

# TOLÉRANCE ET HYPERALGESIE INDUITE PAR LES OPIACÉS: UN RÔLE POUR LES ENDORPHINES?

P Vinay

Et une littérature riche....

...Simonnet, Fishbain



# PLAN

- Tolérance et hyperalgie
- Réponse à  $\Sigma$  (exorphines + endorphines)
- Hyperalgie chez l'animal sain
- Tolérance et hyperalgie: un continuum?
- Hyperalgie chez l'homme sain ou malade
- Hyperalgie peut être prévenue ou soignée
- Conclusions

# CAS DE TOLÉRANCE CLINIQUE

- HISTOIRE CLINIQUE
  - Néo du LSG du poumon
  - Ex-consommateur
- analgésie : 225 EMOS/j s.c.
  - Patch de Fentanyl 150 µg/h = 150 mg EMOS/j sc
  - ED de Dilaudid 6 mg p.o. prn 5 x = 75 mg EMOS/j sc
- Les entredoses n'ont plus d'effet! (tolérance)
- Apparition douleurs membre supérieur (contacts) (allodynie)
- Plus tard, les entre-doses font mal! (hyperalgie)

# TOLÉRANCE

- État d'adaptation dans lequel l'exposition à une substance induit des changements qui mènent à une **diminution d'un ou plusieurs effets** de cette substance avec le temps.

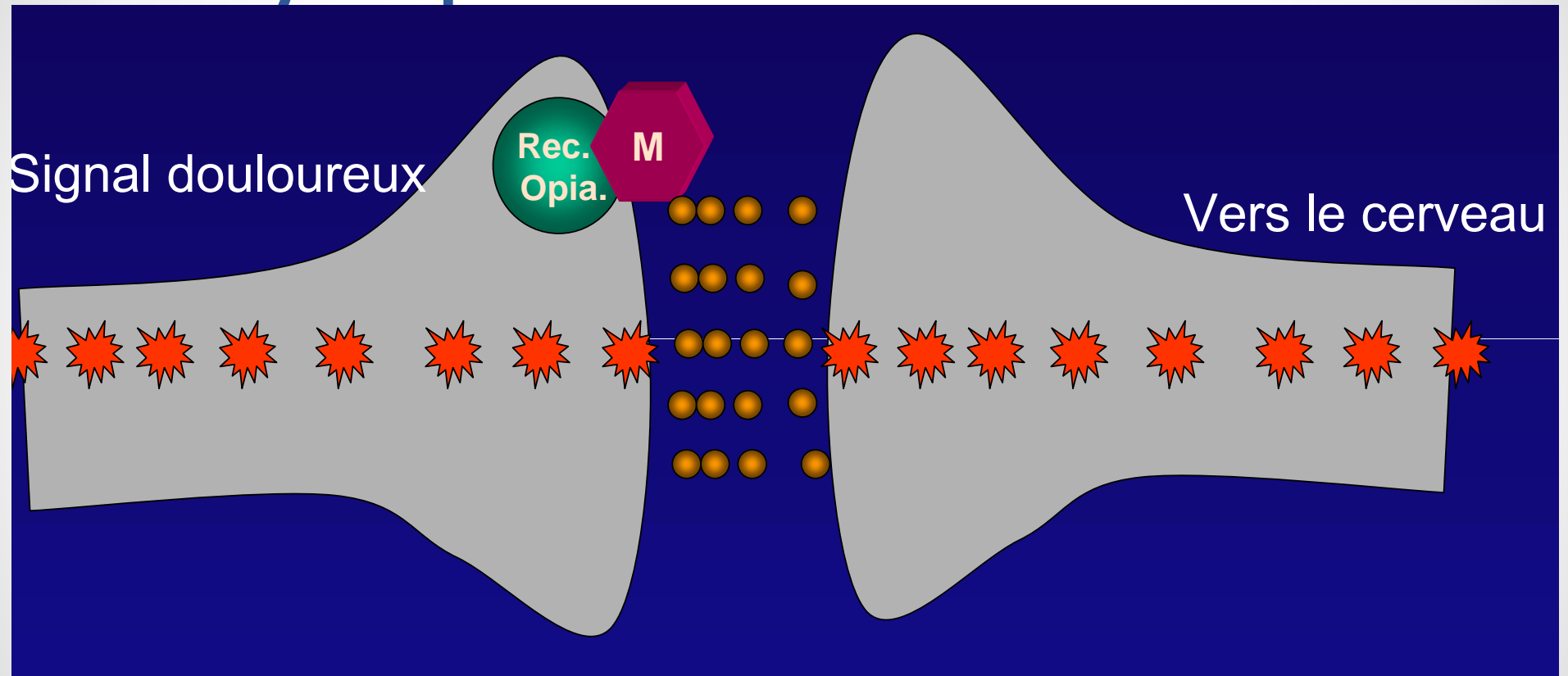
# TOLÉRANCE : MULTIDIMENSIONS

- Perte progressive des effets analgésiques primaires
  - Lié à dose et durée exposition
- Perte progressive des effets secondaires
  - Nausées: oui
  - Prurit: oui
  - Constipation: non
  - **Moins lié à dose**

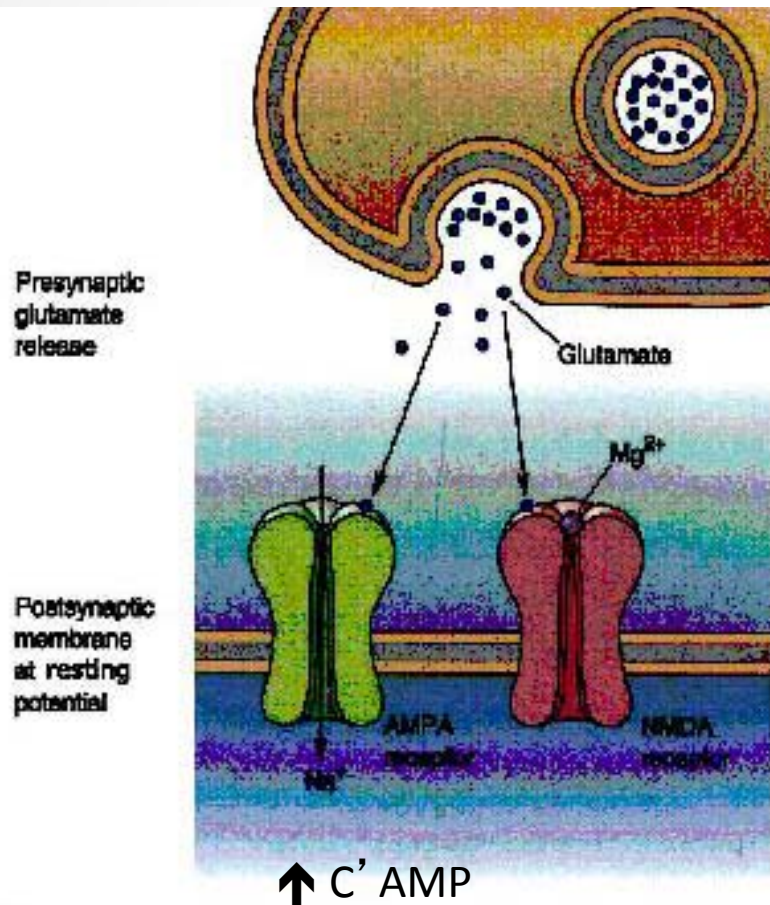
# Deux voies pour la tolérance?

- Perte graduelle des réponses biologiques
  - Couplage machinerie intracellulaire changé
  - Récepteurs inactivés ou internalisés
  - Réponse cellulaire antinociceptive abaissée
- Effet contré par l'apparition d'un contre-effet
  - Réaction à sur-occupation des récepteurs
  - Réponse cellulaire pro-nociceptive
  - Création de douleur pour survivre

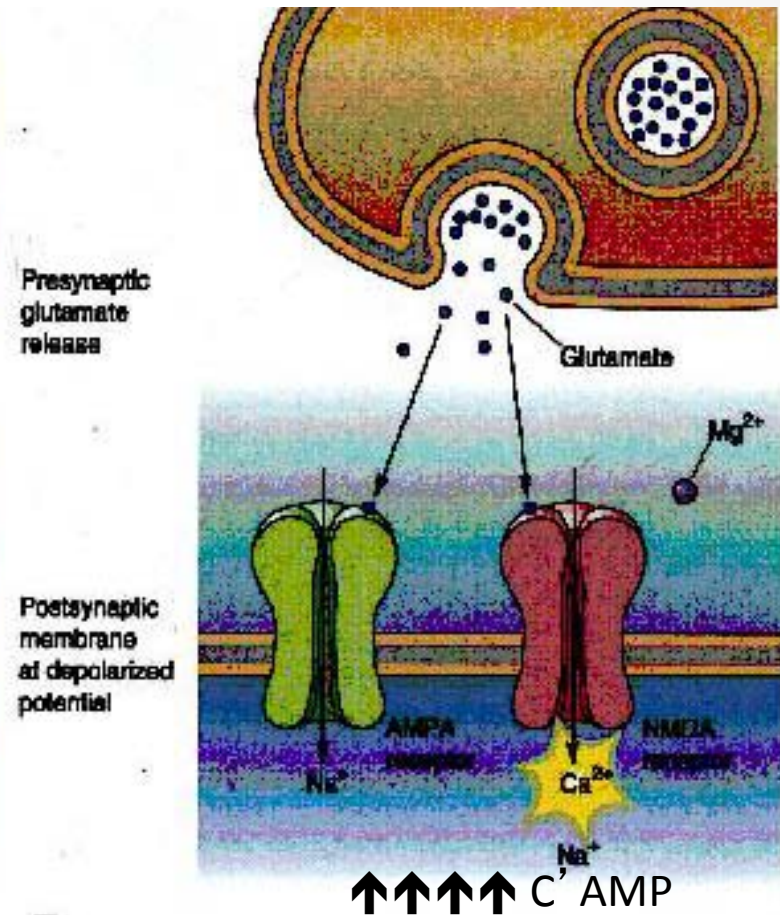
# Synapse et transmission



# Effet du glutamate



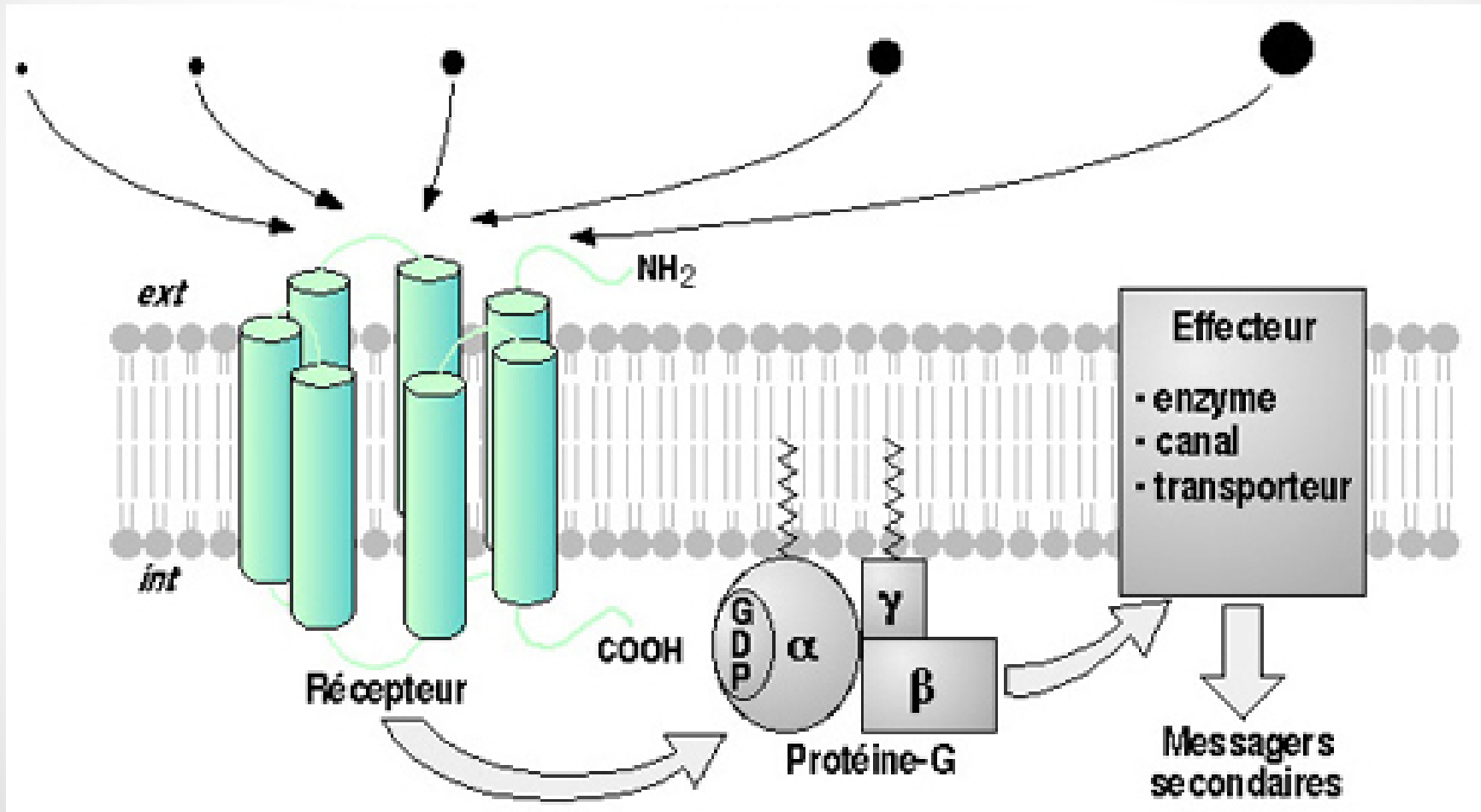
**A**



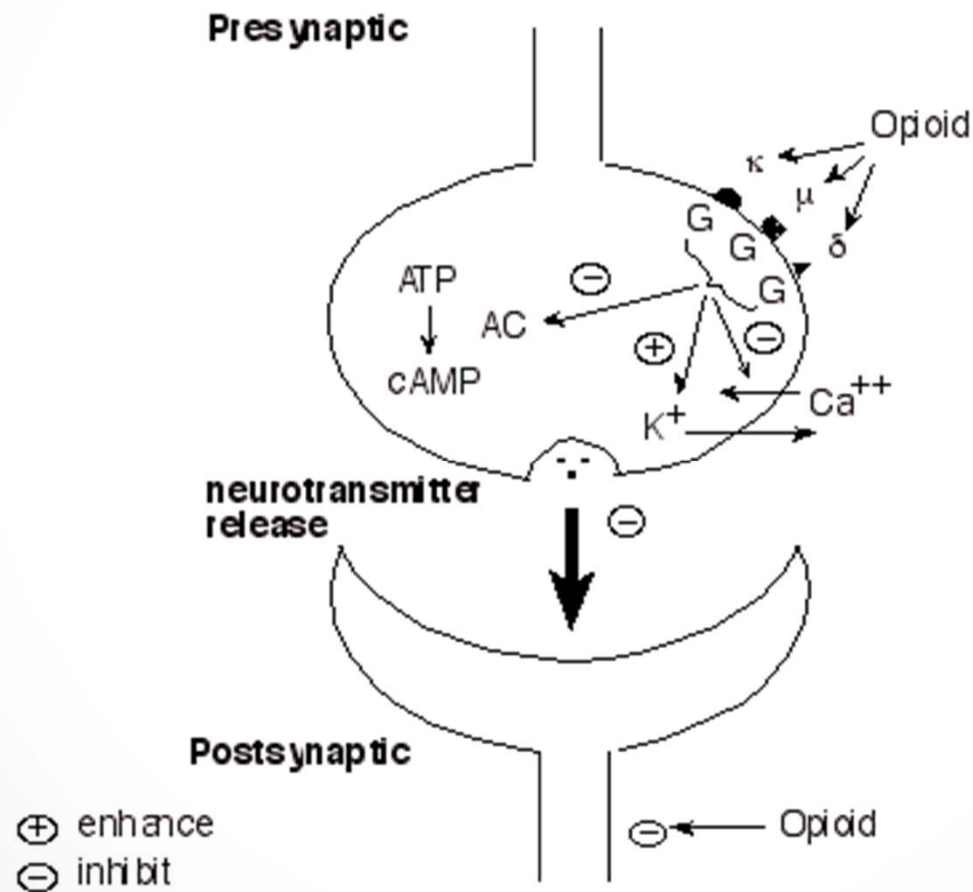
**B**



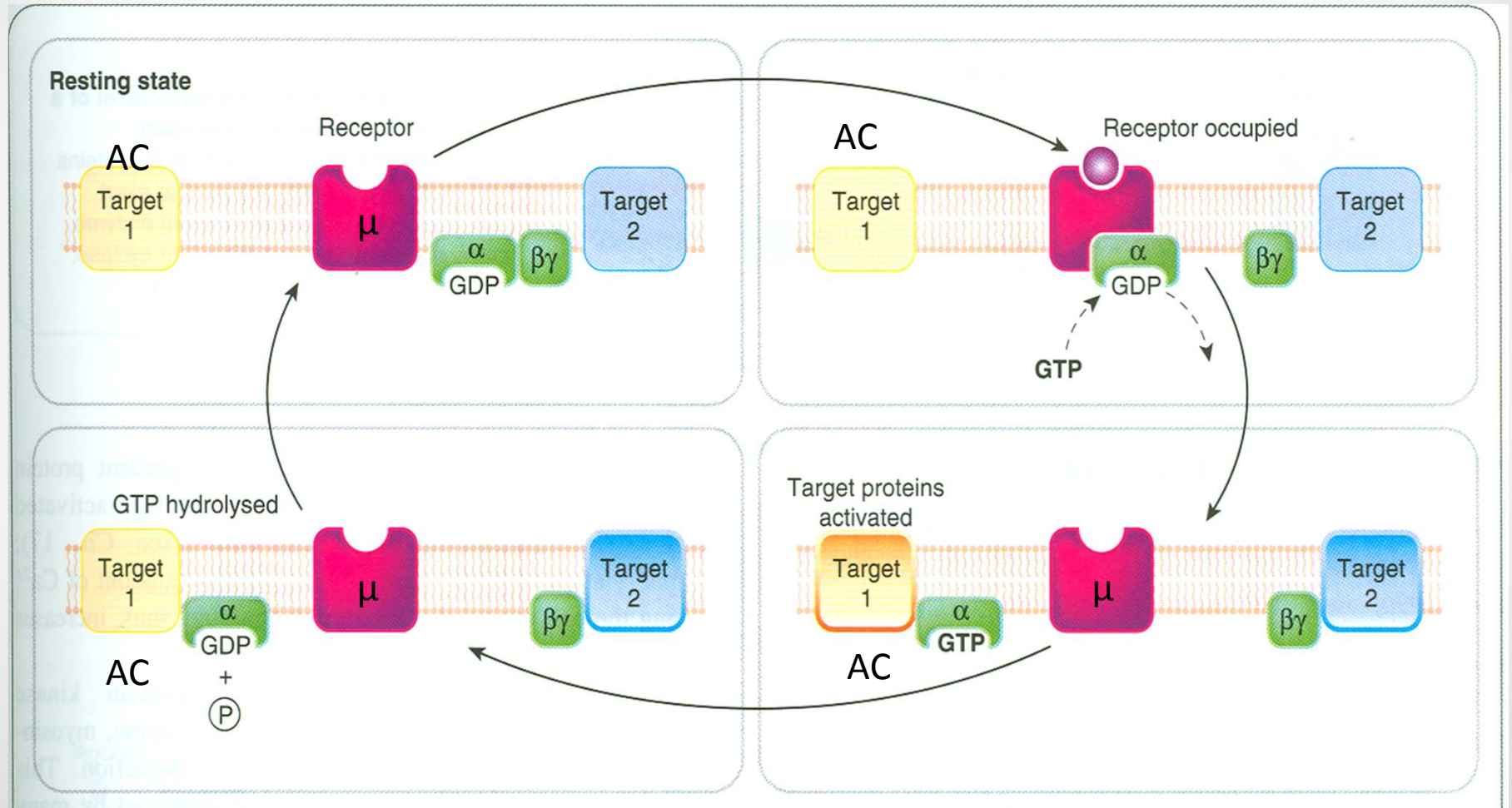
# Agonistes et protéine G (Gi)



# Effet des opiacés: inhibe la relâche des neurotransmetteurs: substance P et glutamate

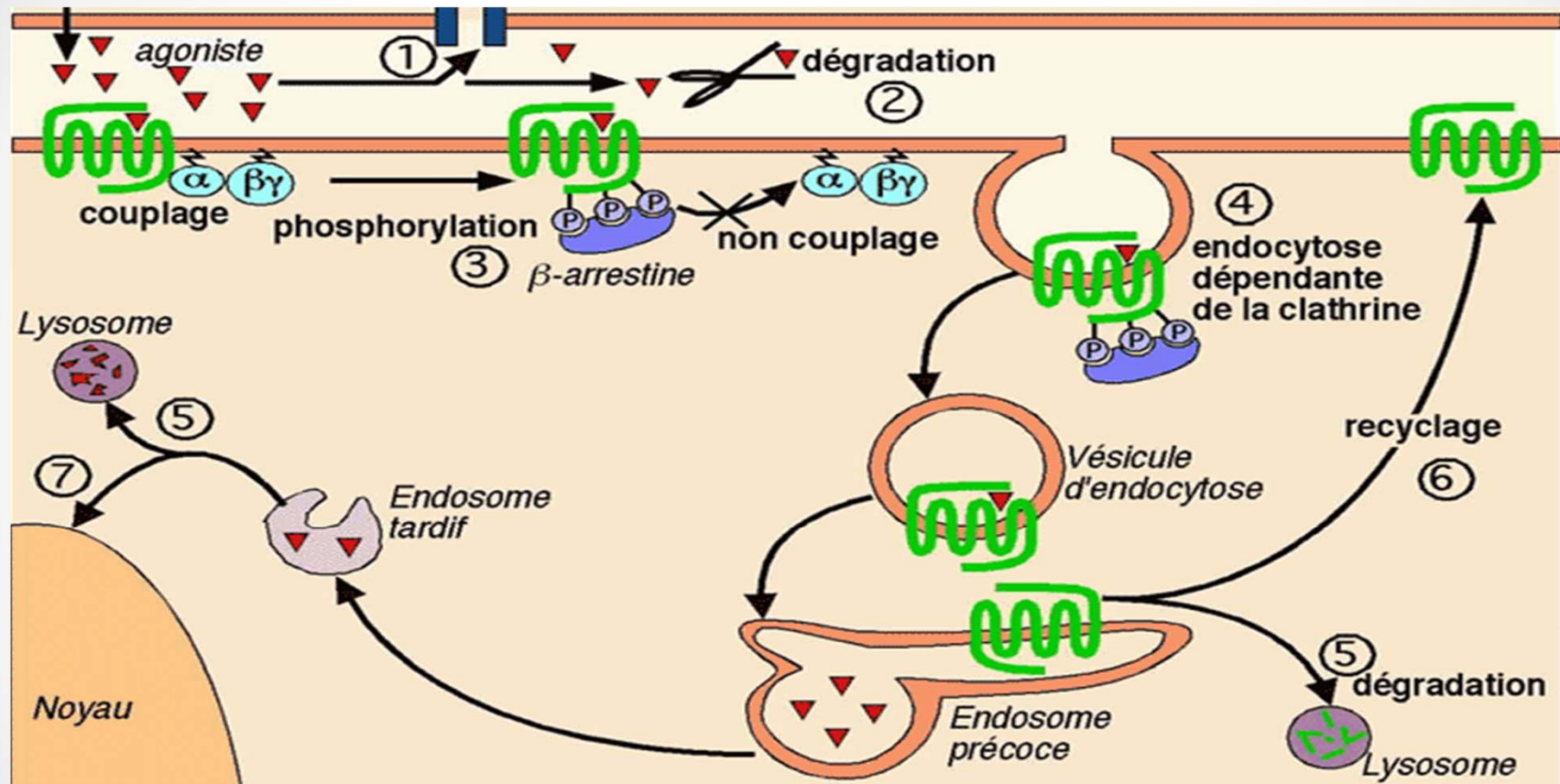


# Couplage avec Gi module la réponse cellulaire



# Atténuation d'effet: mécanismes

antagonistes



1=recapture; 2=dégradation; 3=phosphorylation et découplage par liaison avec  $\beta$ -arrestine; 4=endocytose des récepteurs pour destruction (5) ou réaffichage (6).

# Tolérance = Perte d'effet? Pas seulement!

- Perte efficacité si exposition prolongée ou excessive aux opiacés = oui!
- Pas seulement une perte d'effet
- Aussi un effet pro-nociceptif!

Considérons les effets de la morphine chez les normaux!



# SYNDROME DE RETRAIT

- Administration de naloxone
- Aucun effet si sujet non-consommateur
- **Effet +++ si sujet consommateur**
- Démasque une hyperalgie
- Douleur occulte qui ne se manifestait pas
- Cerveau **crée de la douleur pour contrebalancer un excès d'opiacés**

# Allodynie

- Zone dépendant d'un neurone devenu hyperexcitable
- Douleur par stimuli non-nociceptifs
- Parfois relié à utilisation prolongée d'opiacés conventionnels
- « **Opioid induced allodynia** »



# Hyperalgésie aux opiacés

- Progression rapide des besoins en opiacés (anciens consommateurs)
- Doses et entre-doses de moins en moins efficaces
- **Les entre-doses augmentent le mal!**
- **« Opioid induced hyperalgia »**
- Rotation d'opiacé améliore la situation

# Deux voies pour la tolérance?

- Perte graduelle des réponses biologiques
  - Couplage machinerie intracellulaire changé
  - Récepteurs inactivés ou internalisés
  - Réponse cellulaire antinociceptive abaissée
- Effet réduit par l'apparition d'un contre-effet
  - Réaction à **sur-occupation** des récepteurs mu
  - Réponse cellulaire **pro-nociceptive**
  - Création de douleur pour contrer excès opiacé

# Continuum tolérance et hyperalgie

- Exposition (excessive) à agents opiacés
- Perte de réponse anti-nociceptive
- Réponse pro-nociceptive croissante
- Perte d'efficacité globale analgésique
  - Escalade de dose
- Plus tard, hyperalgésie
  - Donner opiacé fait mal

# ATTENTION: OIH!

- Allodynie due à douleur soutenue
- Allodynie due à opiacés (OIH)
- Hyperalgie due aux opiacés (OIH)



# LES OPIACÉS = EXORPHINES

LES RÉCEPTEURS  $\mu$  À LA MORPHINE (EXOGENE) ONT ÉTÉ DÉCOUVERTS AVANT LEUR LIGAND NATUREL (ENDOGENE) D' OÙ LE NOM D' **ENDORPHINE** DONNÉ AUX AGONISTES ENDOGÈNES PAR ANALOGIE AVEC LA **MORPHINE**.

# Endorphines

- Synthèse intracellulaire
- Accumulation intracellulaire
- Sécrétion locale et transport
- CONCENTRATION LOCALE ET CIRCULANTE
- Récepteurs  $\mu$   $\delta$   $\kappa$
- Destruction peptidique
  
- Hormone du bien-être

# Membres de la famille endorphines

- $\beta$  endorphine    31 AA    euphorique et sédatif ( $\mu$ )
- $\alpha$ -endorphine       anal. et tranquillisant ( $\mu$ )
- $\gamma$ -endorphine       modulation d'agressivité ( $\mu$ )
- Enképhaline:    5-8 AA    analgésique ( $\delta, \mu$ )
- Dynorphine    8-16 AA    ( $\kappa$ )

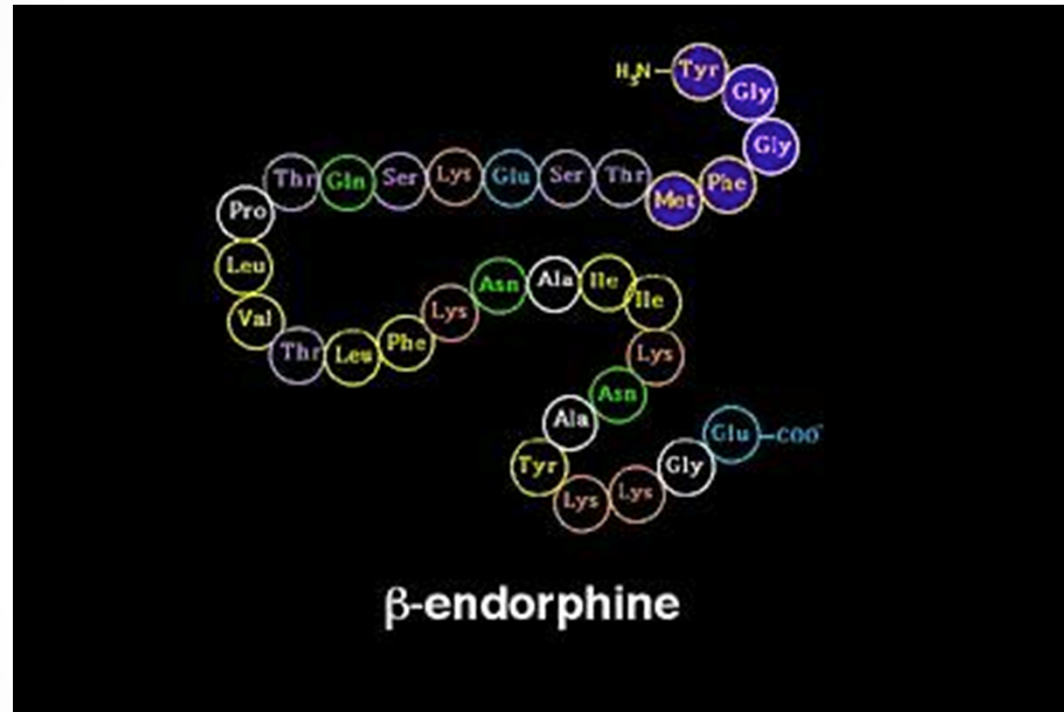


# Action des endorphines

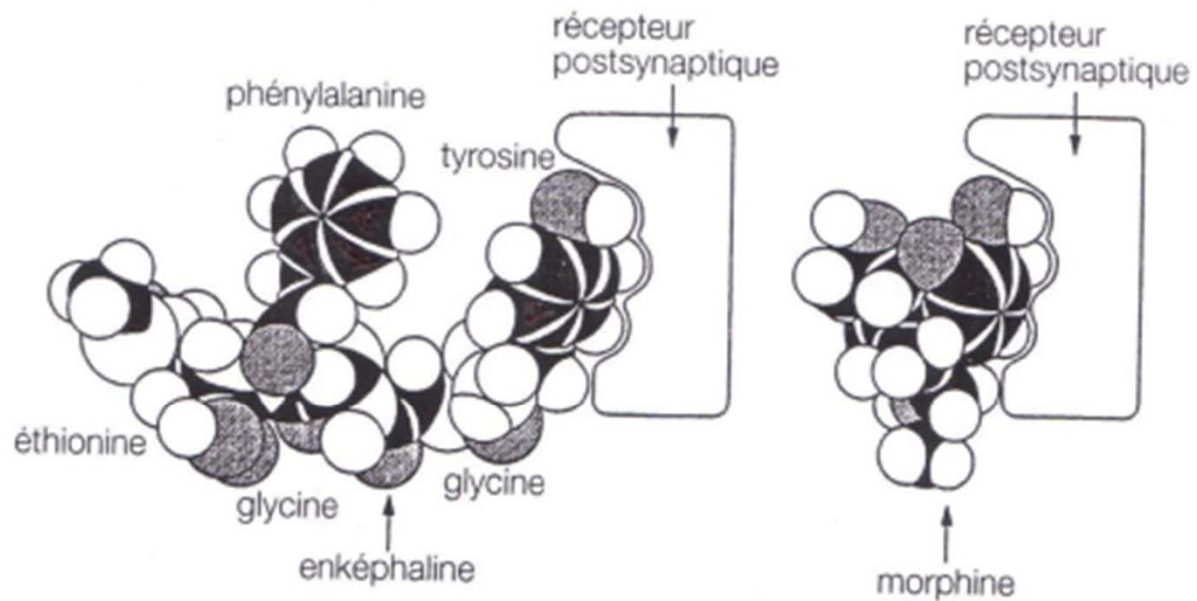
- Douleur (analgésie par récepteurs  $\mu$  )
- Respiration (réduit rythme)
- Réponse au stress (bien être)
- Appétit (réduit et calme le TD)
- Thermorégulation
- Stimule dopamine (plaisir)
- Antidépresseur
- Action
  - Par récepteurs opiacés, surtout  $\mu$
  - Dans cerveau, moelle épinière, système digestif
  - Naloxone-sensible



# β-ENDORPHINE



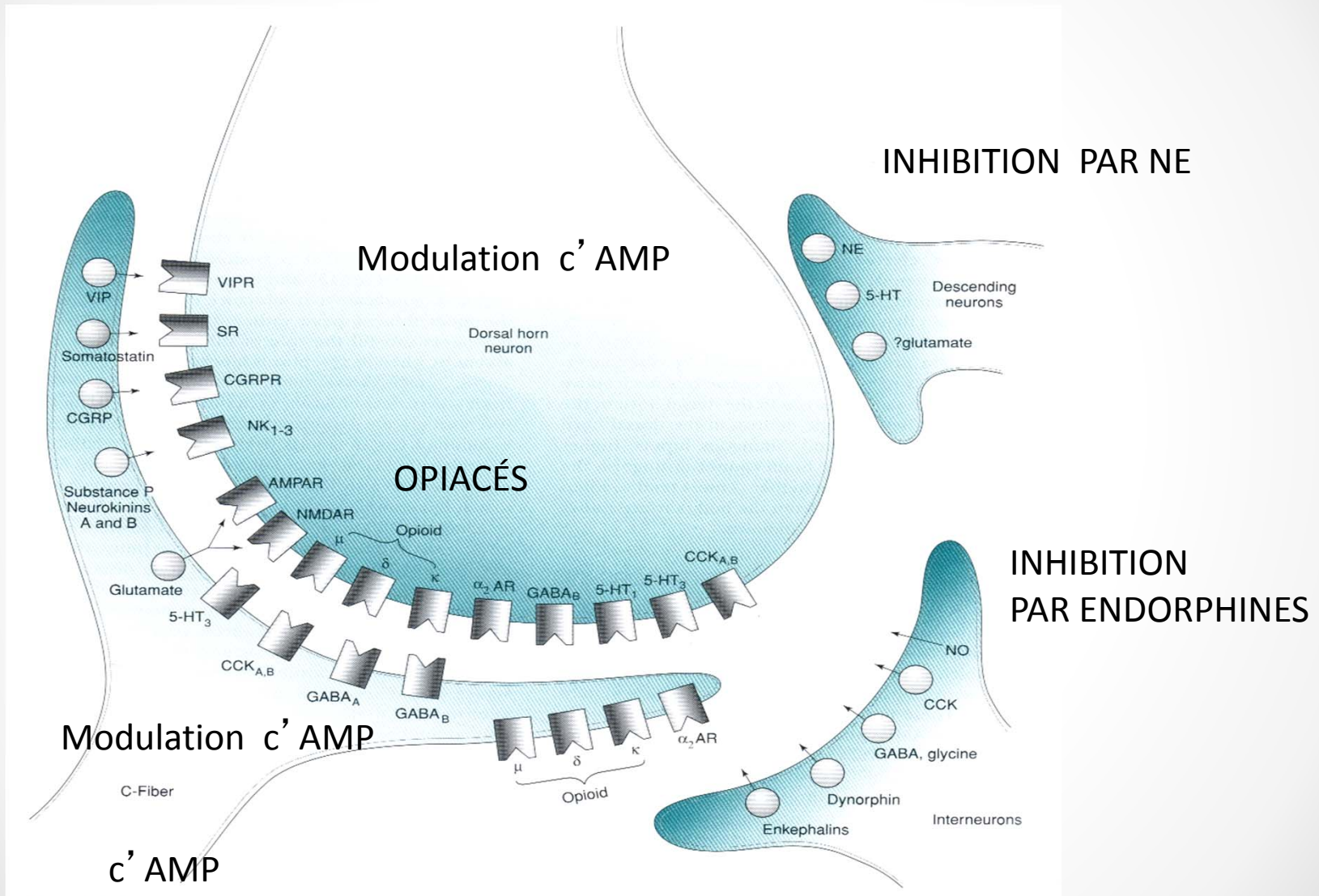
# ANALOGIE ENTRE MORPHINE ET ENKEPHALINE



## Représentations moléculaires

Liaison de l'enképhaline et de la morphine avec le même récepteur post-synaptique.

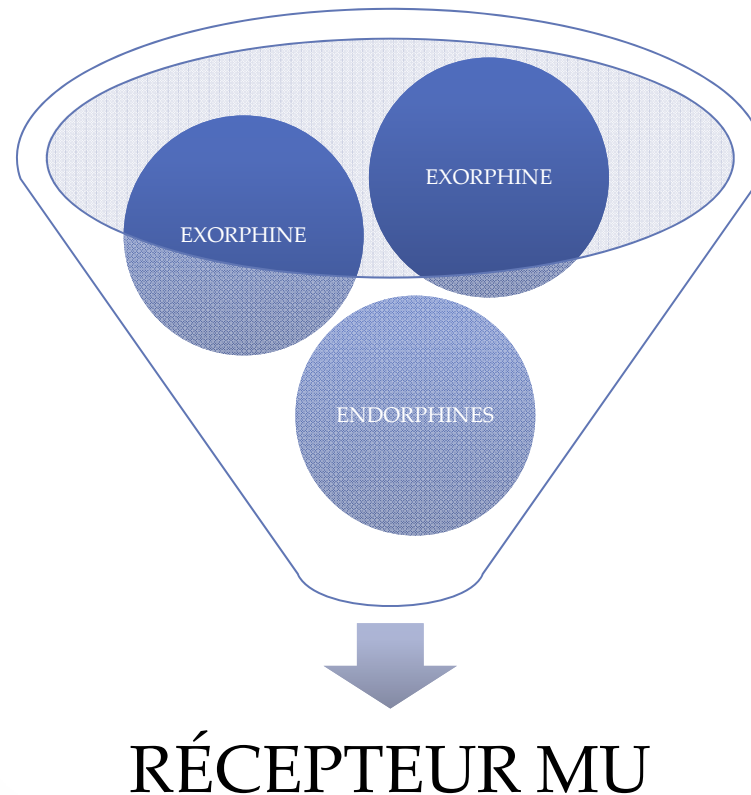
# MODULATION DE L'INFLUX DÉPOLARISANT



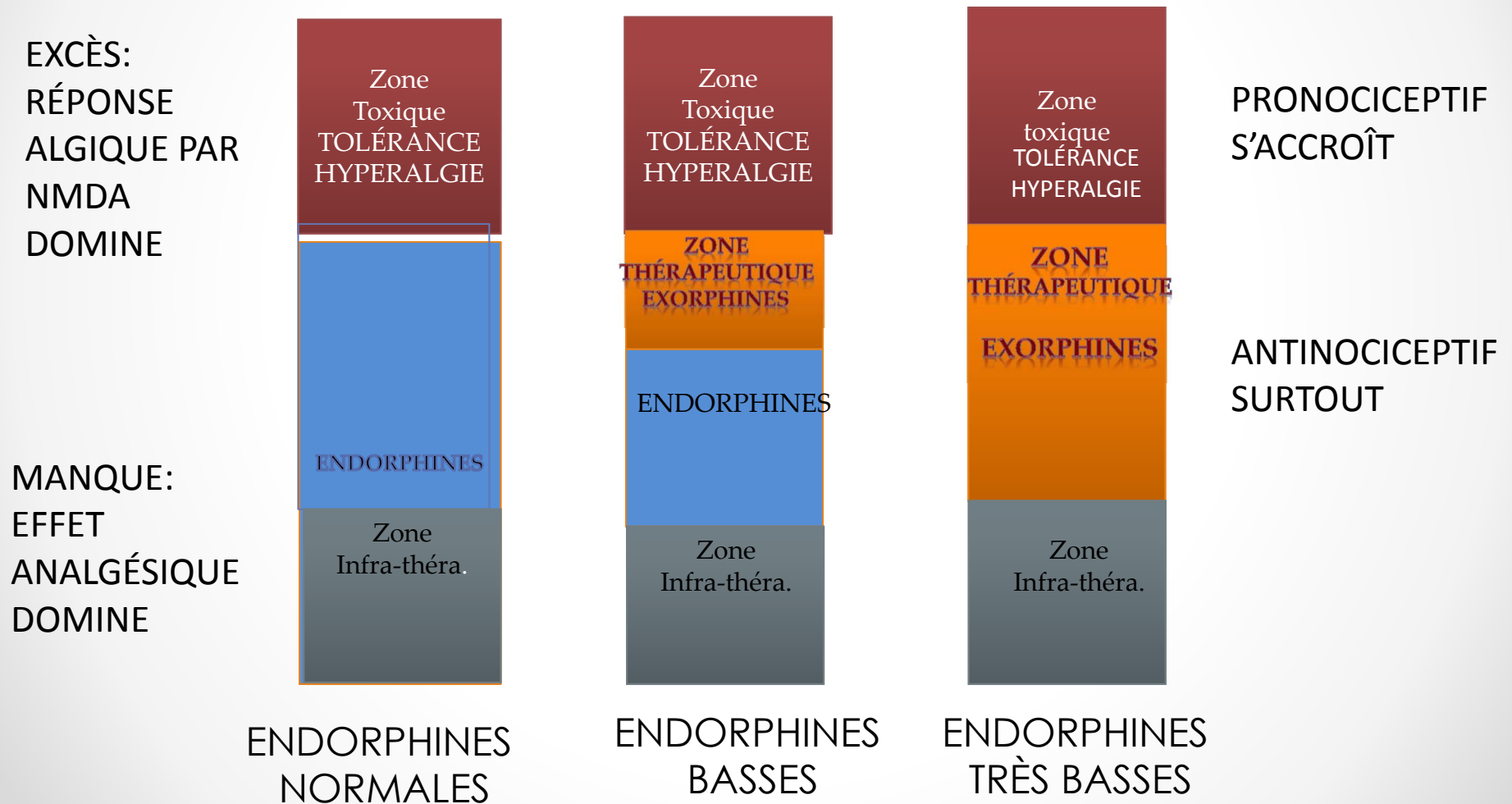
# Proposition: Endo et Exorphines

- L'action des opiacés diffère:
  - chez les sujets sains où ils s' **ajoutent** aux endorphines: **excès** : TOLÉRANCE puis hyperalgie
  - chez les sujets malades où ils **remplacent** les endorphines: **pas d'excès** : pas de TOLÉRANCE
- Un tableau de surdosage, de tolérance ou d'hyperalgie surviendra toujours chez les sujets sains et chez les malades surdosés (somme endo+exo excessive).

# ENDORPHINES ET EXORPHINES S'ADDITIONNENT



# TOXICITÉ DES OPIACÉS ET ENDORPHINES



**TOLÉRANCE** = activation nociceptive  
progressive produite par opiacés?

**L'APPARITION D' UNE HYPERALGIE**

**(PRODUITE ET MASQUÉE PAR L'OPIACÉ)**

**DIMINUE L'EFFET ANALGÉSIQUE observé**

**chez sujets ou animaux **normaux****

**exposés aux opiacés**

# OBSERVATION chez ANIMAUX SAINS (endorphines N)

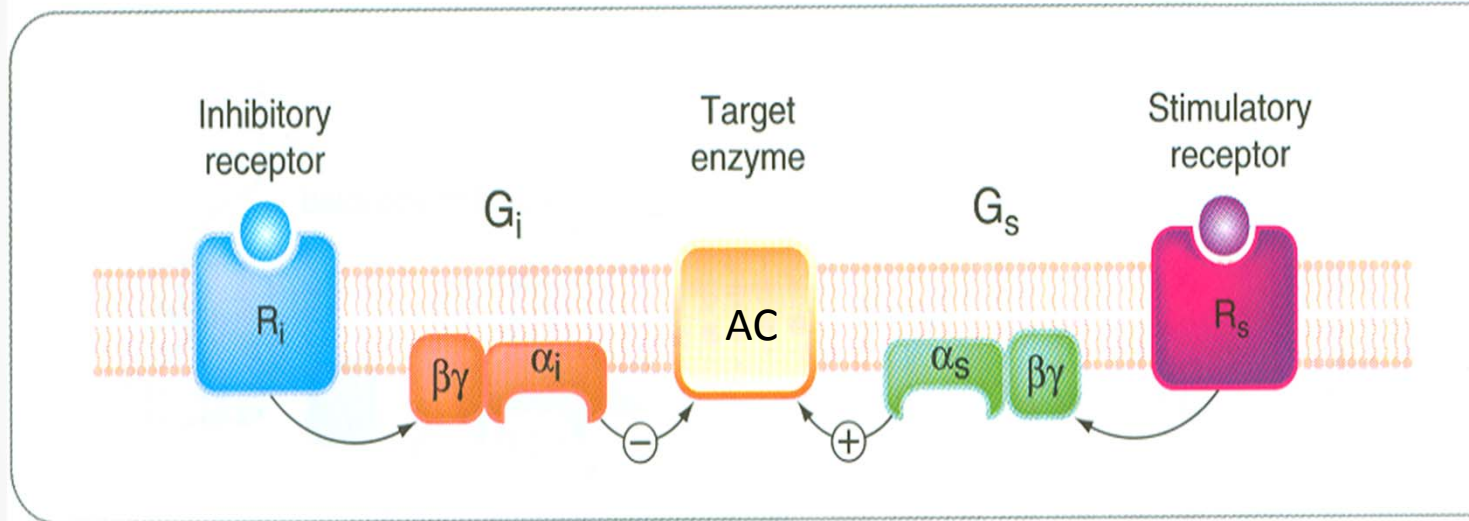
- Administration D'OPIACÉS créent (Gs) et suppriment (Gi) simultanément la douleur
- Excès provoque un mécanisme de protection contre cet EXCÈS d'opiacés (somme exo + endorphines)
- Ce système CRÉE de la douleur (activation Gs)



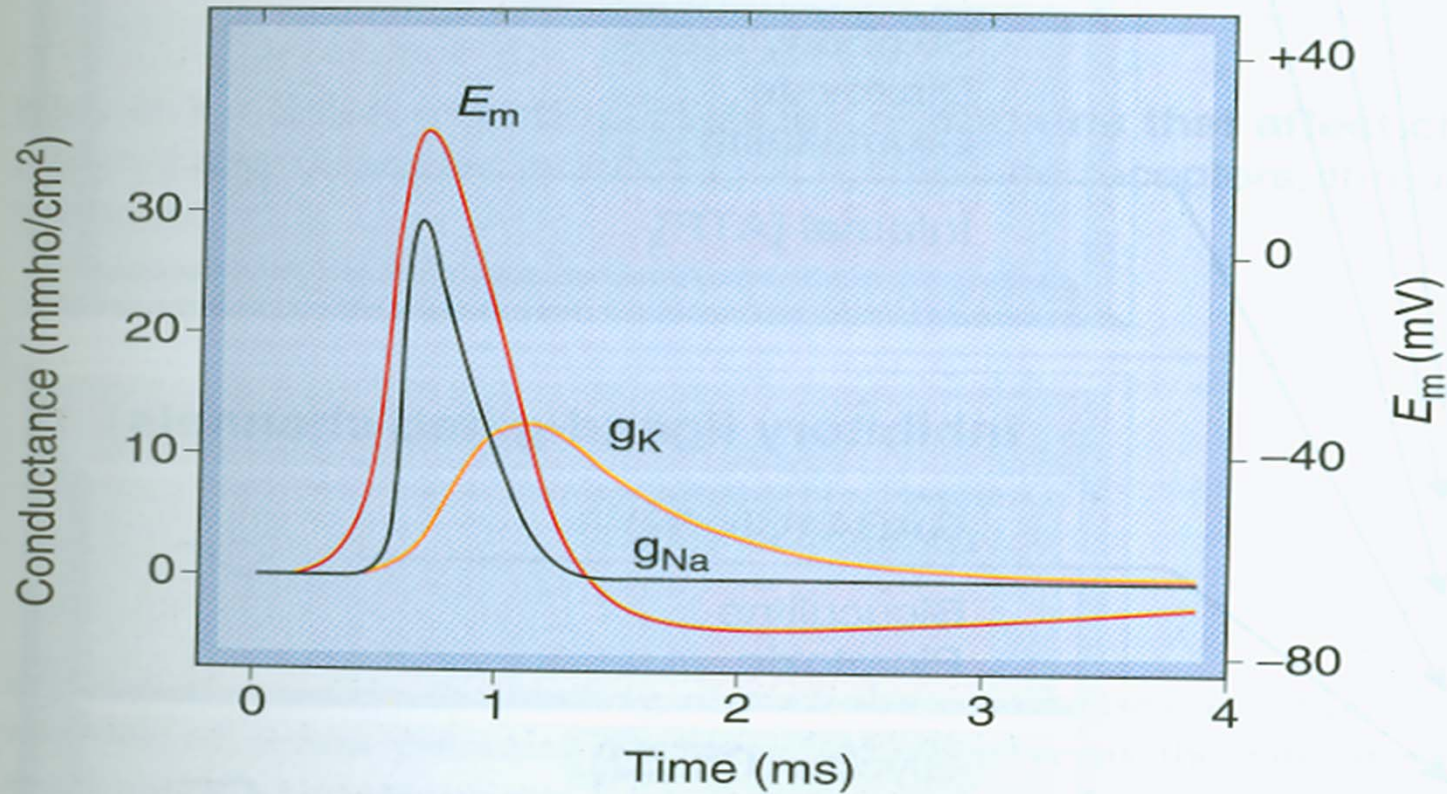
# Inhibition (Gi) ou Activation (Gs)

SECTION 1: GENERAL PRINCIPLES

Récepteurs différents



Selon le couplage du récepteur avec Gi ou Gs, inhibition ou stimulation de la douleur!

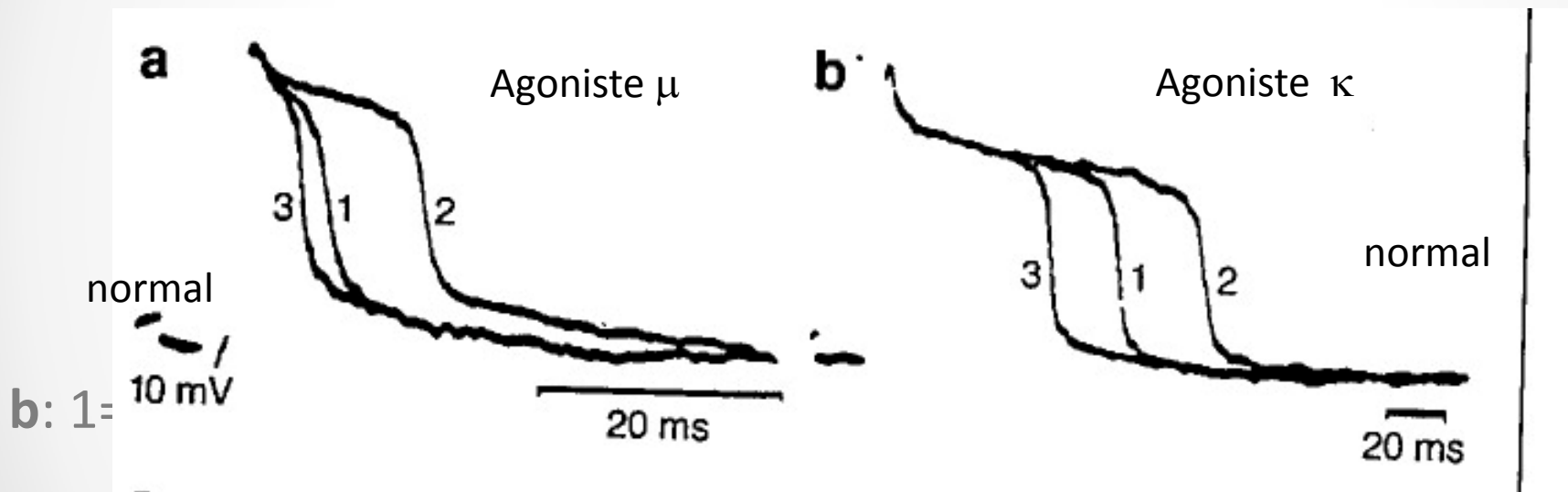


**Fig. 4.5** Behaviour of sodium and potassium channels during a conducted action potential. Rapid opening of sodium channels occurs during the action potential upstroke. Delayed opening of potassium channels, and inactivation of sodium channels, causes repolarisation.

# Effet paradoxal des opiacés: Gi ET Gs

Modulation du p d'action (douleur), ganglion spinal normal

a: 1= témoin; 2= 10 nM MOS: hyperalgie; 3 = 1 μM MOS: analgésie.



Opioids can evoke direct receptor-mediated excitatory effects. Crain SM, Shen KF TiPS 1990, 11: 77-81

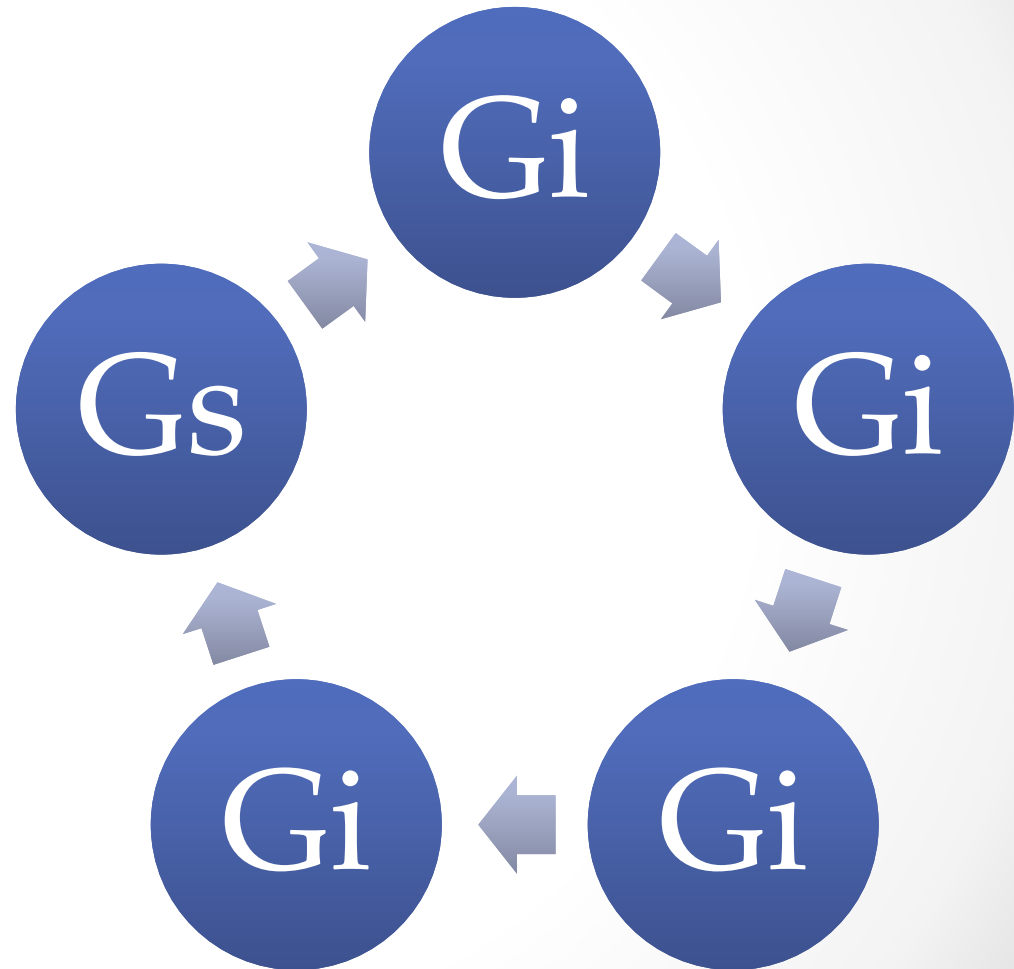
# Rapport des $\mu$ couplés avec Gi et Gs

R-Gs **augmente** le c' AMP  
Avec un effet pro-nociceptif

R-Gi **diminue** le c' AMP:  
a un effet analgésique

4-10 Gi pour 1 Gs

Perte de Gi = tolérance ad hyperalgie



# Mesurer le seuil de la douleur CHEZ L'ANIMAL SAIN

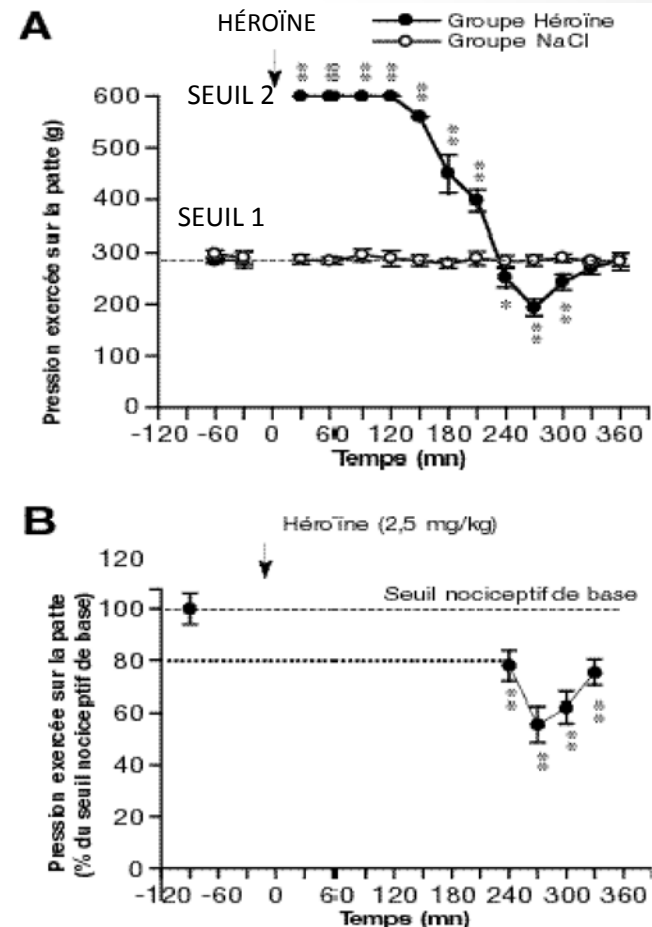
- Stress thermique croissant, pression de patte
- Mesure de la valeur d' évitement
  - Pattes, queue...
- Mesure avec ou sans analgésiques, naloxone...
- Mesures répétitives et fiables

# EFFET BIPHASIQUE SUR LA NOCICEPTION (heures)

**A** Les rats **normaux** ont un seuil de douleur stable: Réponse identique à stimulus identique. Les rats injectés à l'héroïne ont un seuil initial élevé (analgésie).

Avec le temps (3h) l'analgésie disparaît et une hyperalgésie transitoire apparaît: l'effet nociceptif dure **plus longtemps que l'effet analgésique**. L'opiacé a abaissé le seuil nociceptif.

**B** La baisse du seuil **se retrouvait cachée** dans les mesures antérieures (révélé par naloxone)

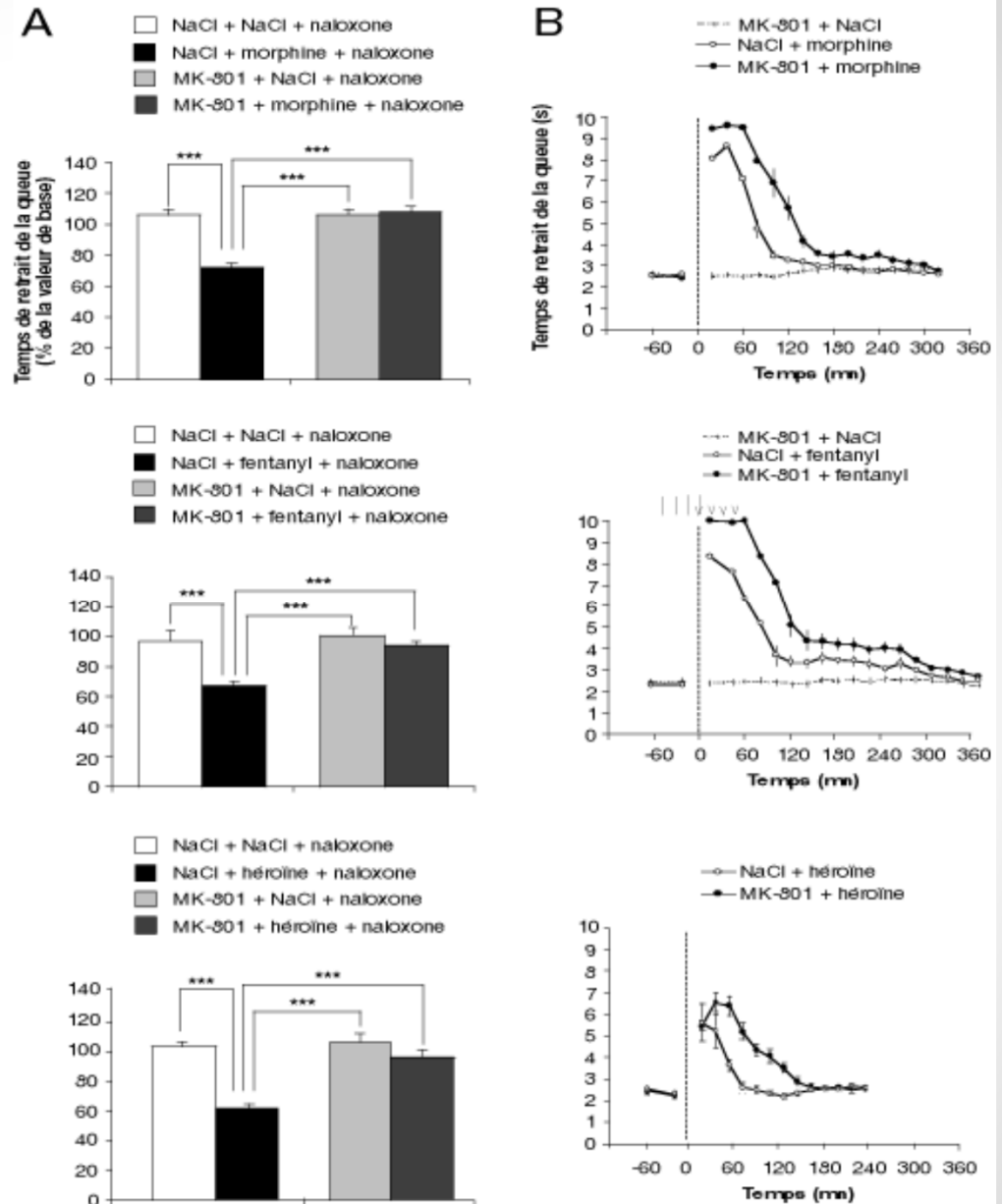




Chez les animaux prétraités chroniquement à la morphine, au fentanyl ou à l'héroïne

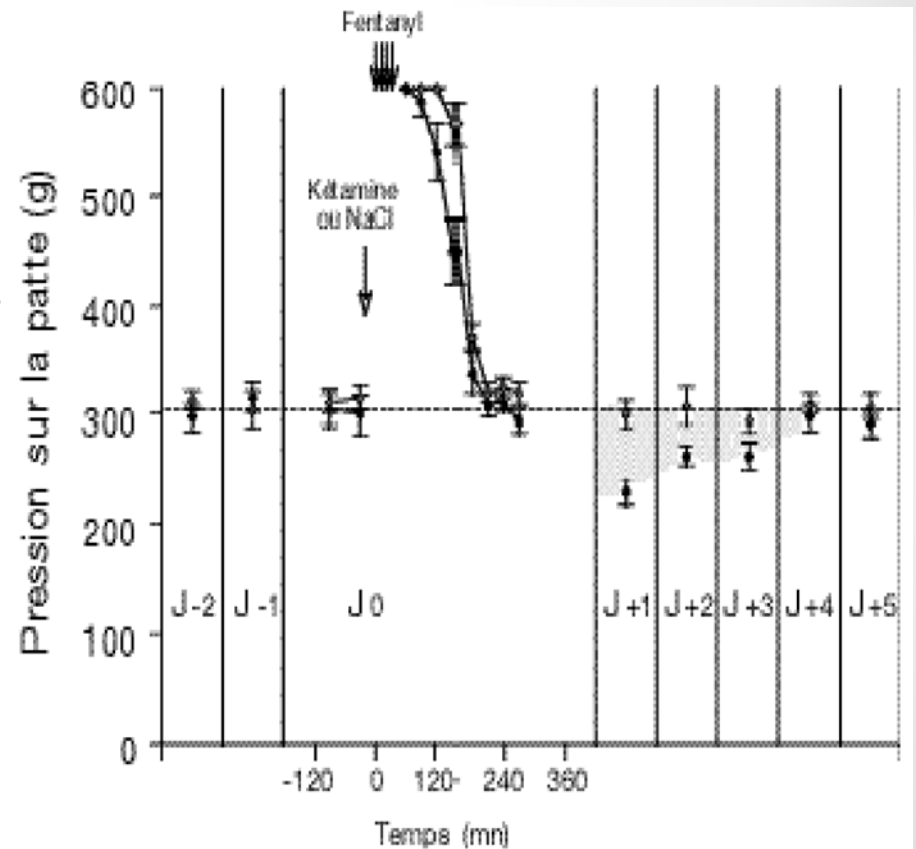
la naloxone révèle l'induction d'une sensibilité accrue **hyperalgie**

Celle-ci est supprimée par un bloc NMDA qui **accroît** l'efficacité de l'analgésie.



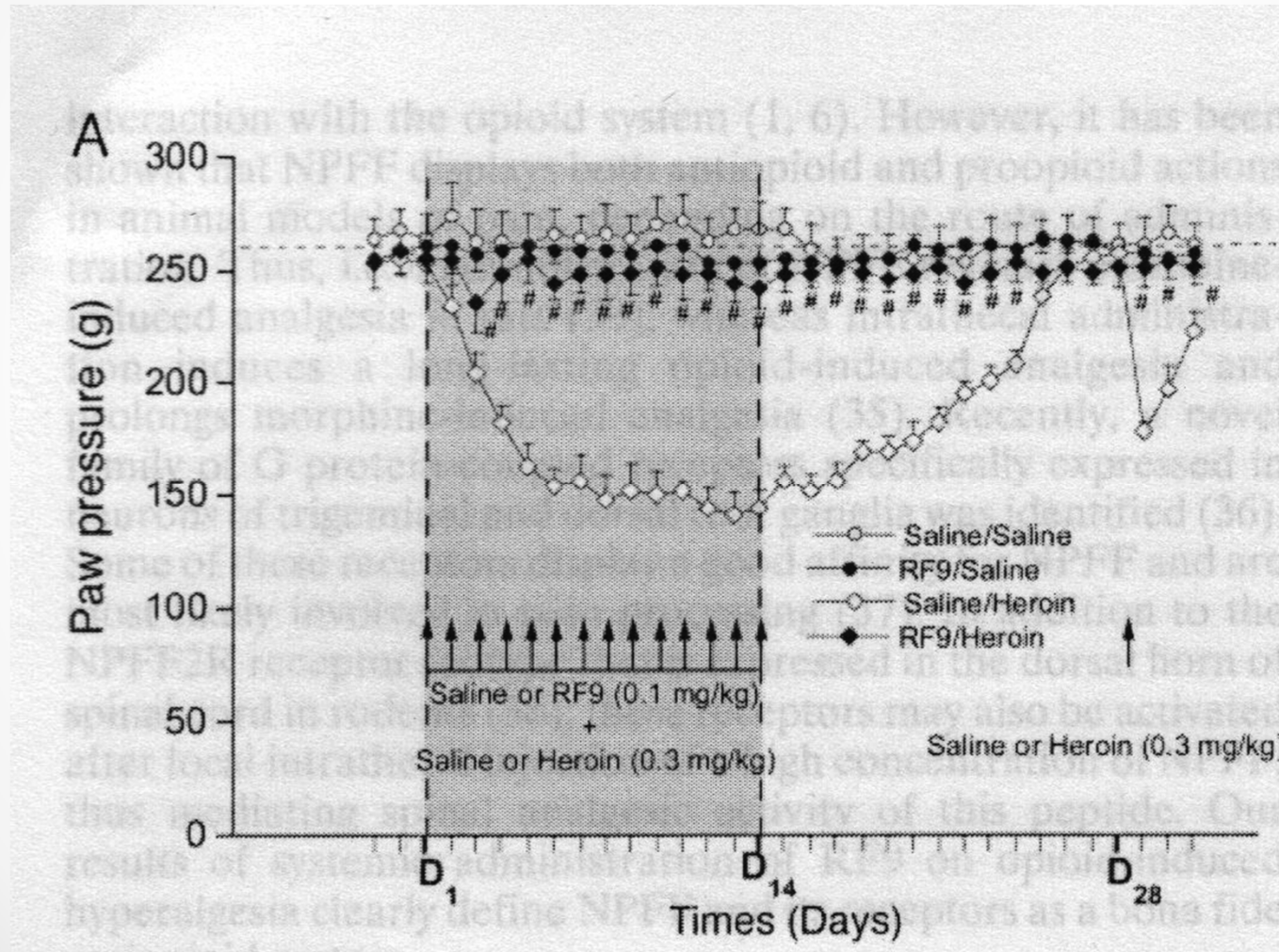
# Hyperalgésie au Fentanyl est bloquée par la Ketamine (jours)

Effet analgésique du fentanyl (4 doses) chez des rats prétraités ou non à la kétamine. L'analgésie dure 240 min. Une hyperalgésie tardive, durant trois ou 4 jours, apparaît post-fentanyl et est supprimée avec un prétraitement à la kétamine.



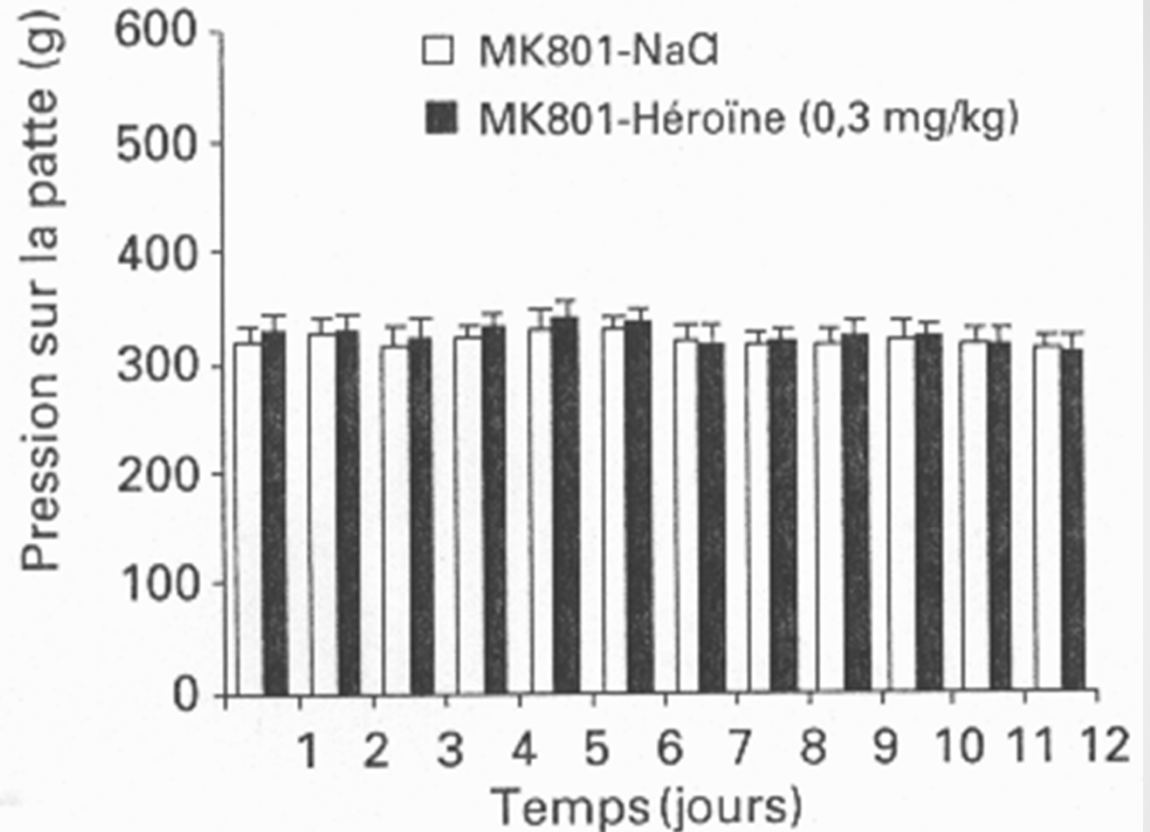
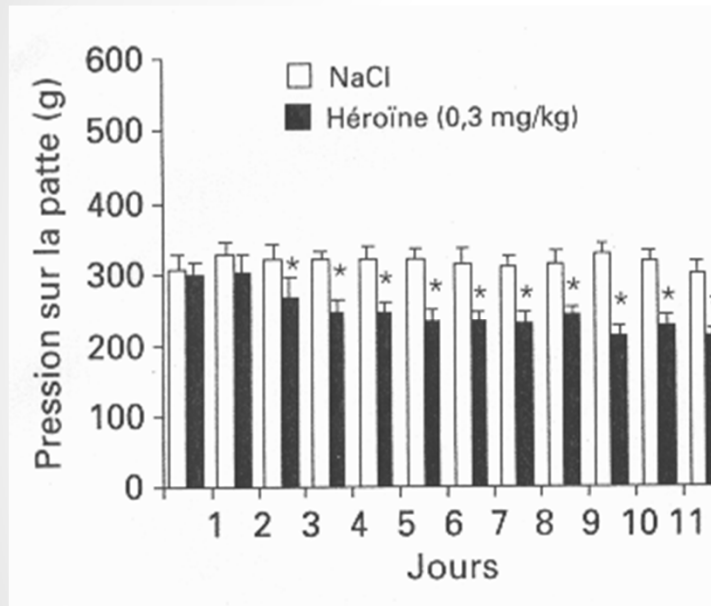


# Hyperalgésie: exposition chronique



- Simonin et al PNAS 2006

# L'HYPERALGIE RÉPOND AU BLOC NMDA



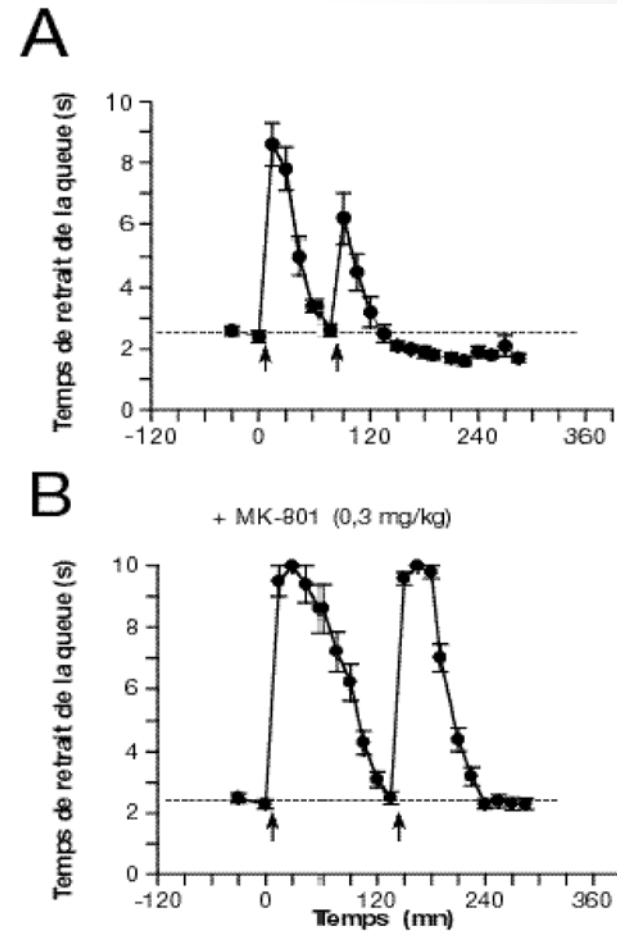
La co-administration d'un antagoniste des récepteurs NMDA prévient le développement de la tolérance (ou de l'hyperalgésie)

# LES ANTAGONISTES NMDA (MK-801) EMPÊCHENT LA TOLÉRANCE

**A** Le temps de retrait témoigne du seuil de douleur. L'héroïne augmente plus le temps de retrait à la première injection qu'à la seconde. On voit une tolérance s'installer et une hyperalgie de rebond.

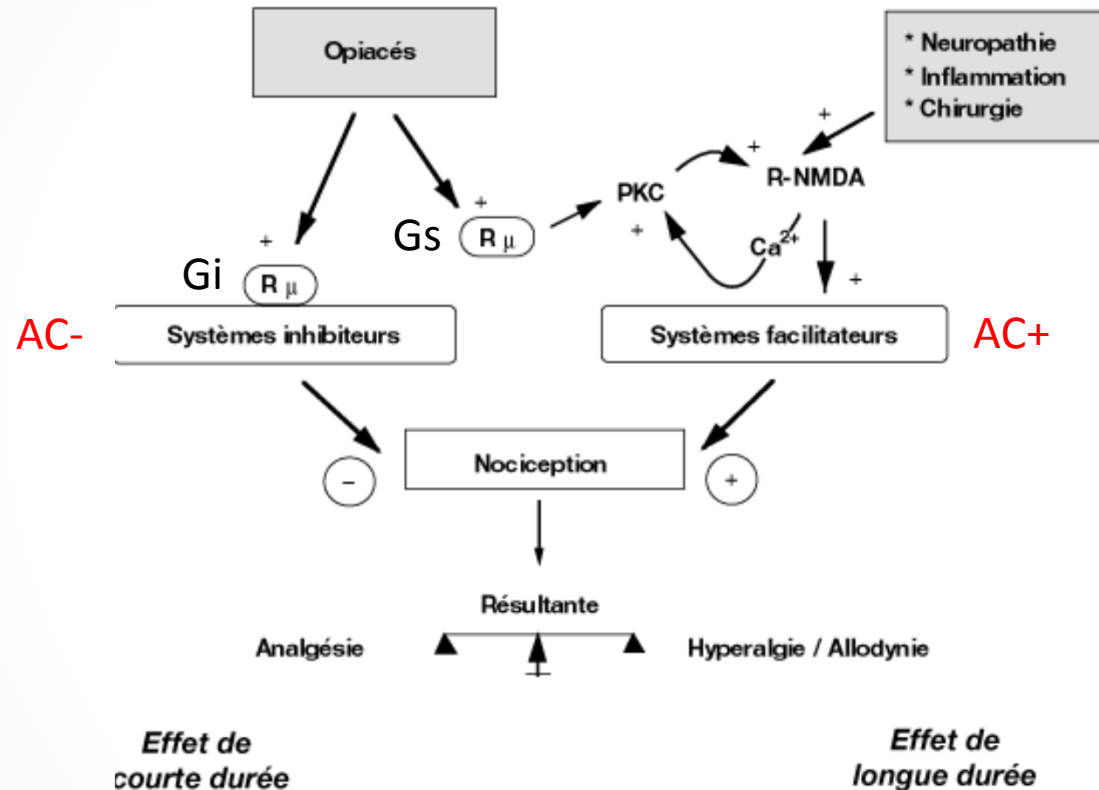
**B** Le prétraitement à un inhibiteur NMDA (MK-801) Restaure l'effet de l'opiacé à la seconde dose et fait disparaître l'hyperalgie.

La tolérance est réversible avec inhibiteur NMDA.



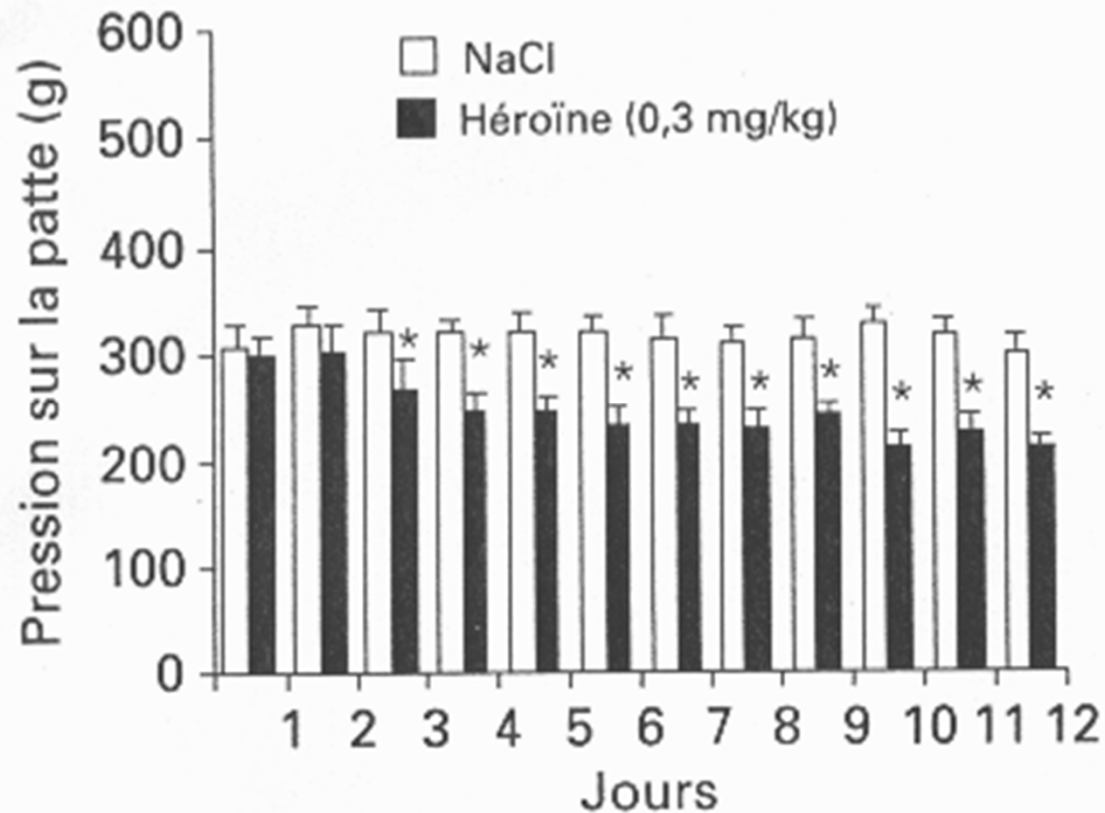
CHEZ L'ANIMAL SAIN (endorph.  
normales), UNE HYPERALGÉSIE  
EST PRODUITE PAR LES OPIACÉS.  
CECI EST UNE RÉPONSE  
NOCICEPTIVE CROISSANTE EN  
DÉFENSE NORMALE CONTRE UN  
EXCÈS D'OPIACÉS (ENDO + EXO).

# $\mu$ Couplé avec Gi et Gs



Tolérance aux effets analgésiques des substances opiacées : données fondamentales et perspectives thérapeutiques  
G. Simonnet, J.P. Laulin. Évaluation et traitement de la douleur 2001, p77-98; Elsevier

# HYPERALGIE CHEZ LE RAT SOUMIS A UNE ADMINISTRATION RÉPÉTÉE



MESURÉ APRÈS LA FIN DE L'EFFET ANALGÉSIQUE DE L'HÉROÏNE (pas naloxone)



# Effet des opiacés: Gi

- Inhibition de la douleur: R couplés avec Gi
  - Nombreux,
  - moins sensible aux opiacés ( $\mu\text{M}$ ),
  - moins sensible à la naloxone ( $\mu\text{M}$ )
  - effet court (4h)
- Effet dominant : analgésiques

# Effet des opiacés: Gs

- Activation R couplés avec Gs
  - R peu nombreux,
  - très sensible aux opiacés (nM),
  - très sensible à naloxone (nM),
  - Effet prolongé (>4h)
- Effet dominant : pro-algésiques



# Effet paradoxal des opiacés: Gs et Gi

- Activation effet RGs utilisé pour se protéger contre excès d'opiacés (avec internalisation ou désensibilisation de RGi)
- Effet global de l'opiacé = somme effets RGs + RGi
- Si  $G_s < G_i$  effet net antinociceptif (analgésie)
- Si  $G_s = G_i$  effet neutre
- Si  $G_s > G_i$  effet net pronociceptif (douleur)

# De la tolérance à l'hyperalgie

- L'activation des systèmes anti et pro-nociceptifs est simultanée chez animaux NORMAUX (excès  $\mu$ ).
- L'activation des systèmes pro-nociceptifs précède et dure plus longtemps que celle du système antinociceptif et ceci mène à hyperalgésie transitoire initiale et post dose.
- L'activation des systèmes pronociceptifs est bloquée par les anti-NMDA.
- L'activation s'accroît avec la durée de la surexposition et rentre dans l'ordre lentement
- Ceci implique autant l'internalisation des récepteurs Gi sur-stimulés que l'activation des Gs



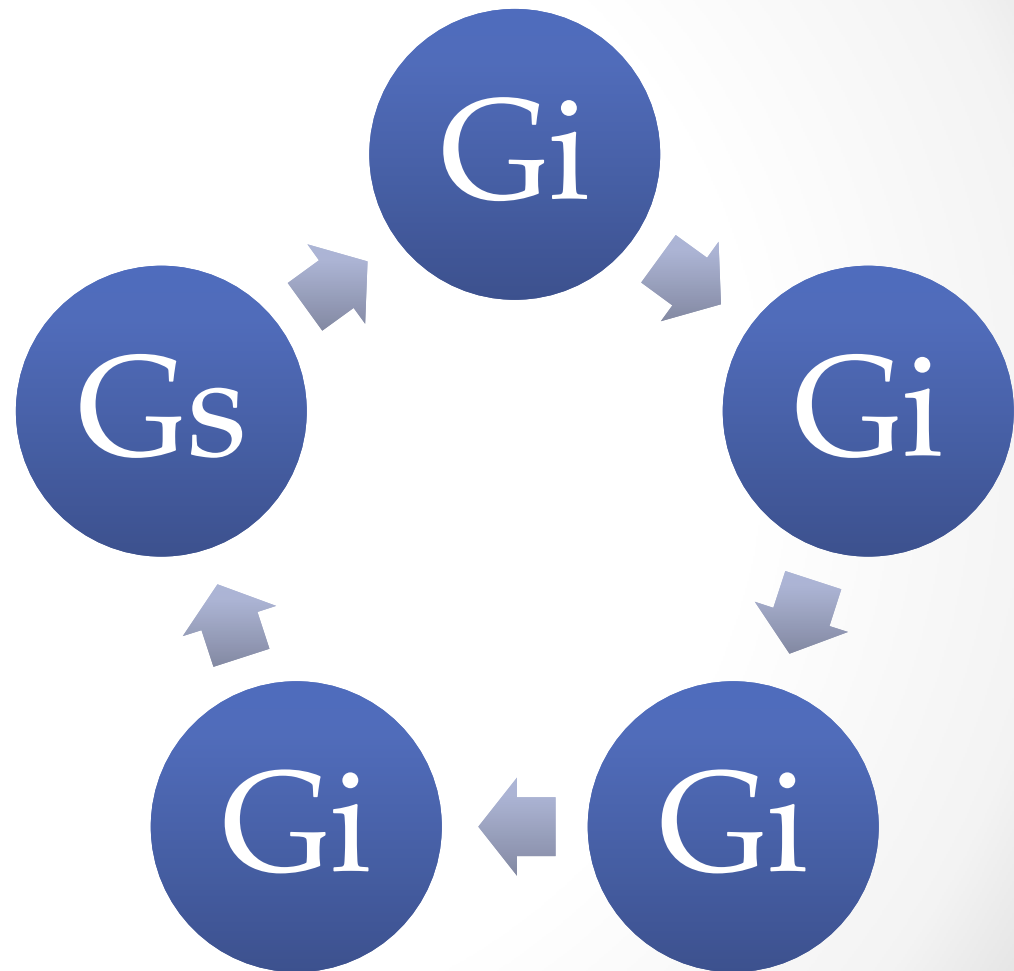
# Rapport des $\mu$ couplés avec $G_i$ et $G_s$

R- $G_s$  **augmente** le c' AMP  
Avec un effet pro-nociceptif  
Effet plus long (5-6h)  
Plus sensible au Narcan que  $G_i$

R- $G_i$  **diminue** le c' AMP:  
a un effet analgésique  
Effet court (4 h)  
Moins sensible au Narcan que  $G_s$

4-10  $G_i$  pour 1  $G_s$

Perte de  $G_i$  = tolérance ad hyperalgie



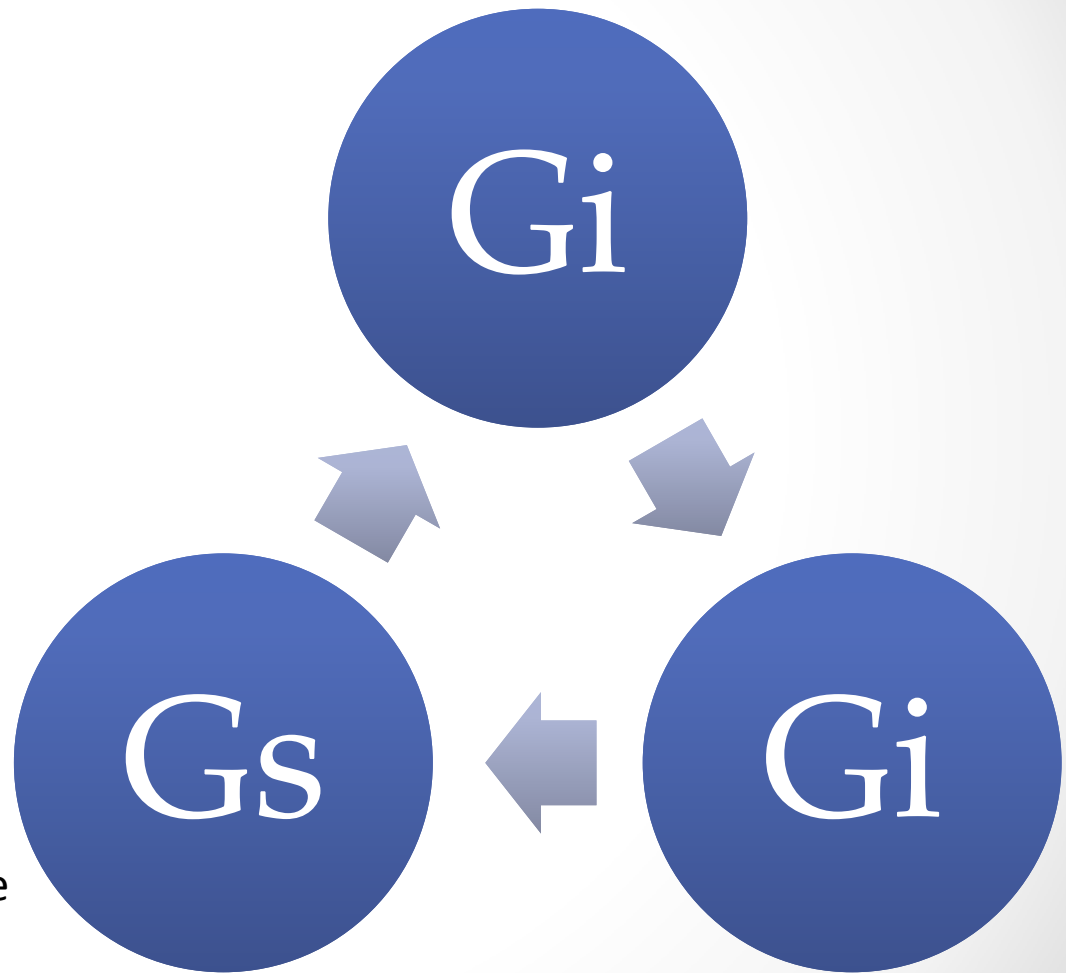
# Rapport des $\mu$ couplés avec Gi et Gs

R-Gs **augmente** le c' AMP  
Avec un effet pro-nociceptif  
Effet plus long (5-6h)  
Plus sensible au Narcan que Gi

R-Gi **diminue** le c' AMP:  
a un effet analgésique  
Effet court (4 h)  
Moins sensible au Narcan que Gs

4-10 Gi pour 1 Gs

Perte de Gi = tolérance ad hyperalgie



# Rapport des $\mu$ couplés avec $G_i$ ou $G_s$

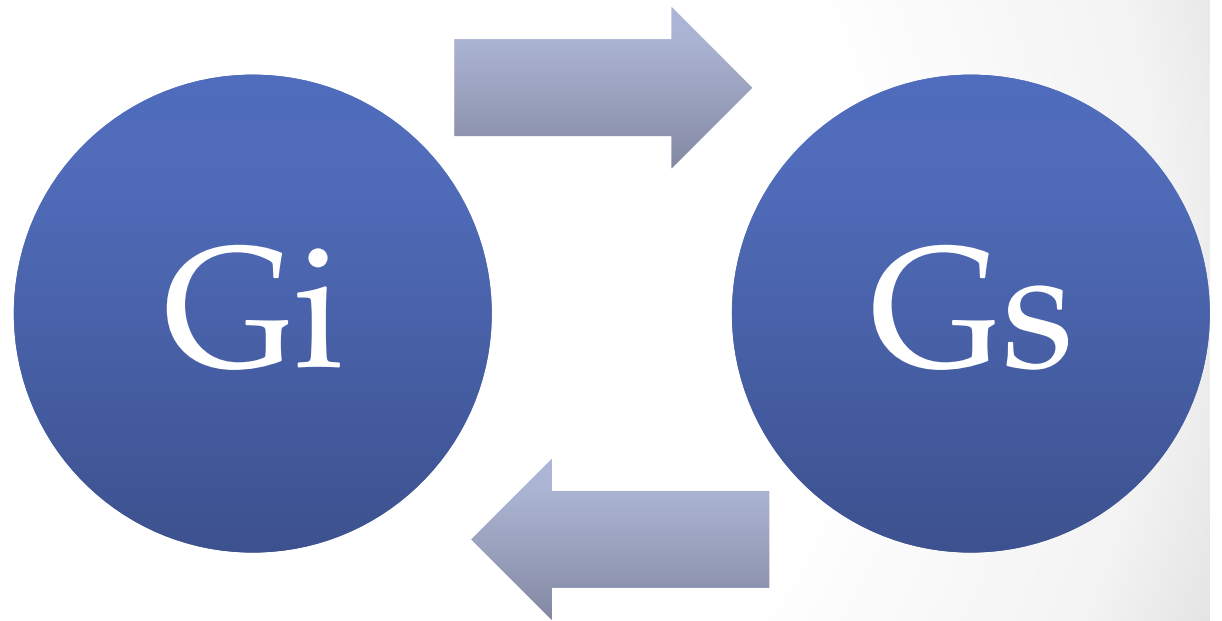
Désactivation des  $R_{G_i}$

Internalisation des  $R_{G_i}$

Croissance relative des  $R_{G_s}$

Tolérance si  $R_{G_i} = R_{G_s}$

Hyperalgie si  $R_{G_s}$  dominant

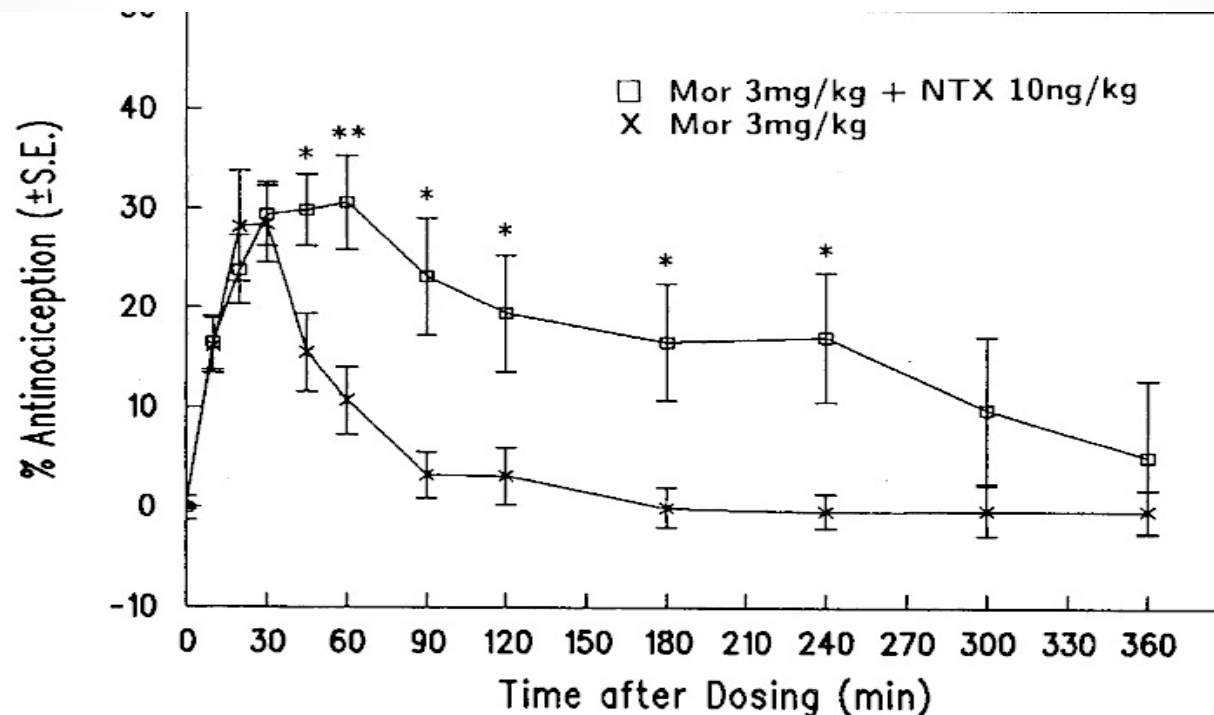


# Amplifier l'effet des opiacés

- L'activation des systèmes pro-nociceptifs peut être prévenue par les antagonistes des récepteurs NMDA (kétamine, méthadone).
- L'activation des systèmes pro-nociceptifs peut être prévenue par les antagonistes des récepteurs  $\mu$  (naloxone) à dose infinitésimale (effet anti-Gs spécifique).
- Ces traitement amplifient-ils l'analgésie chez des animaux normaux?



# Naloxone accroît l'effet analgésique !

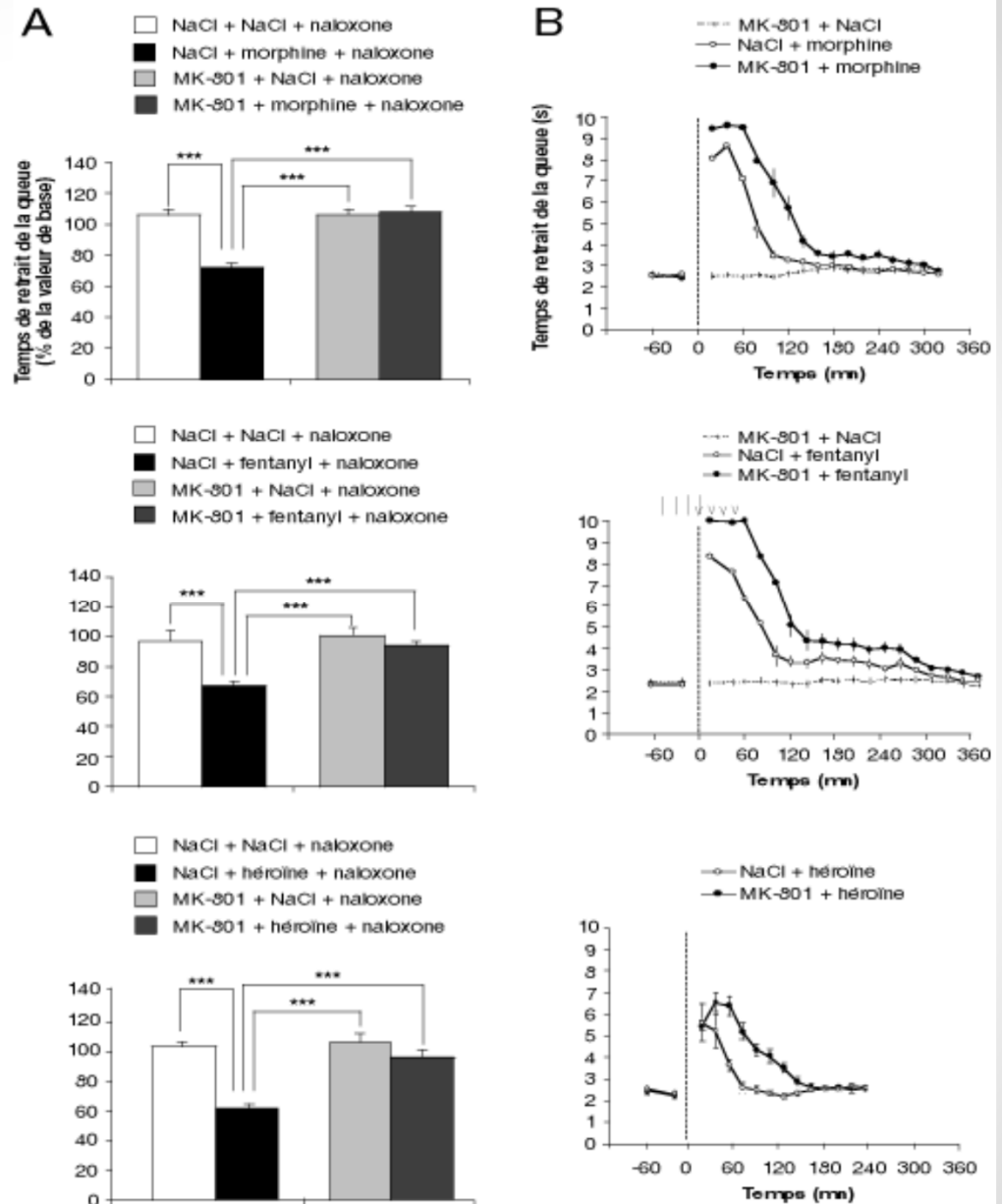


- Shen KF, Crain SM. Ultra-low doses of naltrexone or etorphine increases morphine's antinociceptive potency and attenuate tolerance/dependence in mice. Brain Res 1997, 757:176-190

Chez les animaux prétraités chroniquement à la morphine, au fentanyl ou à l'héroïne

la naloxone révèle l'induction d'une sensibilité accrue **hyperalgie**

Celle-ci est supprimée par un bloc NMDA qui **accroît** l'efficacité de l'analgésie.

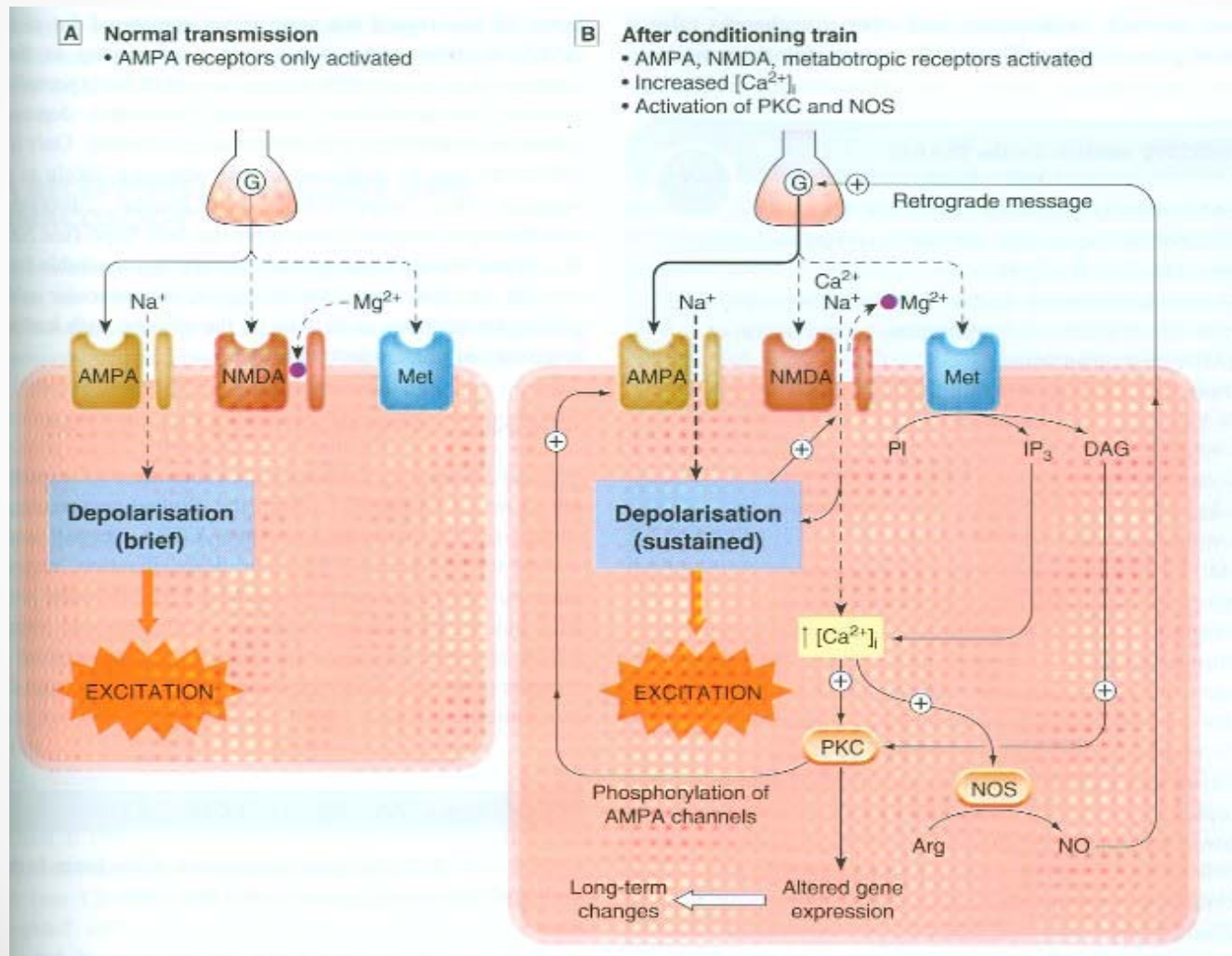




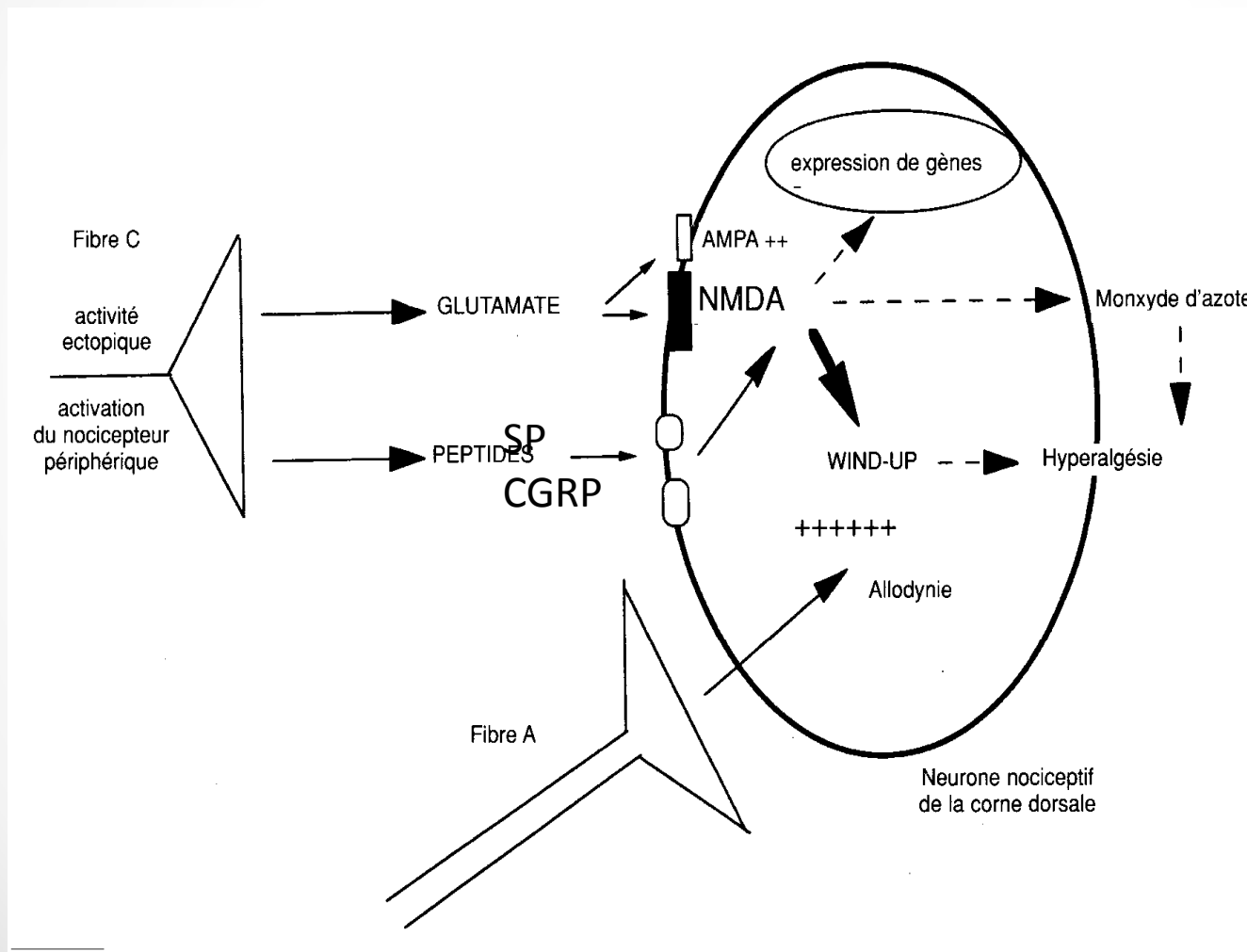
# HYPERALGÉSIE

- UNE DOULEUR CHRONIQUE IMPORTANTE ET SOUTENUE PEUT AUSSI CRÉER HYPERALGIE
- SUREXCITATION ET IMPLICATION NMDA AVEC AUTO-AMPLIFICATION

# Hyperalgésie et NMDA



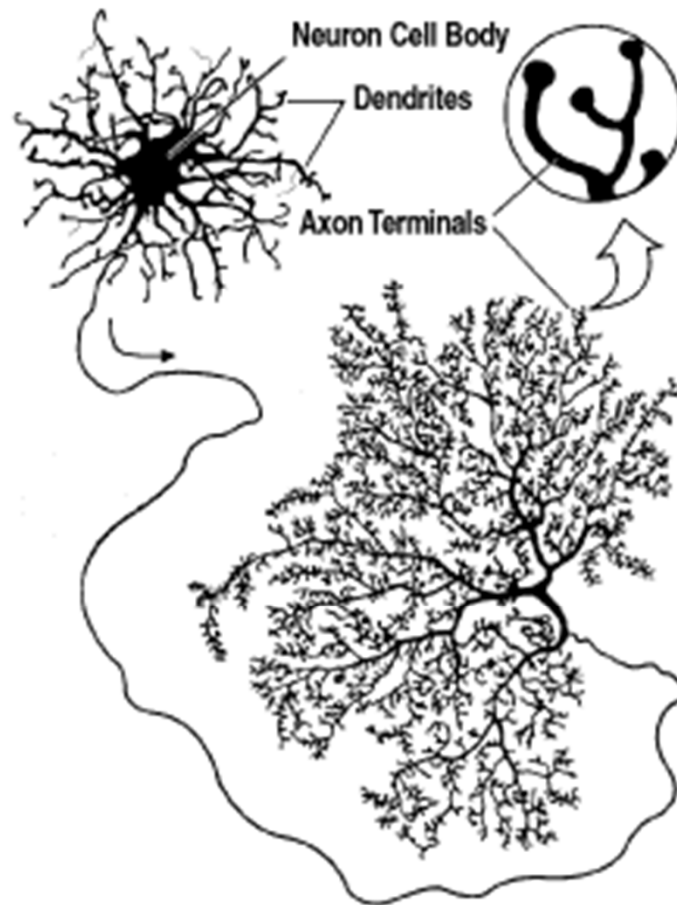
# Hyperalgésie secondaire et allodynie : niveau spinal



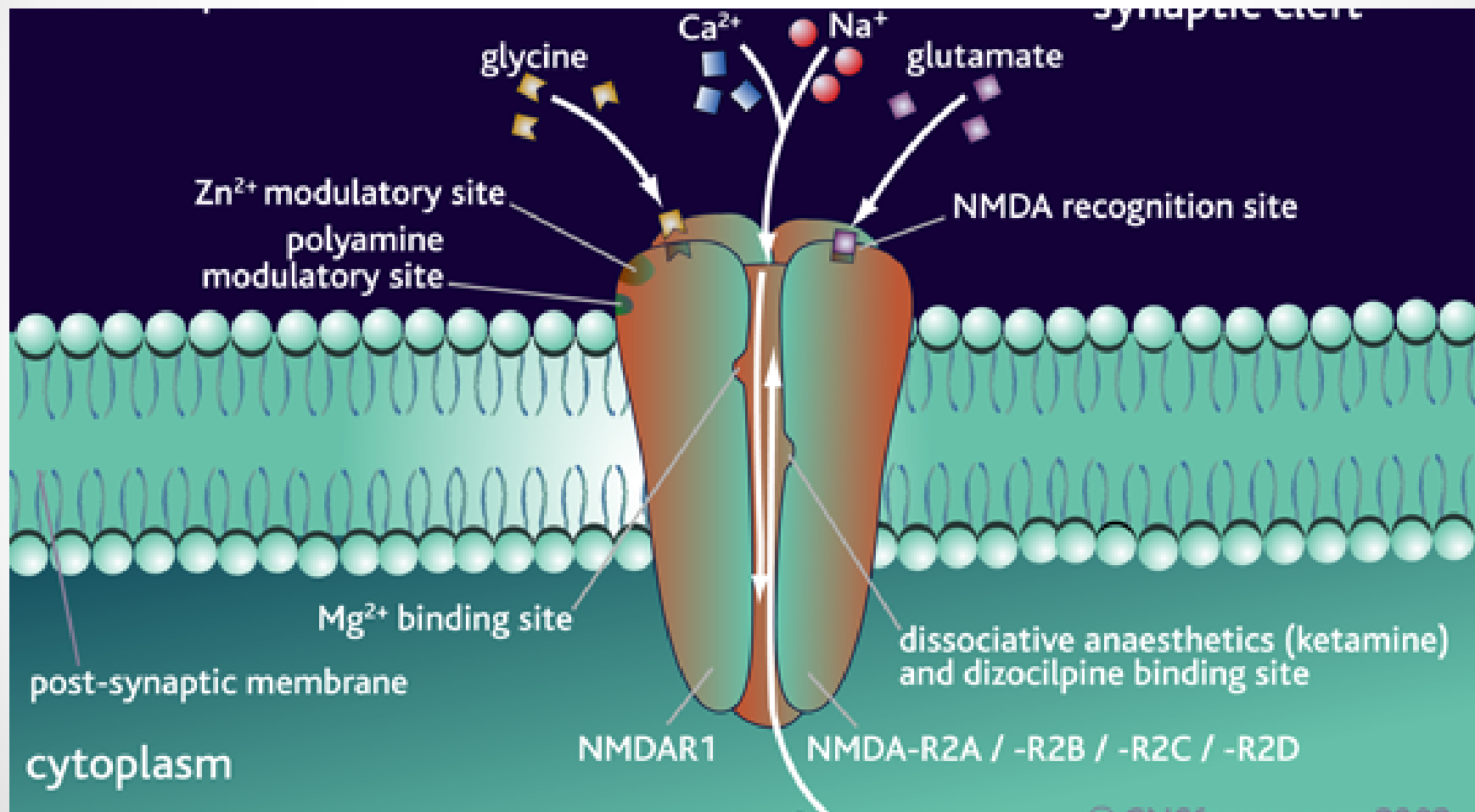
# WIND-UP et sprouting

- Stimulations douloureuses répétées
- NMDA stimulé chroniquement
- Sur-excitabilité: Allodynie (wind-up)
- Croissance du neurone au dessus et au dessous du niveau initial (sprouting) qui couvre un plus grand dermatome (allodynie plus large)

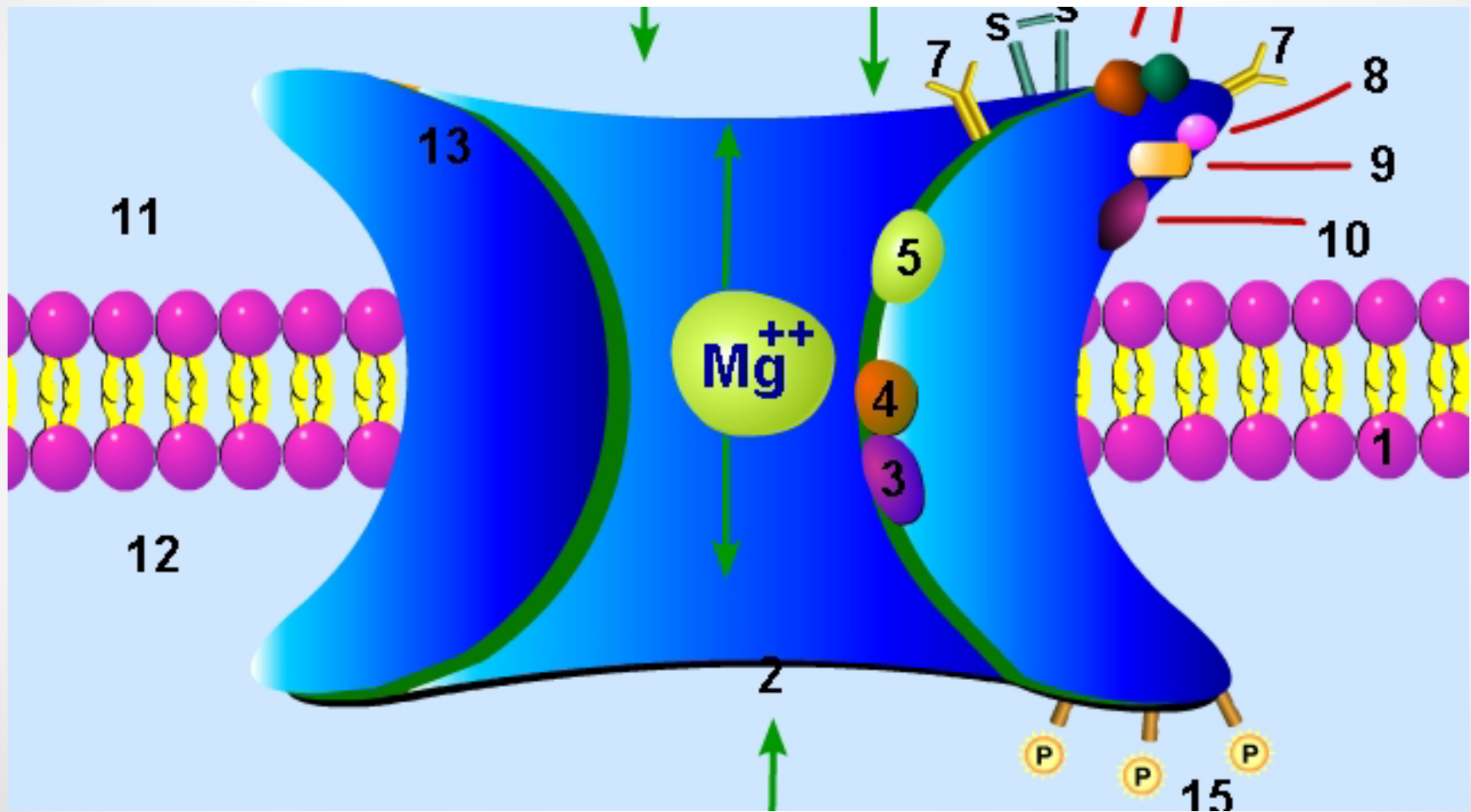
# Sprouting



# Inhibition par kétamine

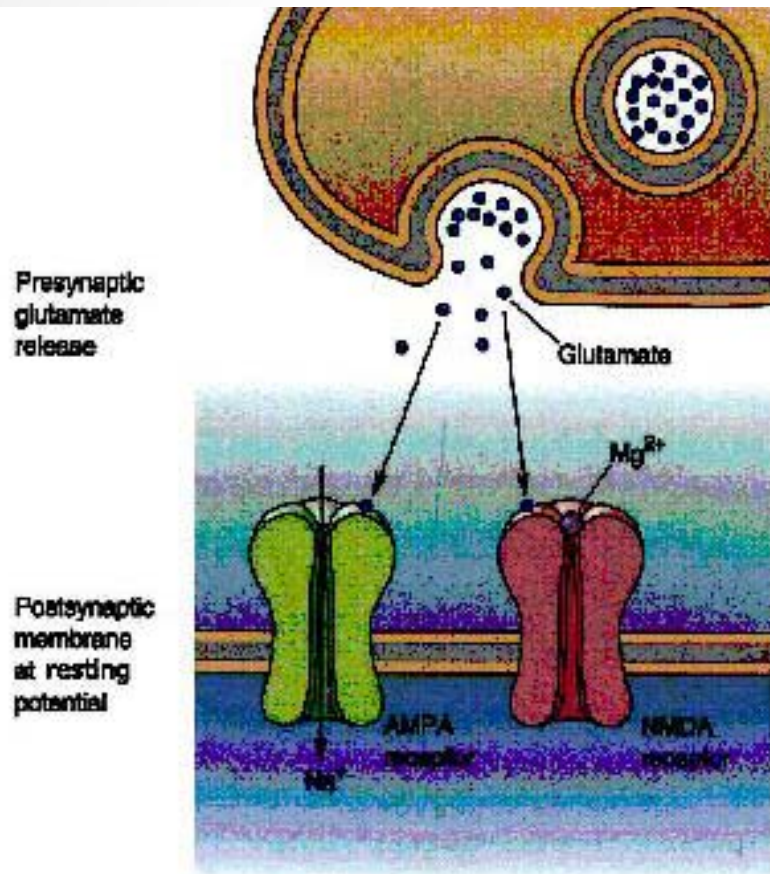


# Le récepteur NMDA

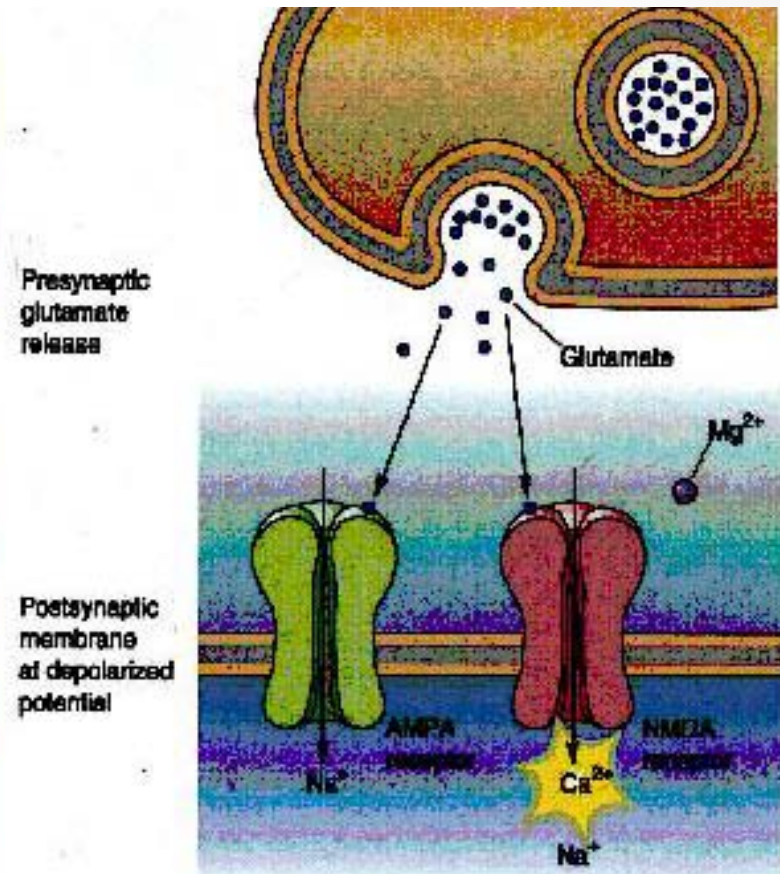




# Effet du glutamate NMDA



**A**



**B**



# Le rat normal = homme?

- Effet anti-nociceptif du naloxone: OBSERVÉ CHEZ LE RAT NORMAL avec endorphines hautes
- Naloxone bloque effet pro-nociceptif de l'opiacé
- Opiacés à très faibles doses sont pro-nociceptifs
- Réponse immédiate à excès endo+exorphines est pro-nociceptive
- TOLÉRANCE renversée par inhibition NMDAR
- Et chez l'homme c/s **déficit d'endorphine?**

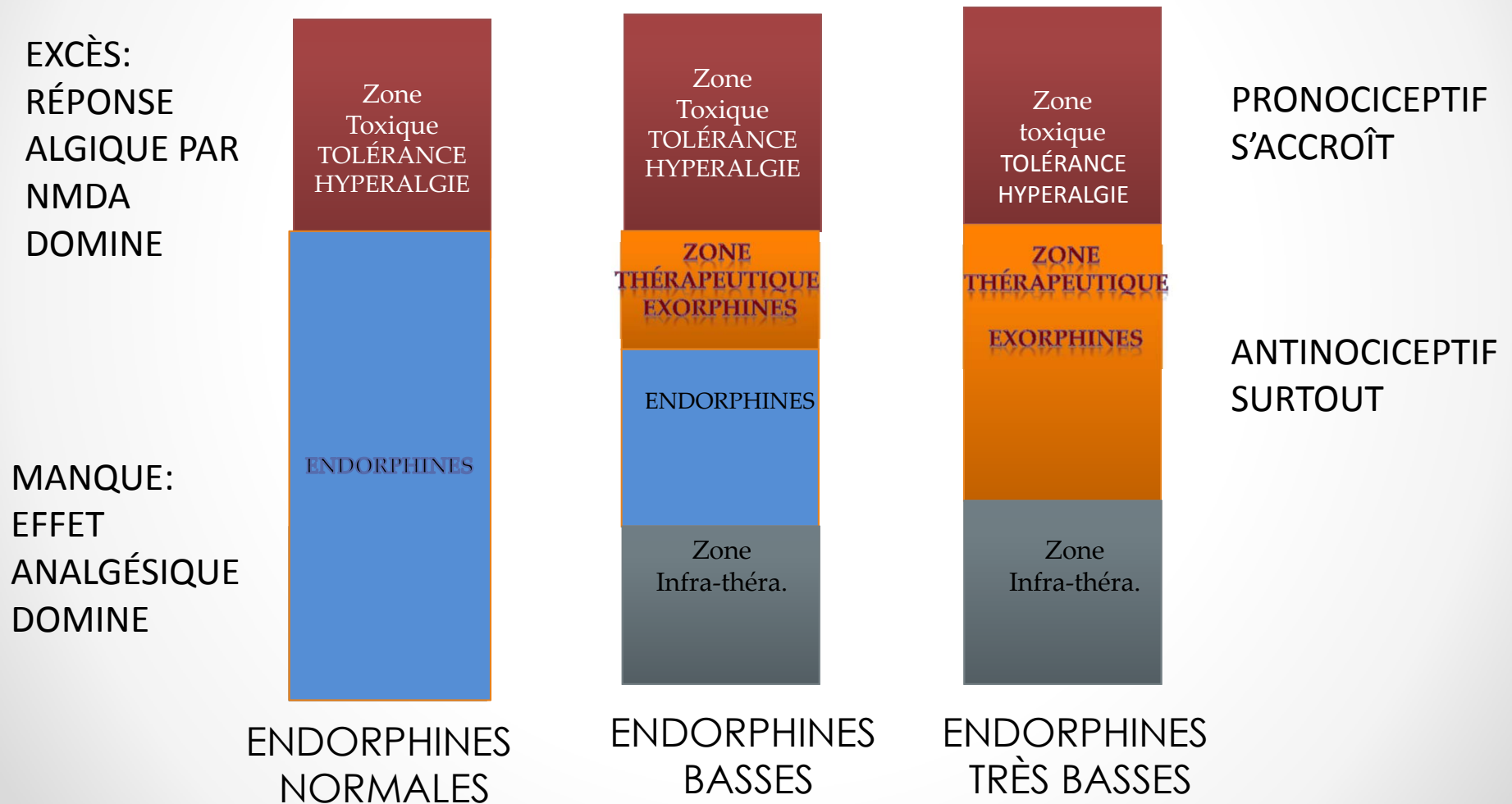
# Et chez l'Homme?

- Statut endorphinique préalable est plus variable
- Autres médications en cours
- Évidences plus dispersées ou conflictuelles
- Mesure: différences et effet en soi (endorphines)

# Effet pronociceptif des O aussi?

- Tolérance et hyperalgie devrait être observée régulièrement chez sujets **sains** (endorphines normales) avec exposition aux opiacés en excès
- Tolérance et hyperalgie devrait être plus variable chez les **malades** (endorphines variables) et reliés à doses plus élevées d'opiacés
- Tolérance et hyperalgésie devraient être plus rare chez sujets **très malades** (endorphines très basses)

# TOXICITÉ DES OPIACÉS ET ENDORPHINES



# Vérifier ces hypothèses

- Sujets sains avec infusion d'opiacés développent une tolérance ou seuil bas puis allodynie, hyperalgésie
- Les consommateurs et les sujets sains ont de l'hyperalgésie
- vs
- Les malades : observations de tolérance variables (douleur, endorphines, doses)!
- Vs
- En fin de vie: rares sauf si excès important et très prolongé d'opiacés

# Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review

- Revue de 504 articles dont 48 sont de qualité méthodologique suffisante.
- Classifient les études en ordre de qualité méthodologique:
- A, B, C vs D, E
- Examinent hypothèses pré-déterminées

Fishbain DAS et al. Pain Medicine 2009, 10: 829-839

# Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review

- Conclusion:

- TOUJOURS HYPERALGIE chez sujets **sains** (*groupe plus homogène en endorphines*) avec infusion d'opiacés?: OUI à 100%
- PLUS RAREMENT HYPERALGIE chez les **malades** (*groupe plus hétérogène endo + exorphines*)

Fishbain DAS et al. Pain Medicine 2009, 10: 829-839

# SUJETS SAINS ET PEU OPIACÉS

- H1: L'INFUSION D'OPIACÉS À DES SUJETS SAINS (*endorphines normales*) cause une tolérance ou abaisse le seuil de la douleur ?
  - Luginbhül, Anest Analg 2003
  - Holtman, J Pain 2007
  - Vinik, Anest Analg 1998
  - Gustorff, Anest Analg 2002
  - Lipman, Pain 1989



# H1 Intusion MODERÉE d'opiacés a des sujets sains (*endorphines normales*) augmente tolérance?

- oui
- 5 études, avec doses modérées d'opiacés
- Pas assez de données
  - Soit seuil de douleur
  - Soit tolérance
  - MESURES RÉPÉTITIVES
- EVIDENCES QUALITÉ C: effet modeste

# SUJETS SAINS ET BEAUCOUP D'OPIACÉS

- H2 L'INFUSION D'OPIACÉS À DES SUJETS SAINS (*endorphines normales*) CAUSE UNE HYPERALGIE ET ALLODYNIE ?
  - Peterson, anesthesiology 2001
  - Kopper, Anesthesiology 2003
  - Angst, Pain 2003
  - Kopper, Pain 2003
  - Hood, Anest Analg 2003

# H2-Infusion MARQUÉE d'opiacés à des volontaires sains crée hyperalgie?

- oui
- 5 études, avec **beaucoup** d'opiacés
- Évidence forte: 100%
  - Apparition hyperalgésie
  - Apparition de tolérance
  - Baisse marquée du seuil de la douleur
- **EVIDENCES QUALITÉ A: effet marqué**

# Hypothèse périop

- Malade exposés per-op aux opiacés à doses élevées demandent-ils plus d'opiacés post-op?
- *Situation endorphine variable, mais souvent proche de N*

# H3 Plus d'opiacés per-op accroît le besoins d'opiacés post-op (*endorphines sub-normales*)

- oui
- 4 études
- Évidence forte: 75%
- **EVIDENCES QUALITÉ C**
- *Situation endorphine variable, mais souvent proche de N*

# H4 -Rotation d'opiacés améliore l'allodynie?

- **Très souvent améliore, cliniquement acquis!**
- **21** études mais qualité variable
- Exposition doses élevées d'opiacés
- Allodynie s'améliore ou disparaît post rotation
- **EVIDENCE** de qualité B
  
- *Somme endorphine + exorphine basse pour nouvelle population de neurones, Gs non stimulées*

# Les hypothèses: consommateurs

- Consommateurs maintenus sous opiacés développent tolérance ou seuil bas?
- Consommateurs guéris retrouvent seuil normal de douleur?
- Ex-consommateur développe hyperalgie plus facilement?



# H5 Addicts sous opiacés présentent une tolérance?

- **Oui** 9 études qualité B
- **ÉVIDENCE** de qualité B
- *Situation endorphine variable*
- *Situation métabolique variable*



# Naloxone dévoile hyperalgésie?

- Oui
- Chez les sujets consommateurs
- Naloxone: **syndrome de retrait**
- Douleur immédiate, polymorphe
- Indique une hyperalgésie sous jacente

# gain d'efficacité quand ils sont détox

- Peut-être
- 2 études qualité le suggèrent
- **PAS ASSEZ D'ÉTUDES E**
- *Situation endorphine variable*
- *Situation métabolique variable*

# Naloxone basse-dose accroît analgésie?

- Non
- Étude chez des sujets très malades
- *Situation endorphine variable, mais souvent basse: exo+endo = pas excessif*

# Effet analgésique du naloxone?

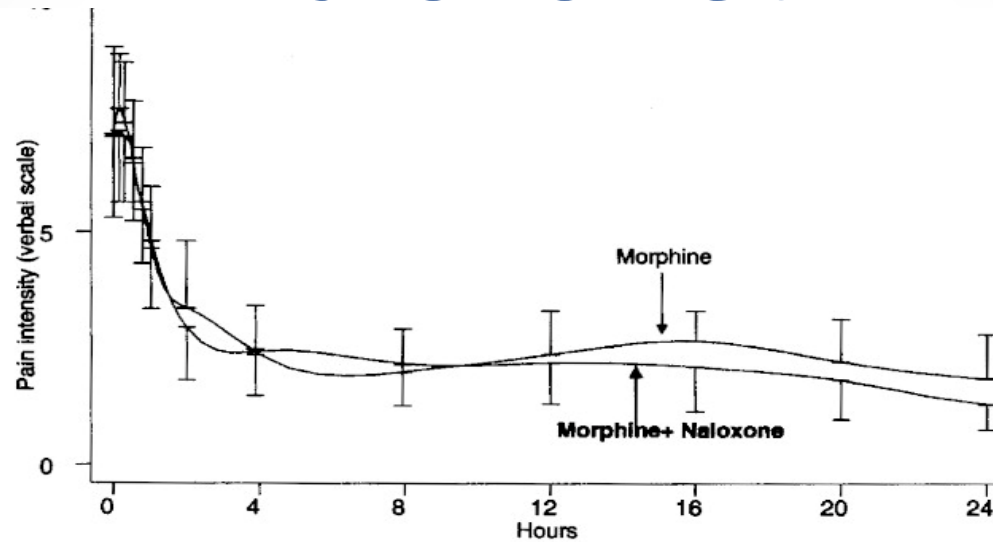


Fig. 1. Pain intensity through the 24 h of observation in the morphine and morphine + naloxone groups using the verbal numeric rating scale of pain intensity. 0, No pain; 10, worst pain imaginable. Morphine and morphine + naloxone groups exhibited similar levels of pain throughout the duration of the study.

Pas chez des patients hyperalgiques

Cep

morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of side effects . Pain 2004, 107:41-6

# Les hypothèses: douleur chronique

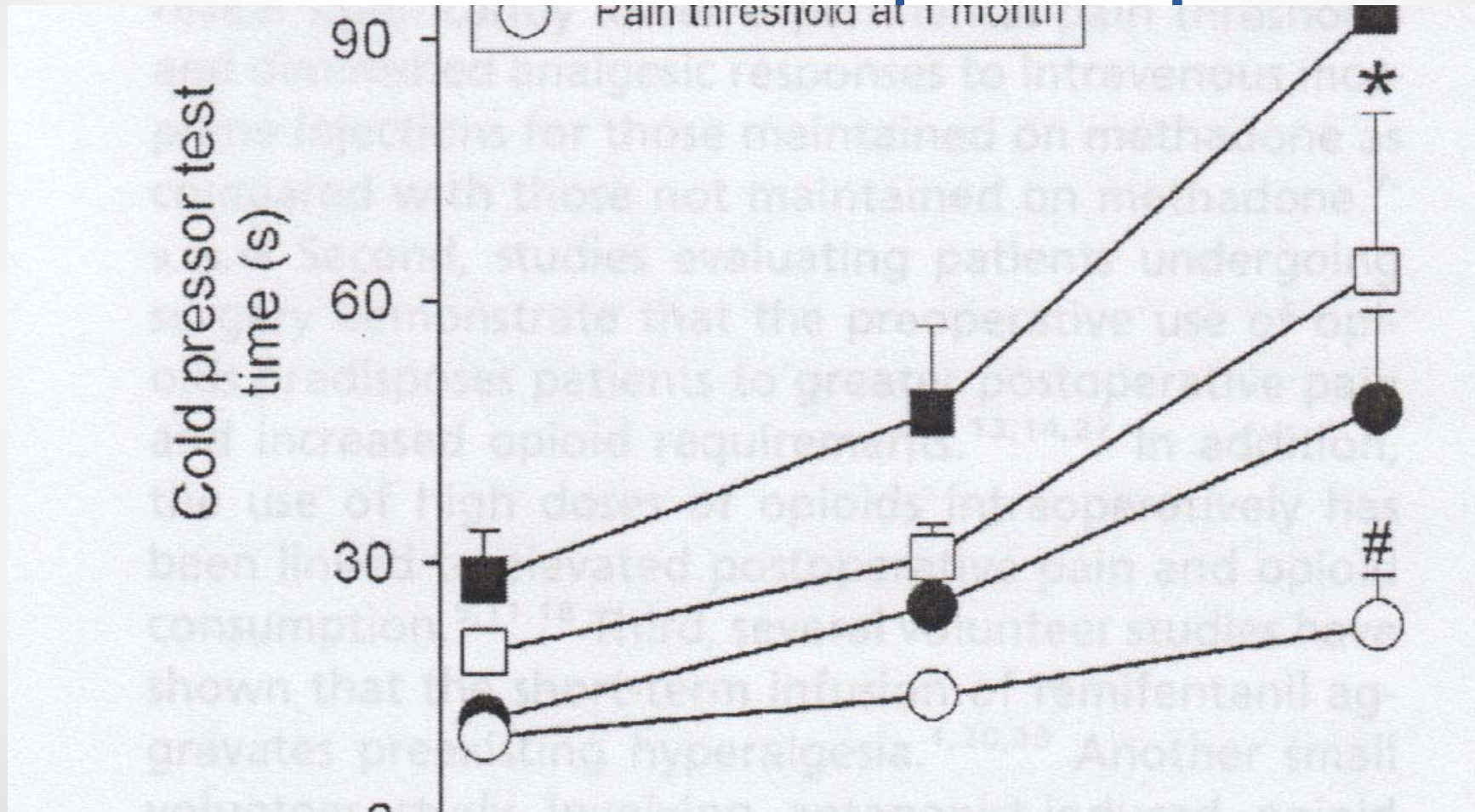
- Sujets avec douleur chronique traités aux opiacés développent tolérance ou seuil bas?
- Sujets avec opiacés ont plus de tolérance que sans opiacés ?

# H7 Pts avec dlr chronique développent tolérance aux opiacés?

- Plus rarement
- 1 seule étude
- Pas assez de données
- **EVIDENCES INSUFFISANTES E**
  
- *Situation endorphine variable et souvent basse*
- *Situation remplacement exorphine variable*
- *(sur-traitement, traitement, sous-traitement)*



# Pts avec douleur chronique après un mois de morphine po



# H8 Pts avec dlr chronique traitée aux opiacés développent plus tolérance que non-traités?

- **non**
- 1 seule étude
- *Situation endorphine variable*
- *Situation remplacement exorphine variable*
- *(sur-traitement, traitement, sous-traitement)*



# Hypothèses: malades

- Arrêt, baisse ou rotation d'opiacés améliore seuil de douleur ou tolérance?

# H9 Rotation d'opiacés améliore l'allodynie?

- Très souvent
- 21 études
- allodynie s'améliore ou disparaît
- Effet spécifique de **méthadone et ketamine**
- **EVIDENCES QUALITÉ C**

# MALADES EN SOINS PALL.

- Les grands malades (soins palliatifs) aux **endorphines très basses** développent rarement tolérance marquée ou hyperalgie
- **Autres facteurs protecteurs** ex: manque arginine, moins de NO...
- Hyperalgie occasionnelle répond bien aux anti-NMDA mais douleur neuropathique aussi: mélange de genres!

# Facteurs confondants-1

- Temps d'exposition aux op (phénomène progressif)
- Niveau d'exposition (charges différentes)
- Accumulation de métabolites toxiques (M-3-G)
- Personnalité des personnes consommatrices
- Voie (TD, SC, IT, IL....) à de l'importance?
- Hyperalgie pré-existante (dlr chronique)
- Variation spontanée des niveaux de douleurs
- *Taux d'endorphines endogènes....*

# Facteurs confondants-2

- Mesure chez homme et chez animal différent
- Mesure répétée de sensibilité à douleur augmente le taux de sécrétion d'endorphines endogène
- Présence d'autres Rx: protoxide...
- *Taux d'endorphines endogènes....*

# Résumé-1

- Une hyperalgie progressive observée chez **animaux** sains (endorphines normales) exposés aux opiacés. Ce phénomène s'accroît avec le temps.
- Hyperalgie progressive observée chez **sujets** sains (endorphines normales) exposés aux opiacés.
- Phénomène impliquant le NMDA

# Résumé-2

- Hyperalgie progressive parfois observée chez malades (endorphines plus basses et plus variables) **exposés aux opiacés en excès**.
- Hyperalgie progressive parfois observée en péri-chirurgical (endorphines plus basses et variables) **exposés aux opiacés en excès**.
- Phénomène impliquant le NMDA

# Résumé-3

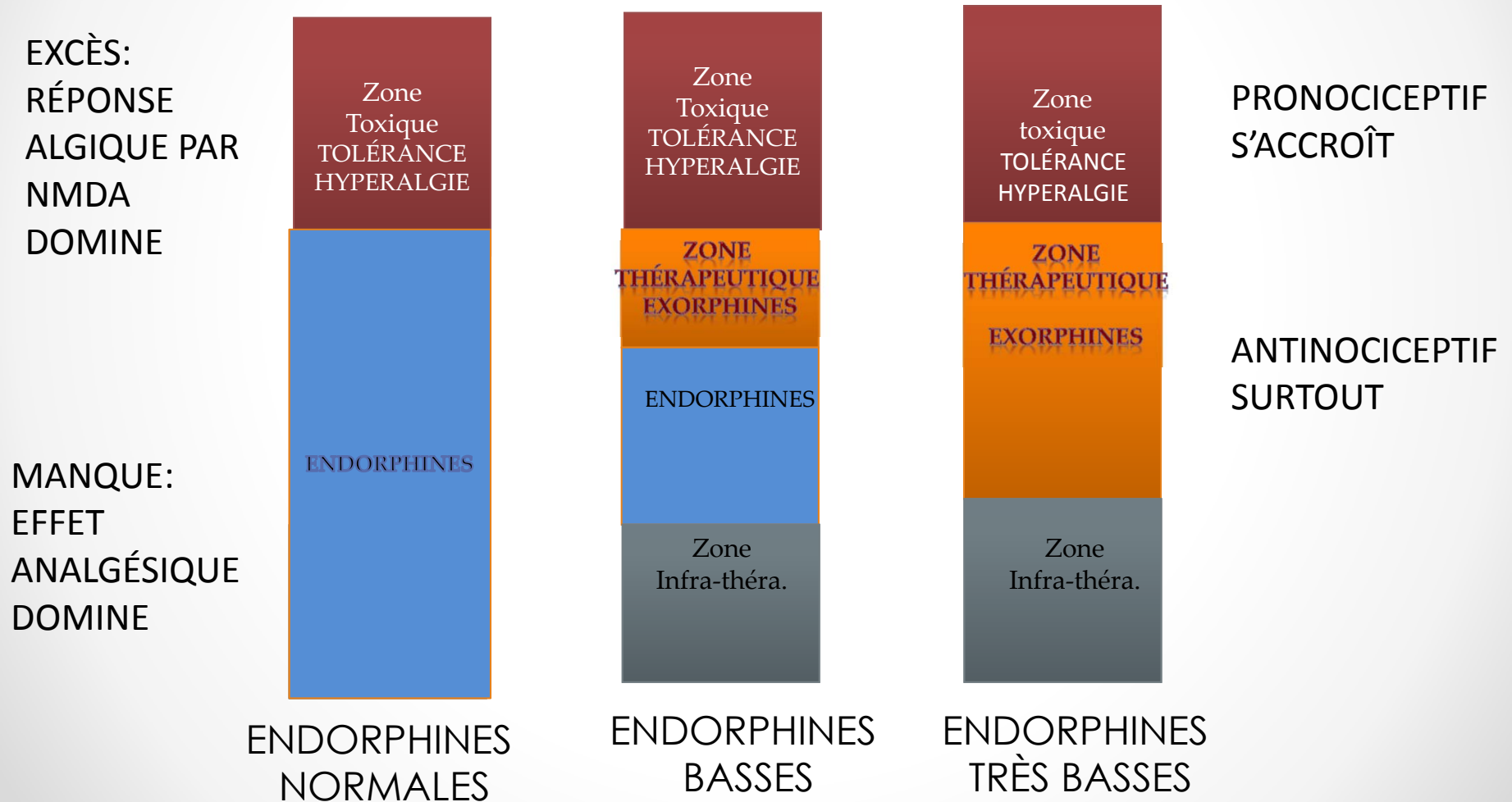
- Hyperalgie progressive beaucoup plus rarement observée chez grands malades en fin de vie (endorphines très basses) exposés aux opiacés: **PAS D'EXCÈS.**



# Résumé-4

- Hyperalgie découle d'un apport excessif d'opiacés (somme endo+exorphines) occulte ou évident
- Hyperalgie peut être traitée par rotation d'opiacés
- Hyperalgie peut être prévenue et traitée (methadone, ketamine)

# TOXICITÉ DES OPIACÉS ET ENDORPHINES



# Grands messages

- Effet des opiacés chez normaux  $\neq$  chez malades (effet respiratoire par ex.)
- Tout surdosage crée une « tolérance »
- Tolérance et hyperalgie = un continuum
- Hyperalgie: réponse **normale** à excès **chronique** exo + endorphines
- Rôle central du NMDA dans le phénomène

# Grands messages (suite)

- Éviter de donner plus d'analgésie que requis
- Utiliser une co-analgésie optimale
- Observer si baisse d'efficacité des entredoses
- Recherche de signes nouveaux: réponse neuropathique
- Si tolérance ou hyperalgie : rotation ou introduction d'anti-NMDA tôt (méthadone ou kétamine):

# iv, sc, td... et sensibilisation

- Éviter les variations sanguines importante
- Privilégier un mode d'administration qui limite la surexposition transitoire.
  - IV < SC < PO
  - PO ou SC vs PERFUSION OU TIMBRE
- Donner opiacés q 4 heures, pas 5, 6
  - Effet proalgique dure plus que antalgique
  - REBOND post dose

# Actions à considérer

- Attention aux (ex-)consommateurs
  - Prise d'opiacés au-delà du besoin pour la douleur
  - Entre-doses régulièrement aux heures prescrites même post hausse des doses
  - Contraste signes et symptômes réguliers
- Rotation précoce si tolérance/ escalade
- Attention aux métabolites actifs (Insuffisance Rénale)
  - Rotation précoce
- coanalgésie anti-NMDA précoce si tolérance/hyperalgie

# CO-ANALGÉSIE ANTI-NMDA

- L'administration précoce anti-NMDA apparaît comme utile si tolérance ou hyperalgie
- Empêche la stimulation pro-nociceptive
- Maximise l'effet analgésique
  - Méthadone (effet de D vs L)
  - Kétamine
  - Acétaminophen?

# ATTENTION; INTERPRÉTER LES ÉTUDES!

- HUMAIN N DOULEUR AIGUE (CHIRURGIE)
- HUMAIN DOULEUR CHRONIQUE (PALLIATIF)
- RATS (souris) N EXPOSITION AIGUE
- RATS (souris) N EXPOSITION CHRONIQUE
- Modèles animaux de douleur chronique
- Lecture difficile: besoin de DISTINGUER LES SITUATIONS POUR COMPRENDRE LES RÉSULTATS





# Hyperalgie 1

- Patiente de 62 ans, cancer rectum
- Crohn et iléostomie depuis 25 ans
- Hypercalcémie modeste fluctuante (sous Ca++ et Vit D!)
- Douleurs sourdes périrectales constantes

# Hyperalgie 1(suite)

- Rx: Oxycotin 20 mg TID po = 60 mg
- ED: Oxycodone 6 mg po (5 par jour) = 30 mg
- Augmentation des entre-doses: inefficaces
- Total 90 mg = 180 EQMOS po ou 90 sc
- Co-analgésie (Lyrica 50 TID; Tylenol 650 QID)
- Consultation pour douleurs mal soulagées
- Demande d'augmenter les doses

# Hyperalgie 1 (suite)

- **Patiente CROQUE sa médication!**
- Donc 3X20 de CA + 5X6 de CA = 90 mg po Ou 180 EQMOS/j po (=90 s/c)
- Surdosée 3 fois par jour!
- Perte d'effet des entredoses!
  
- Rotation vers fentanyl
  - Devrait avoir environ **60 mcg/h q 72h (70%)**

# Hyperalgie 1 (suite)

- Pcque croque
  - Trois overshoot par jour!
  - Possibilité Hyperalgie Induite par Opiacés
  - Rotation vers Fentanyl 25 mcg/h (1/3 de équivalence)
- Résultat
  - 3 jours après franchement surdosée: dort +++
  - Arrêt du timbre (MD à domicile)
  
  - 20 jours après
  - Aucun opiacé, bien contrôlée avec Lyrica et Tylenol slmt

# Conclusion

**OH!**

MERCI

