med. Afr. Noire

4 - SANGARE A.

Traitement et prophylaxie de la crise aiguë drépanocytaire.  
Thèse Méd. Abidjan : n°152, 1978 p.500.

5 - SANGARE A.

Traitement de la crise drépanocytaire par la pentoxifylline (Torental).  
Rapport publié et diffusé par les laboratoires HOECHST.

6 -SANGARE A., CABANNES R.

Traitement de la crise aiguë drépanocytaire par le Maléate de Cinépaside (Vasodistal).

Ann. Univ. Abidjan série B, Tome XVI, 1982.

7 - SANGARE A.

Essai thérapeutique du kétoprofène (Profénid) dans le traitement des crises douloureuses de la drépanocytose.

Méd. Afr. Noire, 1990, 37 (11).

8 - SANGARE A., MONNET D., DIALLO I., YAPO A.E.

Intérêt clinique du dosage de la protéine c-réactive de l'alpha1-Glycoprotéine acide et de la transferrine au cours de la drépanocytose homozygote.  
Méd. Afr. Noire, 1991, 38 (6).