

## Développement pharmacologique rationnel des associations d'analgésiques

D'après la communication du Pr. Jules Desmeules, du Dr Valérie Piguet, du Pr. Pierre Dayer

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Centre multidisciplinaire de la douleur, hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse

### Résumé

Les associations d'analgésiques à dose fixe doivent faire l'objet d'une évaluation pharmacologique et clinique rigoureuse faisant la preuve de leur intérêt. Grâce à des modèles expérimentaux validés, il est possible d'étudier dès la phase préclinique les interactions pharmacocinétiques, en particulier la compatibilité entre les demi-vies respectives des composants et d'explorer leur potentiel d'interactions métaboliques. Les interactions pharmacodynamiques peuvent être absentes (association neutre), nuisibles (antagonisme) ou bénéfiques (synergie). L'existence d'une synergie permet d'augmenter l'efficacité à doses égales ou d'atteindre la même efficacité à des doses plus faibles et mieux tolérées. Dans le présent article sont exposés les critères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques requis pour le développement rationnel de combinaisons d'analgésiques.

Les associations d'analgésiques ont pour objectif principal d'améliorer l'efficacité globale ou d'optimiser le rapport efficacité/risques en diminuant les posologies. Elles peuvent comporter d'autres avantages, tels que l'allongement de la durée d'action, l'élargissement du spectre d'efficacité, la diminution de l'accoutumance, l'amélioration de l'observance ou la réduction du risque d'usage détourné. Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques possibles, favorables ou défavorables, doivent faire l'objet d'une évaluation rigoureuse. Nous présenterons quelques exemples de modèles expérimentaux qui permettent l'évaluation préclinique et clinique rationnelle des associations d'analgésiques.

### Avantages attendus des combinaisons d'analgésiques

L'utilisation simultanée de plusieurs analgésiques vise essentiellement à améliorer les effets recherchés ou à obtenir un meilleur rapport entre les effets analgésiques et les effets indésirables potentiels. L'association ne doit pas s'attacher à étendre de manière irrationnelle le spectre d'indication mais devrait permettre d'élargir le spectre d'efficacité en combinant des analgésiques de spécificité différente impliqués simultanément dans des mécanismes physiopathologiques identifiés (figure 1). C'est le cas par exemple lorsque l'on combine des opiacés avec de la clonidine, ou bien des

opiacés avec des antagonistes du récepteur NMDA (N-méthyl D-aspartate) comme la kétamine ou le dextrométhorphan pour prévenir ou réduire leurs post-opératoires.

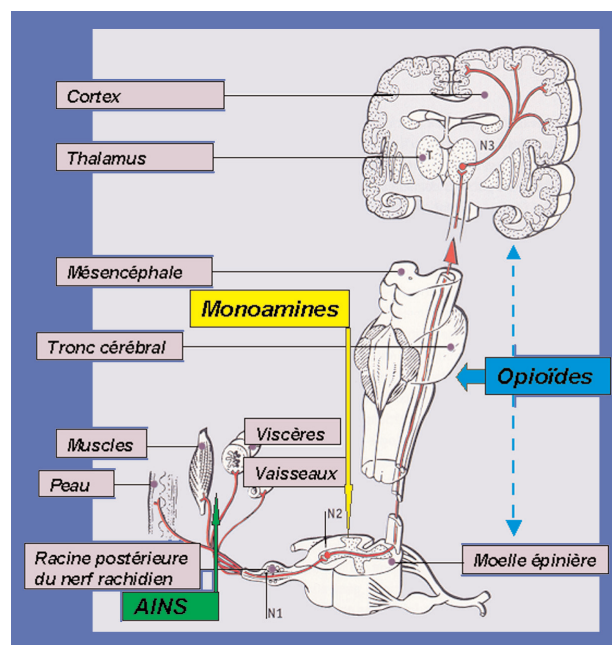


Figure 1. Bases rationnelles des combinaisons d'analgésiques en fonction de leur site d'action. D'après Lazorthes. [1].

Une autre cible évidente des associations est l'amélioration de l'observance thérapeutique. Dans certains cas, le bénéfice peut se situer en termes de prévention des usages détournés potentiels, en combinant par exemple un opiacé actif par voie orale et un antagoniste des opiacés actif uniquement par voie parentérale, comme l'association de la tilidine avec la naloxone. En cas d'injection intraveineuse, aucun effet opiacé ne sera alors obtenu.

### Rationnel des associations d'antalgiques

Pour être rationnelle, une association d'antalgiques doit comporter des molécules agissant en règle générale sur des cibles différentes mais impliquées dans des mécanismes physiopathologiques identiques. Les exemples classiques d'une combinaison d'analgésiques agissant à un niveau différent sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui réduisent la production de prostaglandine principalement en périphérie, et les opiacés, qui activent des récepteurs situés dans le système nerveux central.

Une façon de combiner des agents agissant au même niveau mais avec des modes d'action différents consiste par exemple à associer des opiacés avec des agents monoaminergiques qui inhibent les messages nociceptifs. On peut également imaginer d'associer des médicaments qui agissent à la fois sur le système opioïde et sur le système monoaminergique, comme le tramadol avec des analgésiques périphériques. Ce type d'association offre ainsi la possibilité de réduire les posologies des AINS, de façon à rester dans la gamme de posologies ayant le meilleur rapport efficacité/toxicité. L'épargne des AINS peut se révéler particulièrement précieuse chez les sujets âgés, éminemment vulnérables aux effets indésirables de ces médicaments.

Toute combinaison de médicaments peut s'apprécier de façon systématique comme des interactions, souhaitables ou indésirables, qui doivent faire l'objet d'une évaluation rigoureuse. Les interactions auxquelles l'on peut être confrontés peuvent être d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique.

### Interactions pharmacocinétiques

En termes pharmacocinétiques, il faut s'assurer que les combinaisons d'analgésiques n'induisent pas d'interactions indésirables sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des agents de l'association.

En termes pharmacodynamiques, on se doit d'exclure les interactions nuisibles sur le profil des effets

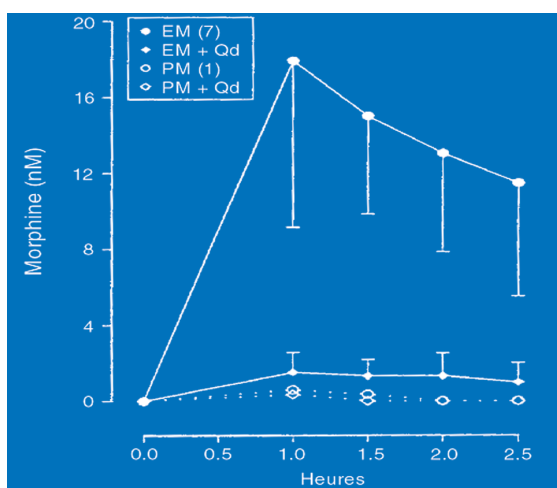
indésirables. Les interactions qui majorent l'efficacité sont au contraire recherchées.

La situation idéale est celle où les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont pu être anticipées par des études précliniques.

En prenant l'exemple pour la pharmacocinétique, du métabolisme, il est possible parfois d'anticiper une modification de l'efficacité analgésique : il en est ainsi lorsque l'on s'interroge sur l'influence du cytochrome P450 sur l'activation de certains opioïdes.

Parmi les mécanismes susceptibles de conduire à des interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique, le métabolisme par le cytochrome P450 est l'un des plus importants et les mieux documentés. Il est possible de s'appuyer sur des modèles *in vitro* pour prédire le risque d'interactions pharmacocinétiques. Ces modèles permettent d'examiner les voies du métabolisme des médicaments, les phénomènes d'induction ou d'inhibition enzymatique, ainsi que le potentiel de signification clinique de ces interactions pharmacocinétiques.

Pour illustrer ces notions, nous prendrons l'exemple d'un médicament largement utilisé dans les associations antalgiques à dose fixe, la codéine [1]. L'activité opioïde de la codéine, inerte par elle-même, dépend de la production de son métabolite, la morphine. L'enzyme responsable de cette activation est le cytochrome hépatique CYP-450 2D6, qui assure la O-déméthylation de la codéine en morphine. Or il existe des déficits innés ou acquis de cette enzyme : environ 10 % des sujets occidentaux ont un déficit congénital et un certain nombre de médicaments utilisés comme co-analgésiques réduisent l'activité de cet enzyme. Pour évaluer l'importance clinique potentielle de ces phénomènes, nous avons examiné chez des sujets volontaires sains, dans le cadre d'une étude randomisée en double insu contre placebo et en contrôle croisé, l'influence du phénotype du CYP2D6 sur la bioactivation de la codéine *in vivo* [1]. Sept de ces sujets étaient des métaboliseurs rapides génétiques et l'un des sujets était déficient enzymatique, caractérisé comme métaboliseur lent. Chez les sujets métaboliseurs rapides, l'absorption de 100 mg de codéine est suivie d'une activation complète en morphine jusqu'à une concentration plasmatique suffisante pour produire un effet analgésique (*figure 2*). Chez le sujet déficitaire génétiquement, il n'a été détecté pratiquement aucune trace de morphine. Le prétraitement par de faibles doses de quinidine, un inhibiteur puissant du cytochrome 2D6, abolit presque complètement la transformation de la codéine en morphine et trans-



**Figure 2.** Modification des concentrations plasmatiques de morphine après la prise de 100 mg de codéine. D'après Desmeules et al. [1]. MR = métaboliseurs rapides (EM de la figure originale) ML = métaboliseurs lents (PM de la figure originale)

forme ainsi les métaboliseurs rapides génotypiques en métaboliseurs lents phénotypiques. Au total, la codéine est dénuée d'effet analgésique chez les sujets déficitaires génétiquement, mais aussi chez les sujets normaux soumis à un inhibiteur de l'enzyme CYP-2D6.

### Études in vitro dans des modèles hépatiques

Les microsomes hépatiques humains ou d'autres modèles bactériens ou cellulaires peuvent être isolés et faire l'objet d'études au laboratoire. Ces microsomes permettent d'étudier les interactions métaboliques

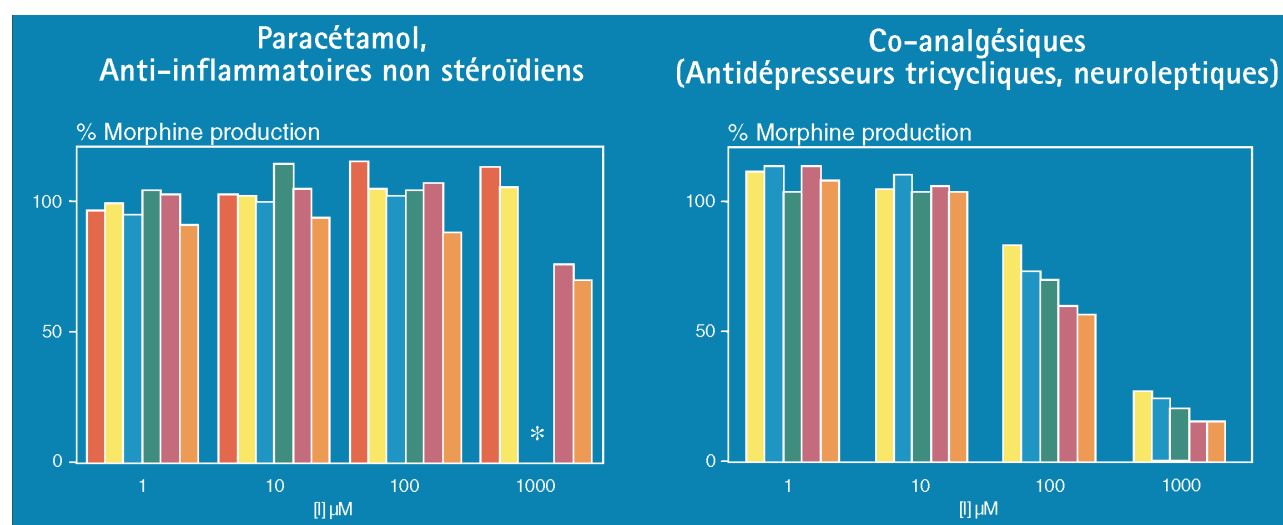
potentielles des analgésiques entre eux ou avec les médicaments associés, par exemple les antidépresseurs tricycliques ou les neuroleptiques. Nous prendrons ici pour illustrer ces paradigmes expérimentaux, la recherche d'une inhibition de la production de morphine en cas d'association de la codéine avec d'autres médicaments (figure 3). Lorsque l'on fait incuber la codéine avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou avec le paracétamol, on n'observe aucune conséquence sur la production de morphine par les microsomes hépatiques humains. En revanche, les antidépresseurs tricycliques, qui sont très couramment utilisés en clinique humaine comme co-analgésiques, sont susceptibles de bloquer la production de morphine. La probabilité d'une inefficacité clinique significative de la codéine est importante et doit faire exclure tout développement clinique des associations de ce type [2].

Lors du développement de combinaison d'analgésique d'autres critères pharmacocinétiques doivent être respectés.

Il convient ainsi de s'assurer de la bioéquivalence (aire sous la courbe) et de la compatibilité des demi-vies lors des études de phase I.

Il s'agit également d'examiner le rapport dose/concentration et dose/effet lors de la 2<sup>e</sup> phase de développement.

Enfin l'influence des covariables (âge, sexe, fonctions hépatique et rénale) peut être approchée par la pharmacocinétique de population dans les études de phase III.



**Figure 3.** Production de morphine par les microsomes hépatiques humains après incubation de codéine seule ou associée à divers médicaments. D'après Dayer et al. [2].

### Exemple de la pharmacocinétique d'une association d'un opioïde tel que le tramadol avec du paracétamol

Dans le cadre d'un essai randomisé ouvert avec un contrôle croisé, une étude pharmacocinétique de l'association de tramadol et de paracétamol a été réalisée après administration d'une dose unique chez 24 sujets sains. L'objectif était de rechercher une interaction entre le tramadol et le paracétamol par comparaison à la pharmacocinétique individuelle du tramadol et du paracétamol. Le tramadol, tel qu'il est commercialisé, se présente sous la forme d'un mélange racémique : forme (+) et forme (-). Les caractéristiques pharmacocinétiques du tramadol ont été déterminées pour ces deux énantiomères ainsi que pour le métabolite (M1). Les résultats montrent l'absence de toute interaction pharmacocinétique en cas d'association du tramadol avec le paracétamol.

De plus, l'analyse des caractéristiques pharmacocinétiques respectives des composants montre l'intérêt de l'association. Le paracétamol se caractérise en effet par un pic de concentration précoce, environ 1 heure après l'administration. La situation est plus complexe pour le tramadol, antalgique doté d'un double mode d'action. L'activité antalgique maximale des deux énantiomères se situe 2 heures après l'administration et repose sur leur activité monoaminergique. L'effet opioïde du tramadol dépend au contraire de son métabolite M1 (+), dont la concentration maximale est obtenue environ 2 à 3 heures après l'administration. Au total, le couplage du tramadol avec un antalgique à délai d'action bref et à courte durée d'action tel que le paracétamol crée une complémentarité rationnelle et intéressante sur le plan pharmacocinétique.

### Évaluation pharmacodynamique des associations d'antalgiques à dose fixe chez l'animal

En faisant appel à des modèles expérimentaux validés, les études précliniques permettent d'évaluer de façon objective et comparative les effets des antalgiques, d'établir la relation entre la dose et la réponse, et de définir la dose efficace 50 % (DE50).

### Évaluation des associations d'antalgiques chez l'homme : règles et limites

#### Nécessité des études cliniques

Chez l'homme, il est bien entendu plus difficile de mettre en place des études expérimentales. Les antalgiques en association doivent pourtant faire la preuve de leur bénéfice dans le cadre d'études cliniques contrôlées. Les essais de phase I sont généralement

construits selon un plan factoriel  $2 \times 2$ , permettant une comparaison randomisée en groupes parallèles. Les effets de l'association seront comparés à ceux de chaque molécule isolément, à ceux d'un placebo et, si possible, à ceux d'un antalgique de référence (contrôle actif). Ces essais sont généralement réalisés dans des modèles cliniques de douleur tels que les extractions de dents de sagesse, qui induisent une douleur post-opératoire modérée à intense assez bien reproductible et de mécanisme simple et où le contrôle actif est un AINS classique tel que l'ibuprofène.

#### Facteurs confondants pharmacodynamiques

Un grand nombre de facteurs confondants sont susceptibles de modifier l'efficacité analgésique des médicaments. Ils doivent être pris en compte lorsque l'on évalue une association antalgique de médicaments à dose fixe.

#### Facteurs liés aux patients

Les paramètres pharmacocinétiques qui modulent le métabolisme des médicaments peuvent varier d'un individu à l'autre, parfois pour des raisons de polymorphisme génétique. Ils peuvent également varier en fonction de l'âge, de l'état physiologique ou des pathologies associées, notamment rénales ou hépatiques.

#### Facteurs méthodologiques

Il est certain que les résultats des expérimentations animales ne peuvent être systématiquement extrapolés à l'homme. Les modèles expérimentaux de douleur sont souvent réducteurs et très différents de la douleur observée en clinique. En particulier, les modèles expérimentaux concernent souvent des réponses à des douleurs aiguës alors que chez l'homme le problème le plus difficile à gérer est celui des douleurs chroniques. La sensibilité du modèle à différents types d'analgésiques peut varier de façon notable. De plus, les combinaisons à dose fixe peuvent présenter, selon la dose administrée, des interactions différentes.

#### Facteurs liés à la pathologie

Les résultats peuvent être différents selon le mécanisme de la douleur traitée, en particulier selon qu'il s'agit d'une douleur inflammatoire ou d'une douleur neuropathique. Ceci est particulièrement vrai pour les opiacés dont la courbe dose-réponse peut être déplacée vers la droite lors de douleurs neuropathiques.

### Conclusion

L'utilisation des antalgiques en monothérapie ne doit pas être considérée comme un dogme. Les combinai-

sons composées d'antalgiques dirigés contre les mêmes cibles ou réduisant la marge de sécurité de chaque analgésique sont irrationnelles et doivent bien évidemment être proscrites. C'est le cas par exemple de l'association de glucocorticostéroïdes à doses élevées et d'AINS, des combinaisons d'opioïdes entre eux (un faible et un fort, par exemple) ou de la combinaison hasardeuse de dextropropoxyphène ou de tramadol avec des antidépresseurs.

Il faut certainement renoncer définitivement aux combinaisons d'antalgiques incohérentes et désuètes : sans justification pharmacologique, sans évaluation clinique rigoureuse, souvent inefficaces parce que sous-dosées, parfois dangereuses. Par exemple, il n'existe aucune justification aux diverses associations incluant un anti-inflammatoires non stéroïdien, un

anticholinergique, un opioïde faible, un dérivé de l'ergot de seigle et de la caféine...

Les associations à dose fixe d'analgésiques peuvent s'avérer utiles lorsqu'elles s'appuient sur des bases rationnelles et sont l'aboutissement d'un développement pré-clinique et clinique bien mené. Les indications revendiquées doivent être soutenues par une évaluation conduite dans le respect des principes de la « médecine fondée sur les preuves » et comportant des essais cliniques de qualité.

## Références

- 1 Desmeules J, Gascon MP, Dayer P, Magistriti M. Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol* 1991 ; 41 : 23-6.
- 2 Dayer P, Desmeules J, Striberni R. In vitro forecasting of drugs that may interfere with codeine bioactivation. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1992 ; 17 : 115-20.