



Individualisation thérapeutique et analgésiques

vers une médecine personnalisée



Jules DESMEULES

Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques,
Centre multidisciplinaire de la douleur Hôpitaux Universitaires de Genève,
Université de Genève, Suisse

Au cours de la dernière décennie, le développement de la biologie moléculaire et de la connaissance autour des modulateurs génétiques de la douleur rapproche le thérapeute d'un ajustement thérapeutique individualisé intégrant les caractéristiques génétiques du patient dans sa prise en charge.

En effet, il en est déjà ainsi dans certains domaines de l'oncologie par exemple où il est maintenant établi pour certaines tumeurs que le choix du traitement et/ou l'ajustement de la dose peut se faire en tenant compte du bagage génétique de l'individu et/ou du tissu tumoral cible du patient. Ce « make-up génétique » permet d'affiner le choix thérapeutique et est associé à une meilleure réponse thérapeutique. Il en va ainsi également dans le domaine des maladies infectieuses ou dans le domaine de la neurologie où la toxicité dermatologique

de médicaments comme l'abacavir ou la carbamazépine pourrait être évitée en écartant systématiquement les individus qui présenteraient une susceptibilité HLA particulière. Le domaine de l'anticoagulation orale est également l'objet de tests pharmacogénétiques qui permettent d'affiner le traitement sur la base d'algorithmes et de doses et qui sont approuvés par certaines autorités d'enregistrement, aux USA par exemple. Dans le domaine de la douleur, l'individualisation de la thérapeutique symptomatique s'inspire essentiellement de l'origine (nociceptive ou neuropathique) de la douleur et/ou de son intensité. Cette appréciation clinique guide l'option thérapeutique symptomatique et, en particulier, la sélection de la classe d'analgésique auquel on fait appel. Ce choix est généralement suivi d'une adaptation individuelle empirique de la

posologie de l'analgésique sélectionné jusqu'à l'obtention des objectifs cliniques escomptés.

Il arrive cependant que, pour des raisons diverses, une proportion significative de patients éprouve très précocement des effets secondaires, et ce à faibles doses; alors que d'autres, à l'autre extrême, « résistent » et ont une analgésie insuffisante malgré des doses croissantes d'analgésiques. Ainsi, l'hétérogénéité de la réponse aux médicaments analgésiques peut être en partie liée à certains facteurs constitutifs de l'individu ou environnementaux connus pour influencer la réponse individuelle aux traitements médicamenteux. D'autres comme l'âge, le sexe, le poids corporel, le tabac, l'alcool et les maladies concomitantes (notamment atteinte rénale ou hépatique) influent également sur cette variabilité.



Dans un contexte de douleur chronique, l'observance thérapeutique explique à elle seule au moins 50 % de la variabilité de la réponse au traitement, mais d'autres facteurs constitutifs interviennent aussi dans l'expression de cette variabilité. Les facteurs individuels génétiques - comme certains polymorphismes - contribuent ainsi également à la variabilité de la réponse aux analgésiques observée et sont l'un des facteurs les plus stables et prédictifs de la variation interindividuelle de la réponse à un analgésique.

Après la prise d'un médicament, celui-ci est absorbé, métabolisé, distribué à son site d'action où il interagit avec des récepteurs ou des enzymes et est finalement excrété.

Chacune de ces étapes est tributaire de facteurs génétiques bien caractérisés qui vont influencer le devenir du médicament dans l'organisme et, par voie de conséquence, la réponse au traitement. Nous allons considérer brièvement quelques exemples illustrant l'influence de la génétique lors de quelques-unes des différentes étapes de la pharmacocinétique des analgésiques et examiner la contribution encore mal connue des facteurs pharmacodynamiques.

Nous nous centrerons principalement sur les analgésiques les plus largement employés comme les opioïdes faibles et forts et certains antagonistes des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

Si l'on envisage tout d'abord la pharmacocinétique, des variations conséquentes de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination pourraient avoir un impact important sur le rapport efficacité / innocuité du médicament.

Pour ce qui est de l'absorption et de la distribution, des gènes candidats responsables de la synthèse des protéines structurelles et fonctionnelles impliquées dans l'absorption, la distribution et l'élimination des médicaments ont été étudiés.

La glycoprotéine P (P-gp) est, par exemple, l'un de ces transporteurs membranaires qui agit comme une pompe en expulsant certains analgésiques des cellules et de

certaines organes. Cette protéine appartient à la superfamille des transporteurs ABC et est codée par le gène ABCB1. L'expression de la P-gp est particulièrement importante dans l'intestin, la barrière hémato-encéphalique et les reins et est l'objet de variations d'expression et d'activités interindividuelles importantes, expliquées en partie par des polymorphismes génétiques du gène ABCB1. Plusieurs « single nucleotide polymorphism » (SNP) ont été décrits et certains pourraient avoir une influence sur la distribution et l'élimination des opioïdes.

Les polymorphismes de l'ABCB1 ont été associés à des modifications significatives de la fonctionnalité de la P-gp. Pour l'analgésie, cela peut avoir son importance, en particulier pour l'ajustement des posologies de certains opiacés comme la morphine ou la méthadone.

INFLUENCE DE LA P-gp SUR L'ACTION DES OPIOÏDES

Certaines endorphines, enképhalines et certains opiacés sont des substrats de la P-gp. Des études expérimentales sur des souris « knock-out » montrent que la P-gp pourrait avoir un impact significatif sur l'effet analgésique des opioïdes. Ainsi, des rongeurs traités avec un inhibiteur de la P-gp présentent des effets antinociceptifs prolongés lorsqu'ils reçoivent une dose unique de morphine. Chez des volontaires sains, hormis un myosis plus important, la quinidine, un inhibiteur de la P-gp, n'influence que peu ou prou la pharmacodynamie d'une dose unique de morphine prise par voie orale malgré une absorption et des concentrations plasmatiques de morphine plus élevées.

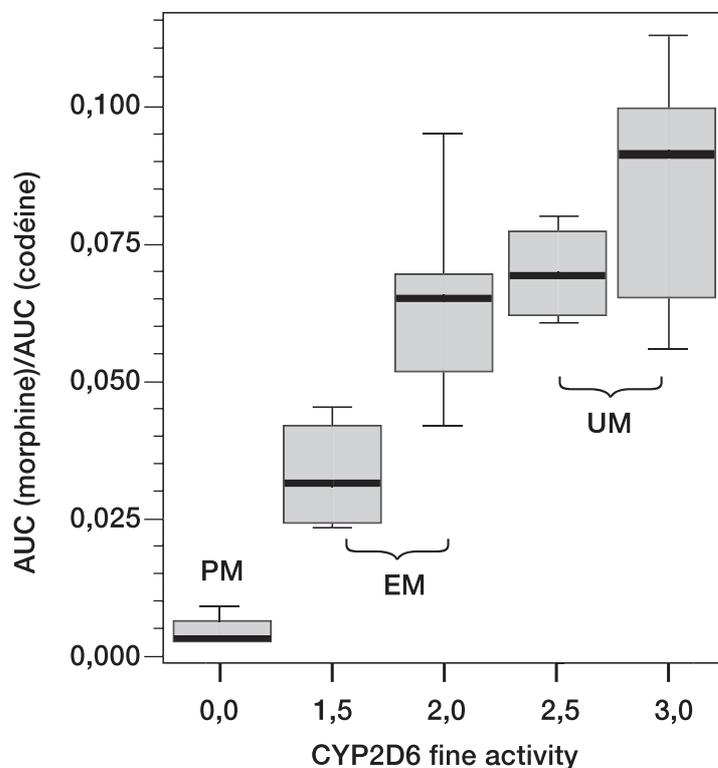
Dans le cadre de l'analgésie, des études randomisées postopératoires dans le domaine de la chirurgie colorectale, ont montré que la présence de deux SNP pour ABCB1 (C3435T et G2677T / A ; GG-CC diplotypes) étaient associés à la survenue possible d'effets indésirables plus marqués. La morphine et son métabolite, le morphine-6-glucuronide sont des substrats de la P-gp et une augmentation des effets psychotropes de la mor-

phine et de son métabolite est possible en présence d'une P-gp homozygote mutée ou d'une hétérozygotie. Bien que l'influence de ces polymorphismes reste pour l'heure controversée.

La méthadone est un substrat de la P-gp. In vivo, des souris « knock-out » présentent des concentrations de (R)- et (S)- méthadone dans le cerveau de 15 à 23 fois supérieures à des souris normales.

Une étude incluant 245 patients toxico-manes substitués par de la méthadone pour un sevrage à l'héroïne a montré que les génotypes 3435T avaient des concentrations de méthadone plus basses, sans que ceci n'influence la dose de substitution. Les données concernant le fentanyl et l'alfentanil sont, elles aussi, contradictoires ; certains auteurs montrant qu'il n'y a pas d'interaction entre ces molécules et la P-gp, d'autres au contraire mettant en évidence une interaction in vitro et in vivo. Le sufentanil n'est pas un substrat de la P-gp. À concentration élevée, le fentanyl, l'alfentanil et le sufentanil sont des inhibiteurs de la P-gp. Les conséquences cliniques d'une mutation de la P-gp lors d'administration de ces molécules n'ont pas été encore suffisamment élucidées. La méperidine, l'hydromorphone et la pentazocine sont également des substrats de la P-gp in vitro mais aucune donnée sur l'efficacité de ces molécules chez les porteurs du ABCB1 muté n'est disponible. Les données sur l'oxycodone sont contradictoires, certains auteurs montrant que cette molécule est un substrat de la P-gp chez les rats, d'autres au contraire ne trouvant pas d'interaction entre l'oxycodone et ce transporteur. En ce qui concerne le tramadol, une étude récente chez des volontaires sains a montré un retentissement cinétique avec une exposition augmentée à la molécule (Cmax et l'AUC 0-24) qui s'accroît avec le nombre d'allèles 3435T présents.

Figure 1 : Activité du CYP2D6
→ Production de morphine après prise de codéine



Ratio of plasma AUC of morphine over plasma AUC of codeine in relation to the CYP2D6 activity expressed by the number of active alleles differentiating between fully active alleles, which were considered with one arbitrary activity unit, and alleles with reduced activity, which were arbitrarily considered, with 0.5 activity units.

Kirchheiner et al Pharmacogenomic J 2006

INFLUENCE DU MÉTABOLISME SUR LA VARIABILITÉ DE L'EFFICACITÉ DES ANALGÉSIFIQUES : UN EXEMPLE AVEC LE CYP2D6

Il existe également une variabilité importante des individus à l'égard de la transformation ou du métabolisme des médicaments et de leur élimination, qui peut s'expliquer notamment par l'activité modifiée d'une enzyme spécifique suite à des mutations dans les gènes correspondants, ou en raison de l'influence de facteurs environnementaux.

On parle de polymorphisme si la mutation d'un gène produit au moins deux phéno-

types (ensemble des caractères observables) facilement reconnaissables dans un groupe de population, par exemple les métaboliseurs lents et rapides, et si la fréquence de cette mutation est supérieure à 1 %.

Le CYP2D6 est responsable du métabolisme de 25 % des médicaments commercialisés. Le polymorphisme de ce cytochrome est l'un des mieux étudiés, avec plus d'une centaine de variantes alléliques identifiées.

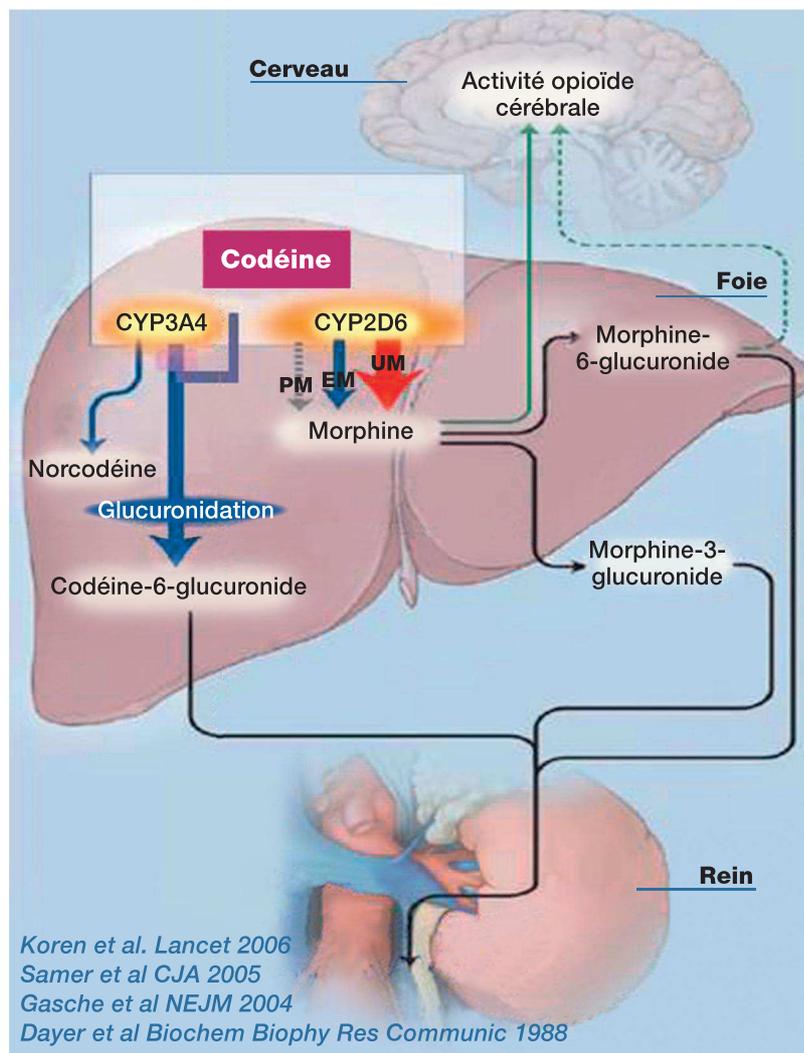
Quatre groupes phénotypiques ont été identifiés : les métaboliseurs lents (PM) présentant une déficience enzymatique totale (5-10 % des Caucasiens),

les métaboliseurs intermédiaires (IM) présentant une activité enzymatique réduite (15 % des Caucasiens), les métaboliseurs rapides ou « extensive metabolizers » (EM) présentant une activité enzymatique normale (60-70 % des Caucasiens) et les métaboliseurs ultra-rapides (UM) présentant une activité enzymatique augmentée (1-10 %). L'influence des polymorphismes génétiques de médicaments, tels que ceux des enzymes métabolisant les cytochromes P450 (CYP), sur la réponse à divers analgésiques est maintenant bien établie. Un exemple prototypique est illustré par certaines pro-drogues opioïdes qui ont besoin d'être bio-activées par le CYP2D6 en métabolites actifs. La présence de ces polymorphismes génétiques de CYP2D6 ayant un impact important sur les résultats thérapeutiques. Cela a été clairement démontré pour la codéine, le tramadol et largement suggéré pour l'oxycodone, bien que pour cette dernière les résultats soient encore controversés pour ce qui est de la conséquence clinique.

Lorsque l'on a une diminution ou une absence du CYP2D6 par exemple, l'activité réduite ou absente chez les métaboliseurs lents (PM) pour le CYP2D6 (7-10 % des Caucasiens) conduit à l'absence de formation de métabolites actifs et à la réduction des effets analgésiques observés. C'est le cas pour la codéine. La codéine, dérivé naturel de l'opium, est bien résorbée par l'intestin et rapidement métabolisée dans le foie en morphine, analgésique efficace (10 % de la dose) et rapidement éliminée (Figure 1). La O-déméthylation de la codéine en morphine, son métabolite actif, et la vitesse de production de la morphine sont contrôlées par le CYP2D6 (Figure 2 page suivante). L'impact cinétique est modeste puisqu'il concerne 10 % de la voie d'élimination de la codéine mais l'impact clinique est majeur. Cet impact a été démontré chez des volontaires sains, métaboliseurs lents, produisant moins de morphine et de glucuronides, qui ne répondent pas au traitement par



Figure 2



codéine. De ce fait, on peut prédire que 7 à 10 % de la population caucasienne ne sera pas soulagé lors de traitement de codéine. Une étude de cohorte a montré que la proportion de PM était plus importante chez les enfants résistants à la thérapeutique antalgique de la codéine lors de crise de drépanocytose. À l'autre extrême, on peut prédire que les UM produisent plus de morphine et sont donc plus susceptibles de présenter plus d'effets indésirables. Plusieurs cas d'effets indésirables ont été rapportés chez des UM lors de traitement par la codéine, dont un coma chez un patient

traité par de petites doses de codéine et le décès d'un nouveau-né allaitant dont la mère UM recevait un traitement de codéine comme analgésique. La codéine est donc un promédicament dont l'effet analgésique dépend de son métabolisme en morphine par le cytochrome P450 2D6, enzyme présentant un polymorphisme génétique, et dont la conséquence est un manque d'efficacité chez environ 10 % de la population caucasienne. À l'inverse, un statut de métaboliseur ultrarapide du CYP2D6 peut conduire à une toxicité, résultat d'une « surproduction » de morphine.

Des recommandations viennent de paraître intégrant ainsi la notion de « statut génétique » dans la prise en charge thérapeutique, lorsque l'on envisage d'utiliser la codéine au long cours.

Ces recommandations pourraient également servir de réflexion pour d'autres opioïdes faibles tels que le tramadol qui est un analgésique central structurellement apparenté à la codéine. Il est commercialisé sous forme d'un mélange racémique dont chacun des énantiomères possède des propriétés différentes, que ce soit pour la liaison aux récepteurs opioïdes, la capacité à inhiber la recapture des monoamines, ou au niveau de leur métabolisme. Le tramadol possède une affinité faible, plus de 1000 fois inférieure à celle de la morphine pour le récepteur mu et aucune affinité pour les récepteurs delta et kappa. En revanche, son métabolite M1 se lie avec 300 fois plus d'affinité que la molécule mère, mais son affinité demeure plus faible que celle de la morphine. Comme dans le cas de la codéine, le métabolite actif M1 est produit par le CYP 2D6. De plus, par rapport à la codéine, le tramadol inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, neurotransmetteurs impliqués dans les effets antinociceptifs des voies inhibitrices descendantes dans le système nerveux central.

Ces effets monoaminergiques contre-indiquent l'administration simultanée d'inhibiteurs de la monoamine oxydase et d'antidépresseurs tricycliques ou sérotoninergiques. De nombreuses études ont démontré une efficacité analgésique dans les douleurs aiguës et chroniques, et la bonne tolérance du tramadol. Ce composé s'est révélé supérieur à un placebo, et comparable à divers analgésiques opioïdes de même classe. Cependant, comme pour la codéine, son efficacité peut varier en fonction du polymorphisme du CYP2D6. Ainsi après une chirurgie abdominale majeure, la résistance thérapeutique apparente au tramadol était plusieurs fois supérieure chez les PM par rapport aux autres génotypes du CYP2D6. Une autre étude a montré que

chez les UM, la concentration plasmatique maximale de M1 était plus élevée que chez les EM et les évaluations pharmacodynamiques ont montré un seuil et une tolérance à la douleur augmentés et un myosis plus marqué. Les effets indésirables (nausées) étaient également plus fréquents chez les UM (50 % des UM vs 9 % des EM).

INFLUENCE DE L'ACTIVITÉ DU CYP2D6 SUR D'AUTRES OPIOÏDES

La dihydrocodéine, l'hydrocodone et l'oxycodone sont également O-déméthylés par le CYP2D6 en dihydromorphine, hydromorphone et oxymorphone, métabolites dont l'affinité pour les récepteurs opioïdes est plus importante que les substances-mères.

Pour l'oxycodone, des études montrent que, bien que l'oxymorphone ne soit pas détectée chez les volontaires sains prétraités par la quinidine, le myosis et certains effets indésirables ne sont pas foncièrement modifiés. Cependant quelques rapports de cas décrivent une analgésie réduite chez les PM. De plus, nous avons mené dans notre laboratoire une étude pharmacocinétique et dynamique randomisée contrôlée qui a évalué l'effet analgésique de l'oxycodone dans un contexte de douleur expérimentale en fonction du génotype du CYP2D6 et de la présence d'inhibiteurs du CYP2D6 (quinidine) et du CYP3A (kétoconazole). L'exposition à l'oxymorphone augmente de 50 % chez les UM comparés aux EM et de 83 % comparés aux PM. Les UM ont présenté un effet analgésique accru et des effets indésirables marqués alors que l'oxycodone n'a eu aucun effet analgésique chez les PM. La réponse analgésique était fortement et inversement corrélée au phénotype du CYP2D6. Des études randomisées contrôlées et transversales n'ont cependant pas confirmé l'importance du génotype CYP2D6 dans l'apparente réponse analgésique ; cependant des biais de chacune de ces études réduisent la généralisation des résultats.

INFLUENCE DU CYP2D6 SUR D'AUTRES CO-ANALGÉSQUES

Les antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ainsi que les antidépresseurs sélectifs noradrenergiques ou sérotoninergiques, comme la venlafaxine, empruntent le CYP2D6. Si en psychiatrie les études rétrospectives suggèrent une « résistance thérapeutique » chez l'UM et une sensibilité accrue aux effets indésirables chez le PM, aucune étude dans le cadre des douleurs n'a été publiée à ce jour mettant en lien la génétique et la réponse thérapeutique.

INFLUENCE DU CYP2D6 SUR LES ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR NMDA

Le dextrométhorphan (DEM) est un analogue synthétique de la codéine utilisé comme antitussif. Des données expérimentales suggèrent que le DEM est dépourvu d'activité opioïde mais agit *in vivo* comme un antagoniste non-compétitif du récepteur NMDA. Chez les humains, le DEM est O-déméthylé en dextrorphan (DOR) par le CYP2D6. L'effet observé résulte probablement de l'action du DEM. Le DOR traverse la barrière hémato-encéphalique lentement alors que le DEM la traverse facilement, conduisant à des concentrations cérébrales de DEM 14 fois supérieures à celles de son métabolite le DOR.

Une action directe du DEM sur la neuromodulation a été montrée par une étude expérimentale où le DEM produit une neuromodulation plus marquée chez les PM du CYP2D6 contrairement aux sujets EM. Pour améliorer la biodisponibilité cérébrale du DEM, des bloqueurs du CYP2D6, comme la quinidine, ont été administrés. Des études randomisées contrôlées ont montré une efficacité de cette combinaison dans un contexte clinique de douleurs neuropathiques chez des patients diabétiques et dans une

autre étude d'analgésie préventive sur l'épargne d'analgésiques de secours en post-opératoire.

IMPLICATION D'AUTRES ENZYMES SUR LA VARIABILITÉ DE LA RÉPONSE AUX ANALGÉSQUES : L'EXEMPLE DE LA CATECHOL-O-MÉTHYLTRANSFERASE (COMT)

Des données cliniques et expérimentales montrent que les catécholamines sont impliquées dans la modulation de la douleur. La COMT est la principale enzyme responsable du métabolisme des catécholamines (épinéphrine, norépinéphrine et dopamine) et est donc un élément clé dans la modulation de la neurotransmission adrénergique et dopaminergique. La COMT contient un polymorphisme codé par le 472G>A SNP, plus connu sous le nom de polymorphisme Val158Met, où la valine est remplacée par une méthionine en position 158, conduisant à une activité de la COMT réduite de trois à quatre fois. La fréquence des génotypes pour le Val/Val, le Val/Met et le Met/Met est respectivement de 21, 47 et 32 %. Les études expérimentales ont montré que les individus porteurs du génotype Met/Met (activité de la COMT réduite) avaient une tolérance à la douleur inférieure après des stimulations douloureuses expérimentales et une densité régionale plus élevée de récepteurs opioïdes μ comparés aux individus avec un génotype Val/Met et Val/Val.

Chez des patients souffrant de douleur liée à un cancer, les porteurs Met/Met ont besoin de doses statistiquement plus faibles de morphine que les autres génotypes.

INFLUENCE DES RÉCEPTEURS OPIOÏDES

■ Le récepteur opioïde μ

Le récepteur opioïde μ (MOR codé par le gène OPRM1) est le site d'action principal de la plupart des opioïdes. Le gène OPRM1 est une entité complexe avec

43 SNP identifiés à l'heure actuelle, la plupart dans la région non-codante. Le SNP le plus courant est la mutation 118A>G sur l'exon 1 (changement d'une asparagine pour un aspartate, Asn40Asp). La fréquence chez les Caucasiens est estimée entre 10 à 30 %. Des études chez les volontaires sains montrent une puissance opioïde réduite de 2 à 3 fois chez les porteurs de l'allèle 118G. Peu d'études cliniques ont évalué l'impact du polymorphisme 118A>G sur l'analgésie induite par les opioïdes chez des patients. Les homozygotes de l'allèle 118G ont besoin de deux fois plus de morphine pour être correctement soulagés comparés aux hétérozygotes et aux patients homozygotes sauvages. Les génotypes OPRM1 118AA étaient associés à une meilleure diminution de la douleur que les génotypes 118AG et GG.

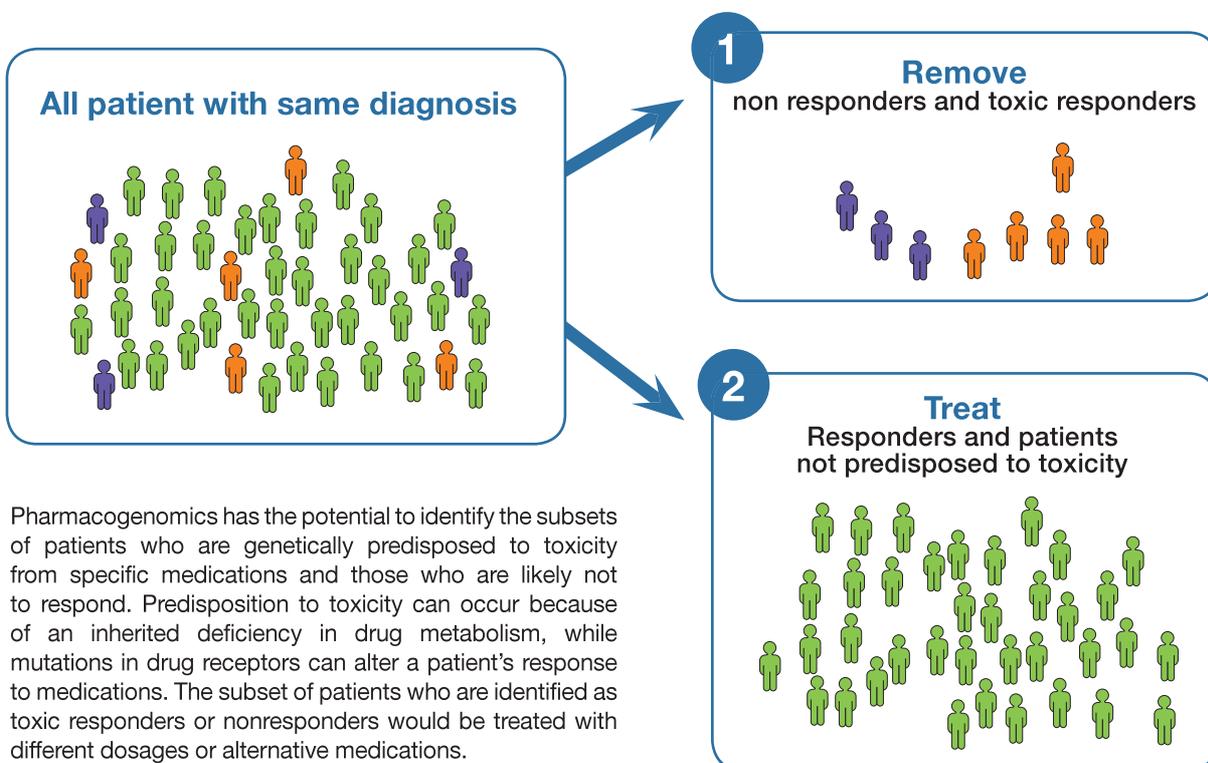
Peu d'études ont évalué l'impact des mutations de l'OPRM1 sur d'autres opioïdes. L'effet de l'OPRM1 sur l'efficacité analgésique du tramadol chez des souris « knock-out » a été évalué au moyen d'un test de sensibilité à la chaleur (hot-plate test) et à la pression (tail-pinch test). La nociception induite par le tramadol était réduite chez les souris « knock-out » homozygotes et hétérozygotes comparées aux souris porteuses de l'allèle sauvage et la réduction de l'effet dépendait du nombre de copies du récepteur opioïde μ . L'effet antinociceptif du métabolite M1 était supprimé ou réduit chez les souris « knock-out » homozygotes. Caraco et al. ont évalué l'impact des différentes variantes alléliques de l'OPRM1 sur l'effet analgésique de l'alfentanil

lors de lithotripsie des calculs rénaux par ondes de choc à haute énergie. Les porteurs de l'allèle 118G avaient besoin de doses d'alfentanil de 29 % supérieures comparés aux porteurs de l'allèle 118A ; leur score sur échelle visuelle analogique était significativement plus élevé et ils ont utilisé deux fois plus de doses de réserve.

■ Le récepteur de la mélanocortine de type 1

Le gène du récepteur de la mélanocortine de type 1 (MC1R) est surtout reconnu pour son rôle dans la pigmentation de la peau et des cheveux, 75 % des individus roux ou à la peau claire étant porteurs de deux à trois variantes inactives du MC1R (R151C, R160W et D294H). Mogil et al. ont montré que les femmes porteuses de deux variantes inactives présentaient

Figure 3: Pharmacogénétique et sélection de population



McLeod, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2001

une plus grande analgésie à la pentazocine comparées aux femmes porteuses d'aucun ou de seulement une variante, et comparées aux hommes. Une autre étude des mêmes chercheurs a testé la sensibilité à la douleur et l'analgésie opioïde μ chez des volontaires ayant des cheveux de différentes couleurs et chez des souris. Dans un modèle de douleur répondant à un stimulus électrique, la puissance analgésique de la morphine était augmentée de 1,6 à 1,7 fois chez les femmes et les hommes porteurs d'au moins deux des variantes du MC1R comparés aux non-porteurs et la réponse analgésique au M6G était augmentée de 1,3 à 1,4 fois.

CONCLUSION

L'existence de variations génétiques est recensée pour la plupart des étapes touchant le transport, le métabolisme et les récepteurs sur lesquels vont se fixer certains analgésiques. L'influence de polymorphismes des transporteurs et des enzymes impliqués dans le métabolisme des analgésiques couramment utilisés

pour soulager la douleur est, à l'heure actuelle, encore parcellaire.

Pour le transporteur P-gp, de nombreuses contradictions existent dans la littérature et la signification clinique de ces mutations de l'ABCB1 doit encore être démontrée.

L'identification des cytochromes qui métabolisent les analgésiques a été relativement bien étudiée et les conséquences cliniques des polymorphismes des CYPs sont importantes, mais méritent certainement d'être approfondies. Ainsi l'impact du polymorphisme du CYP2C9 sur les AINS n'a été abordé que du point de vue de certains de leurs effets indésirables digestifs, mais le lien du CYP2C9 et la sécurité d'autres organes ainsi que leur efficacité restent à explorer.

L'impact du CYP2D6 sur la cinétique de la codéine, de l'oxycodone et du tramadol a des conséquences cliniques bien documentées. Les connaissances de l'impact des polymorphismes de l'UGT et de la COMT sont encore limitées et principalement axées sur la variabilité de la réponse à la morphine. Quant aux récepteurs, les mêmes commentaires

peuvent être appliqués pour l'OPRM1 et le MC1R.

L'avenir de la pharmacogénétique s'appuiera sur des études prospectives randomisées contrôlées et stratifiées pour les aspects génétiques (Figure 3). Cette approche identifiera l'influence des polymorphismes sur la réponse thérapeutique et permettra de définir le nombre de patients à génotyper pour s'épargner des effets indésirables et/ou pour améliorer l'efficacité thérapeutique. Les implications éthiques, financières et médicales de la génétique prédictive devraient être appréhendées et clairement définies pour chacun des tests. Et l'emploi du génotypage prédictif ne devra se limiter qu'aux indications ayant démontré l'intérêt de la pharmacogénétique dans la prescription individualisée. ●



- Desmeules J, Piguët V., Erhert G, Dayer P. Pharmacogenetics, pharmacokinetics and analgesia In Genetic and pain Mogil J ed, IASP Press, Seattle, 2004
- Rollason V, Samer C, Piguët V, Dayer P, Desmeules J. Pharmacogenetics of analgesics: to the individualization of prescription Pharmacogenomics 2008, 9;905-33.
- Stamer UM, Zhang L, Stuber F. Personalized therapy in pain management: where do we stand? Pharmacogenomics 2010; 11:843-64.
- Samer C, Dayer P, Desmeules J. How close are we to individual analgesic adjustment according to a patient's genotype? Personalized medicine 2011; 8, 289-292.
- Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacogenetics of new analgesics Br J Pharmacol. 2011 163:447-60.
- Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, Kharasch ED, Skaar TC; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. Clin Pharmacol Ther. 2012 91:321-6.

PROTAU



Le PROgramme de Traitements Antalgiques en Urgence mis à jour et enrichi avec de nouvelles fiches

Spécialement conçu pour les urgentistes et les professionnels de santé, le programme PROTAU propose des procédures antalgiques spécifiques pour les principaux syndromes douloureux rencontrés en situation d'urgence en fonction de l'origine de la douleur.

Des fiches par type de douleur

L'ensemble de ces procédures se présente sous forme de fiches claires et pratiques, appuyées sur une bibliographie scientifique et validées par un groupe d'experts. Ce groupe a mis à jour une vingtaine de protocoles rédigés en fonction de cas pratiques rencontrés aux urgences (brûlures, coliques néph-

rétiques, douleurs abdominales chez l'adulte ou l'enfant, etc.). Chaque fiche contient des spécificités soins infirmiers ainsi que des algorithmes détaillés de prise en charge de la douleur pour faciliter le travail au quotidien des urgentistes.

De nouvelles fiches à disposition

Trois nouvelles fiches viennent enrichir le contenu du programme PROTAU. La première traite de l'utilisation du mélange équimolaire de protoxyde d'azote et d'oxygène (MEOPA), la deuxième est consacrée à l'anesthésie locale topique (EMLA) et la troisième est dédiée à la place de l'échographie dans l'anesthésie locale régionale (ALR).

+ Plus d'infos : www.institut-upsa-douleur.org

INSTITUT UPSA DE LA DOULEUR 
avec le soutien de Bristol-Myers Squibb

Directeur de la Publication : Dr Éric Boccard

Rédacteur en Chef : Claude Dubray

Coordonnateur/Rédacteur adjoint :

Françoise Beroud

Comité de Rédaction :

Nadine Attal, Françoise Beroud, Jean-Marie Besson, Eric Boccard, Bernard Calvino, Alain Eschallier, Dominique Fletcher, Ivan Krakowski, Bernard Laurent, Nadine Memran, Gisèle Pickering, Agnès Ricard-Hibon, Eric Serra, Richard Trèves, Jacques Wrobel

Conception-réalisation :

A CONSEIL, Paris, tél. : 01 42 40 23 00

N° ISSN : 1279-5933 - Dépôt légal : 3^e trim. 2012

Institut UPSA de la Douleur

Association loi 1901 à but non lucratif

3 rue Joseph Monier - BP325

92506 Rueil-Malmaison Cedex

Tél. : 01 58 83 89 94 - Fax : 01 58 83 89 01

E-mail : institut.upsa@bms.com

www.institut-upsa-douleur.org

2791204002



Coupon d'abonnement

L'abonnement à nos publications est réservé aux professionnels de santé. Ainsi, pour être abonné à nos publications, il vous faut être inscrit à la partie réservée aux professionnels de santé sur notre site internet www.institut-upsa-douleur.org (via la plate-forme sécurisée DocCheck). Cette inscription peut se faire soit directement sur notre site internet, www.institut-upsa-douleur.org, ou bien en nous retournant ce coupon lisiblement et intégralement rempli à :

→ Institut UPSA de la Douleur - 3 rue Joseph Monier, BP325, 92506 Rueil-Malmaison Cedex

Je souhaite avoir accès aux données protégées du site internet de l'Institut UPSA de la Douleur, disposer d'un mot de passe DocCheck (pour accès protégé) et recevoir gratuitement par courriel **La lettre de l'institut UPSA de la Douleur**

Merci de remplir ce formulaire en écrivant en LETTRES CAPITALES et en ne mettant qu'une lettre par case. Pour que votre inscription soit prise en compte, merci de remplir tous les champs demandés.

Titre : M. Mme Dr Pr

Nom : _____ Prénom : _____

Date de naissance (jj/mm/aa) : _____ Sexe : F M

Profession : _____

Spécialité : _____

Secteur d'activité : Ville Hôpital Type d'adresse : Cabinet/Pharmacie Hôpital Privée

Adresse : _____

Code postal : _____ Ville : _____

Pays : _____ Courriel : _____

L'Institut UPSA de la Douleur collecte vos coordonnées afin de vous permettre d'accéder à son site Internet et de recevoir la Lettre de l'Institut UPSA de la douleur par courriel. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 (art. 34 et s.) modifiée par la loi du 6 août 2004, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données qui vous concernent. Pour ce faire, vous pouvez vous adresser à : institut.upsa@bms.com