

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

P Vinay

Et une littérature riche...  
et compliquée...

# PLAN

- Tolérance et hyperalgie
- Réponse à  $\Sigma$  (exorphines + endorphines)
- Hyperalgie chez l'animal sain
- Hyperalgie chez l'homme sain ou malade
- Tolérance et hyperalgie: un continuum
- 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 µcg/h = 150 EMOS/j sc
  - ED de Dilaudid 6 mg p.o. prn 5 par/j = 75 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.

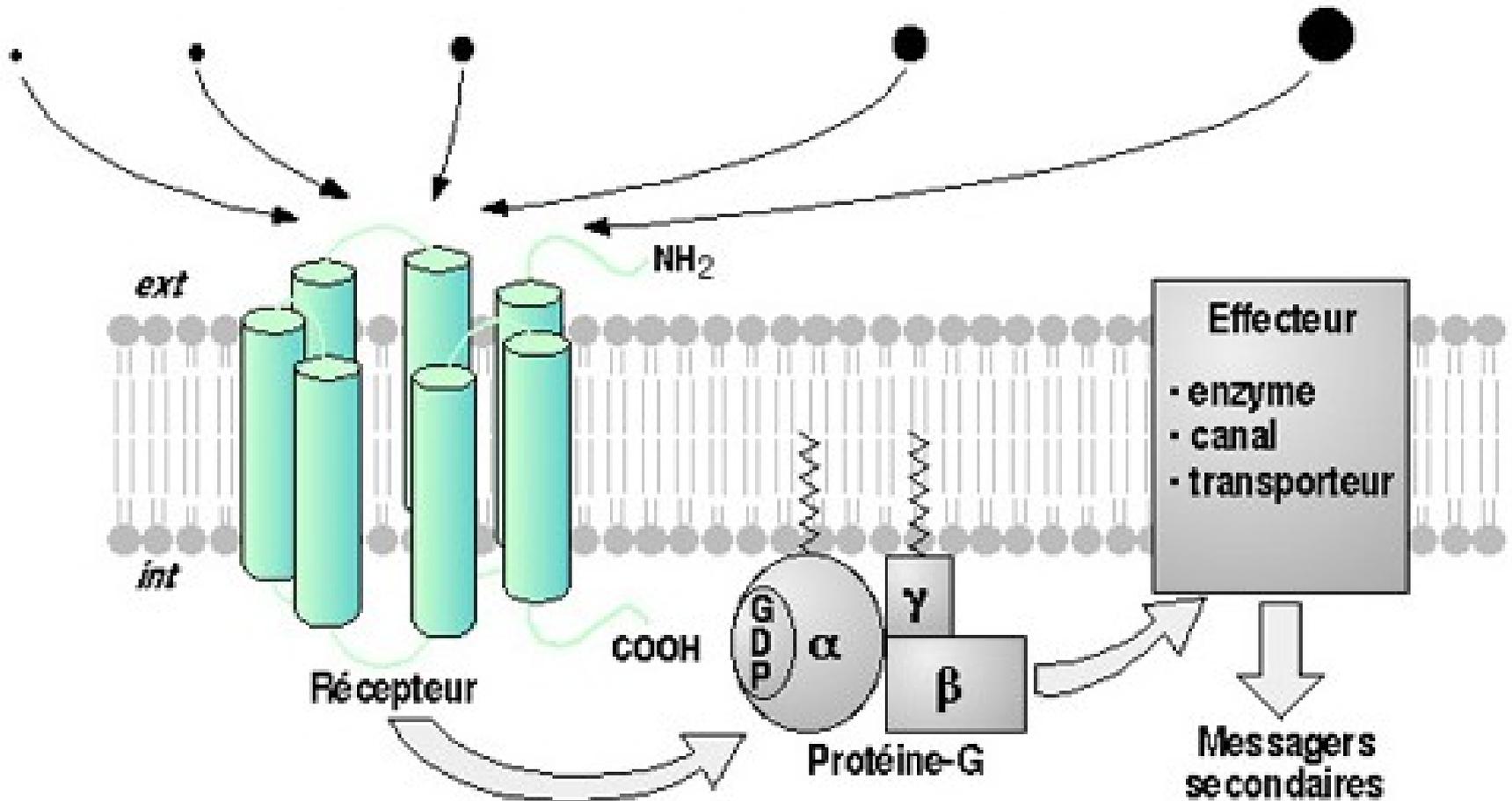
# TOLÉRANCE : MULTIDIMENSIONS

- Perte progressive des effets analgésiques primaires
- Perte progressive des effets secondaires
  - Nausées: oui
  - Prurit: oui
  - Constipation: non

# Deux voies pour la tolérance?

- Perte graduelle des réponses biologiques
  - Récepteurs inactivés ou internalisés
  - Couplage machinerie intracellulaire changé
  - 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

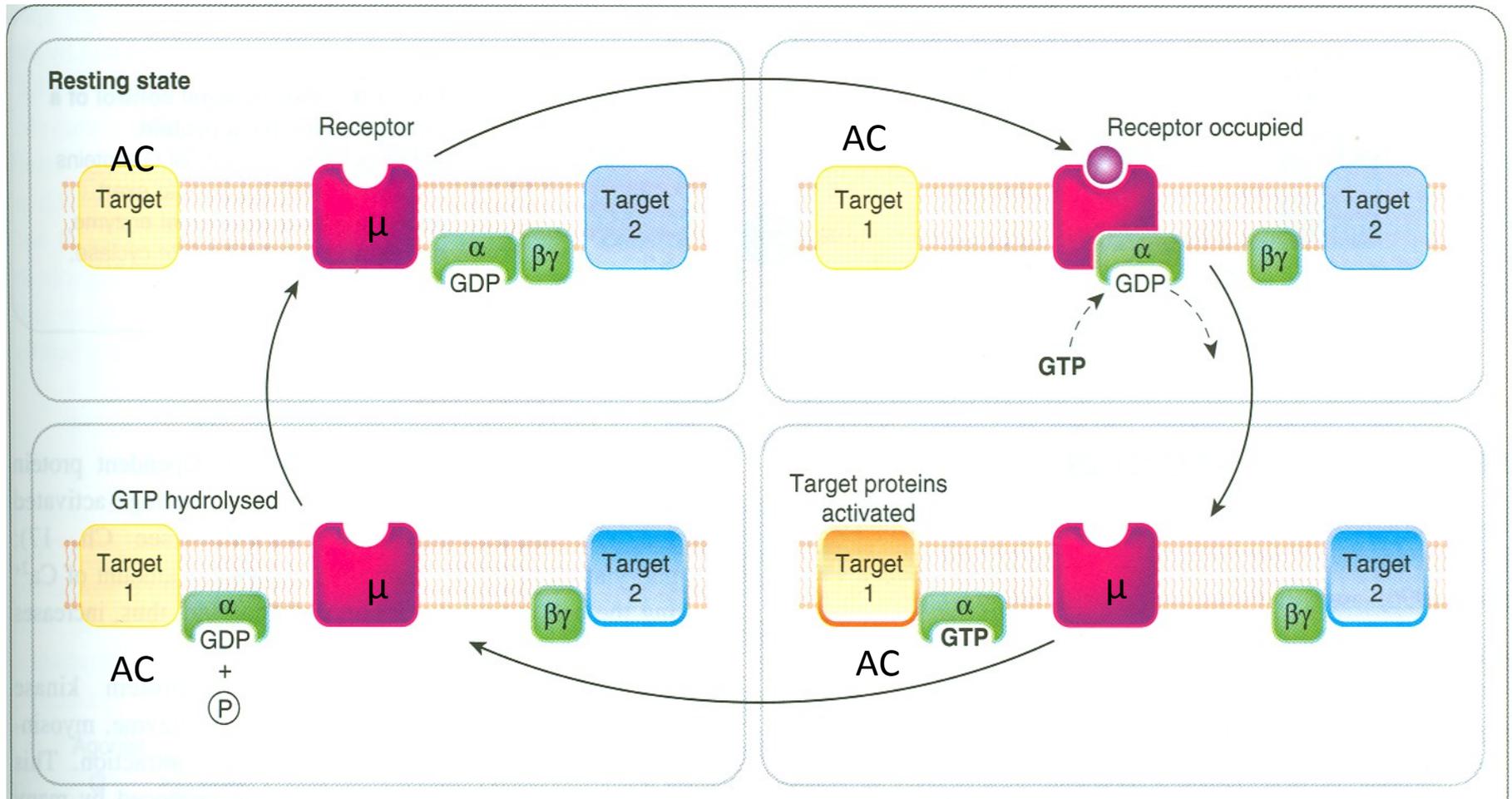
# Agonistes et protéine G (Gi)



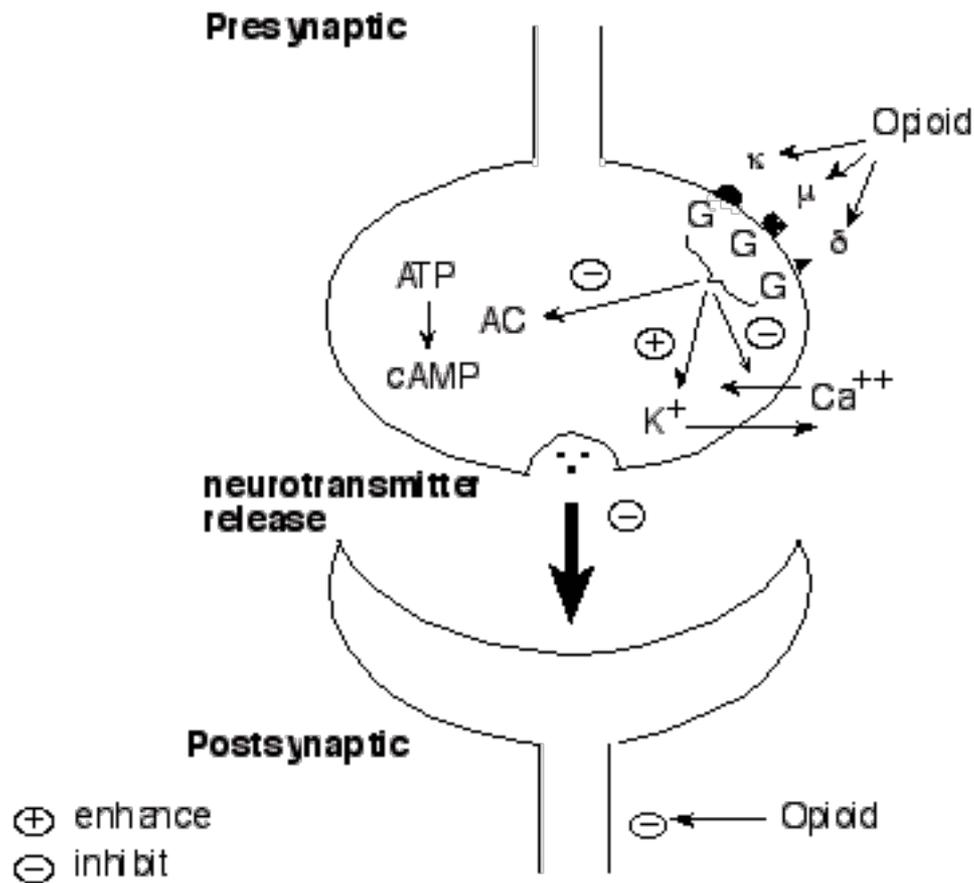
# Récepteurs MOS et analgésie

- Morphine 1
  - Oxycodone 2
  - Hydromorphone 5
  - Fentanyl 50
- 
- Puissance d'association (affinité) variable
  - Les opiacés, par leur liaison aux récepteurs modifient la réponse cellulaire à la douleur (suppression)

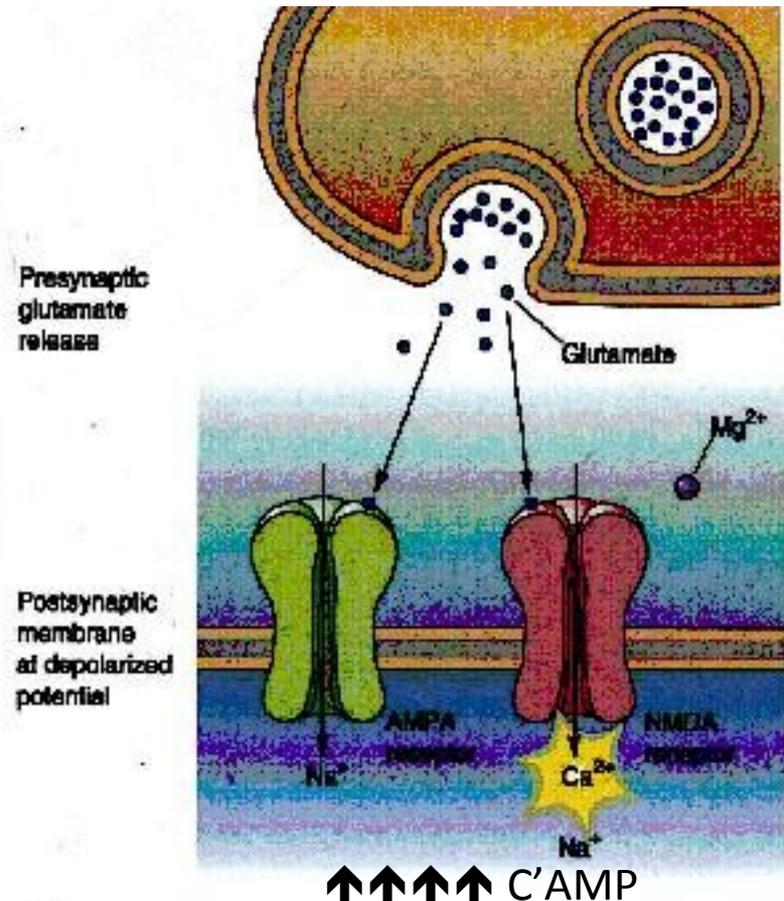
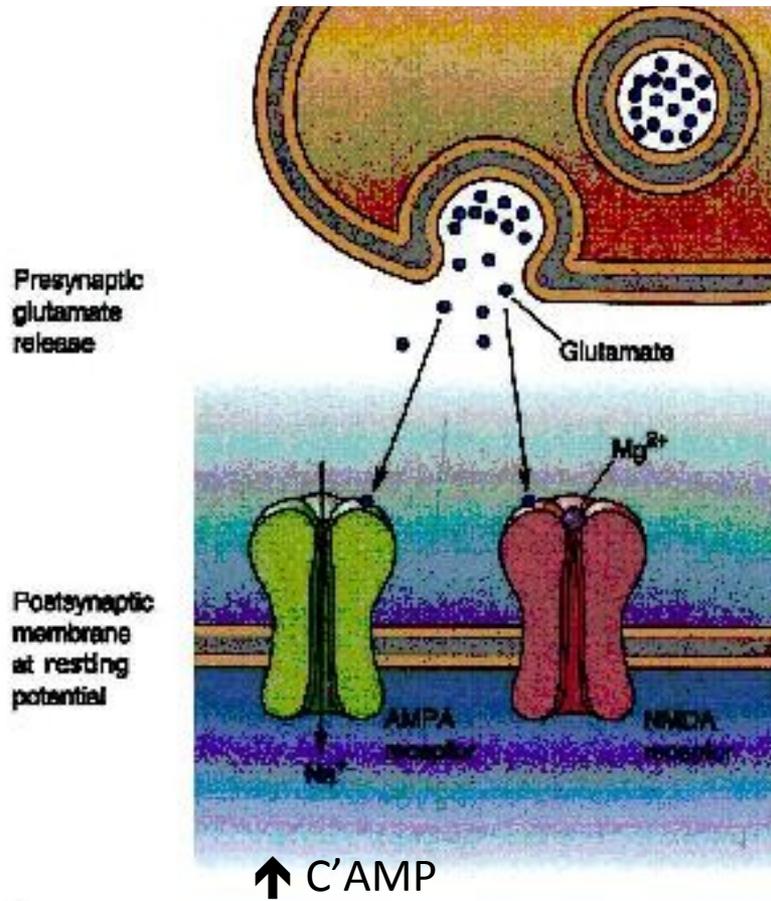
# Couplage avec Gi module la réponse cellulaire



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



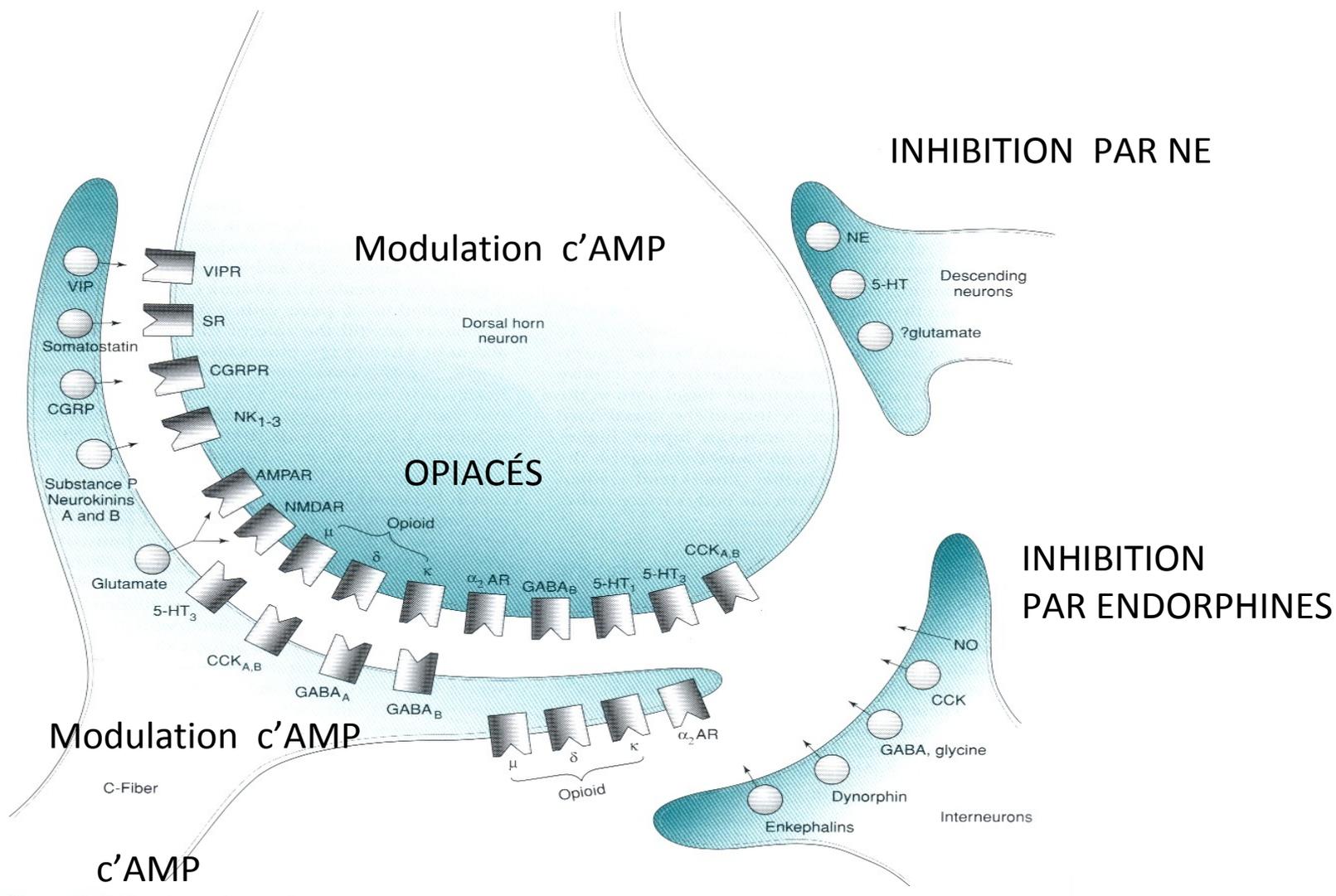
# Effet du glutamate



**A**

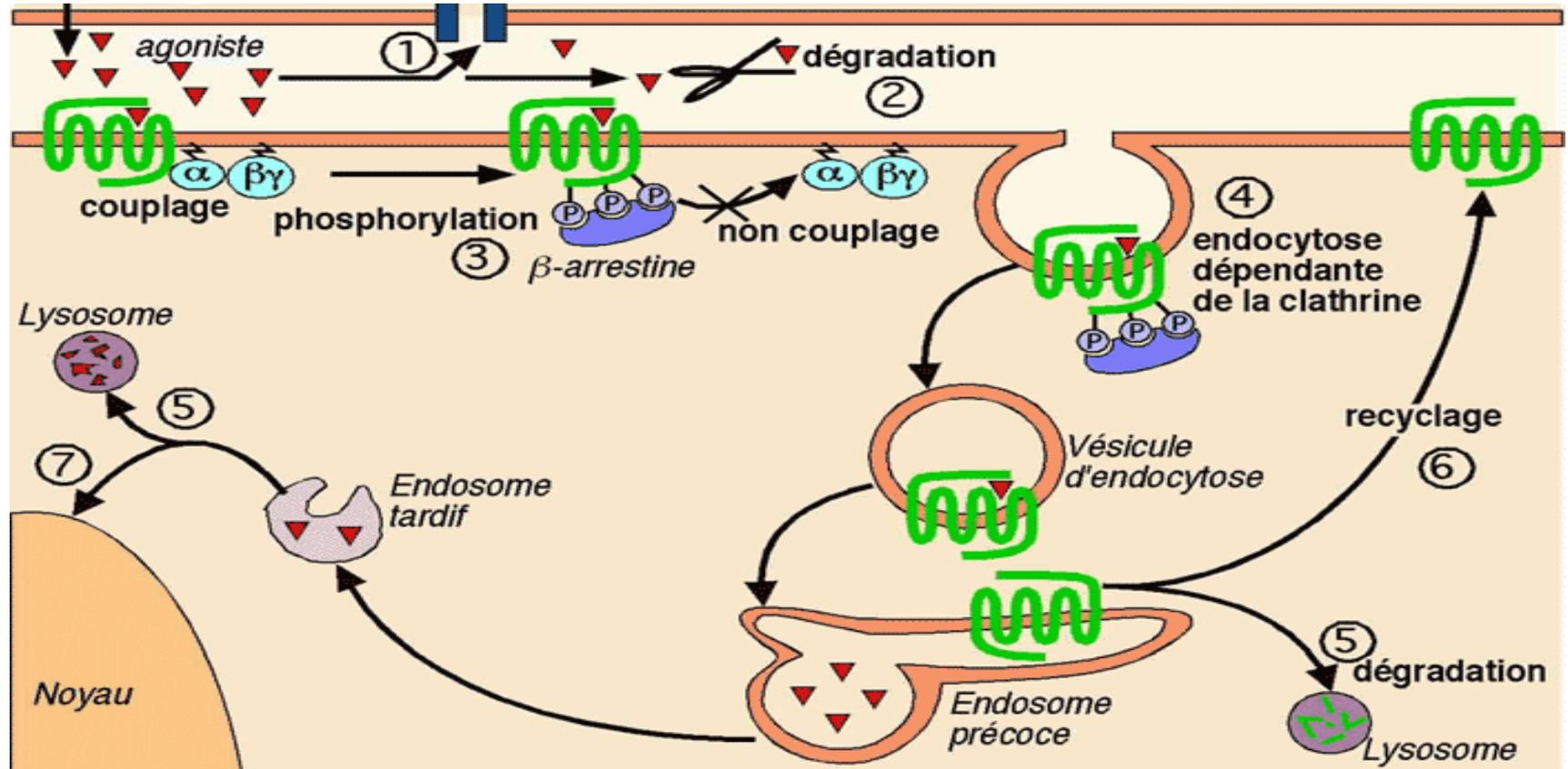
**B**

# MODULATION DE L'INFLUX DÉPOLARISANT



# 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!

# 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
- Due aux opiacés qui crée de la douleur pour contrebalancer un excès antalgique sans douleur

# 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

- Douleur croissante
- Doses et entre-doses de moins ne 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
  - Récepteurs inactivés ou internalisés
  - Couplage machinerie intracellulaire changé
  - 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
- Perte de réponse anti-nociceptive
- Prédominance croissante réponse pronociceptive
- Perte d'efficacité analgésique
  - Escalade de dose
- Plus tard, hyperalgésie
  - Donner opiacé fait ma

# 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 (EXOGENÈNE) ONT ÉTÉ DÉCOUVERTS AVANT LEUR LIGAND NATUREL (ENDOGENÈNE) D'OÙ LE NOM D'**ENDORPHINE** DONNÉ AUX AGONISTES ENDOGENÈNES 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

- B endorphine 31 AA euphorique et sédatif ( $\mu$ )
- A-endorphine anal. et tranquillisant ( $\mu$ )
- G-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

# POURQUOI LES ENDORPHINES

- Le système de détection de douleur fonctionne
  - Le bruit de fond non lu comme douleur: SUPPRIMÉ
  - Suppression à basse densité de signal par les endorphines
  - Douleur non supprimée à haute densité de signal
- Bien-être et adaptation

# DES ENDORPHINES POUR LA VIE!

- Hausse de production/sécrétion des endorphines
  - *DOULEUR, STRESS* +++++ *sécrétion>*  
*production*
  - Exercice (30 min par jour) +++++ (x5)  
*production/sécrétion*
  - Faire l'amour +++++ (x5)  
*production/sécrétion*
  - Satisfactions ++ *production/sécrétion*
  - Massages ++ *production/sécrétion*

# DES ENDORPHINES POUR LA VIE!

- Baisse de production des endorphines
  - *Moins de mouvements, coma*
  - Dénutrition
  - Sécrétion stimulée plus que production (alcool)
  
- douleur à la mobilisation
- Douleur migratrice
- Fibromyalgie

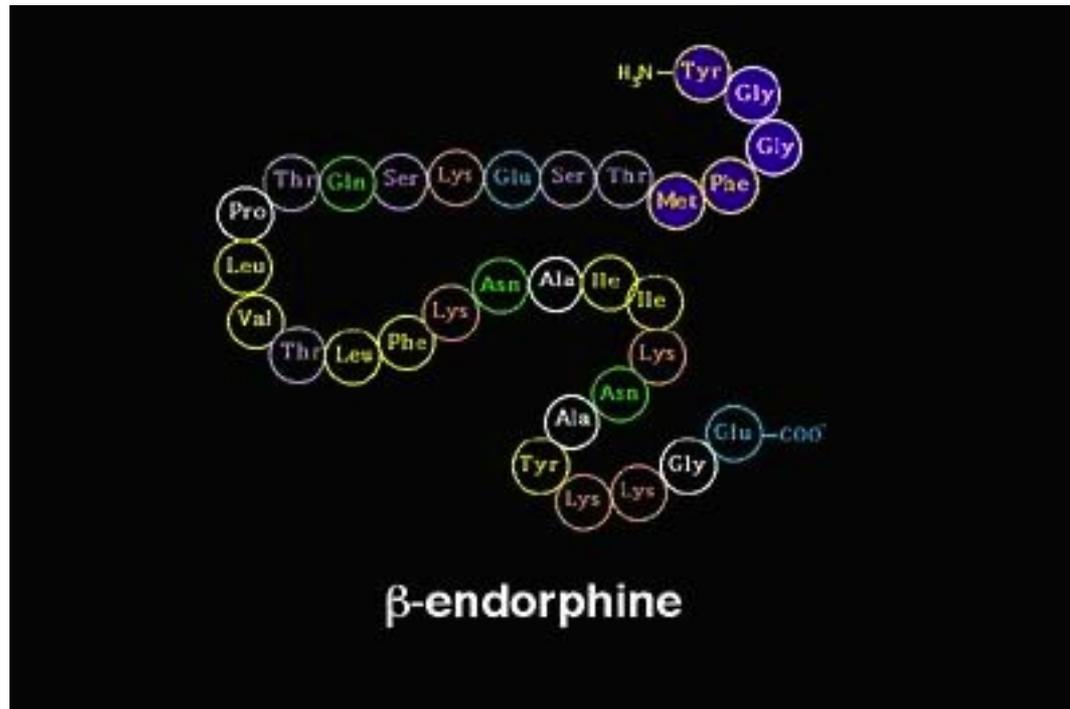
# EN MANQUE!

- Baisse des endorphines
  - IMMOBILISATION
  - Déconditionnement
  - Dénutrition
  - Douleur chronique ou répétitives  
(épuisement)
  - Dépression

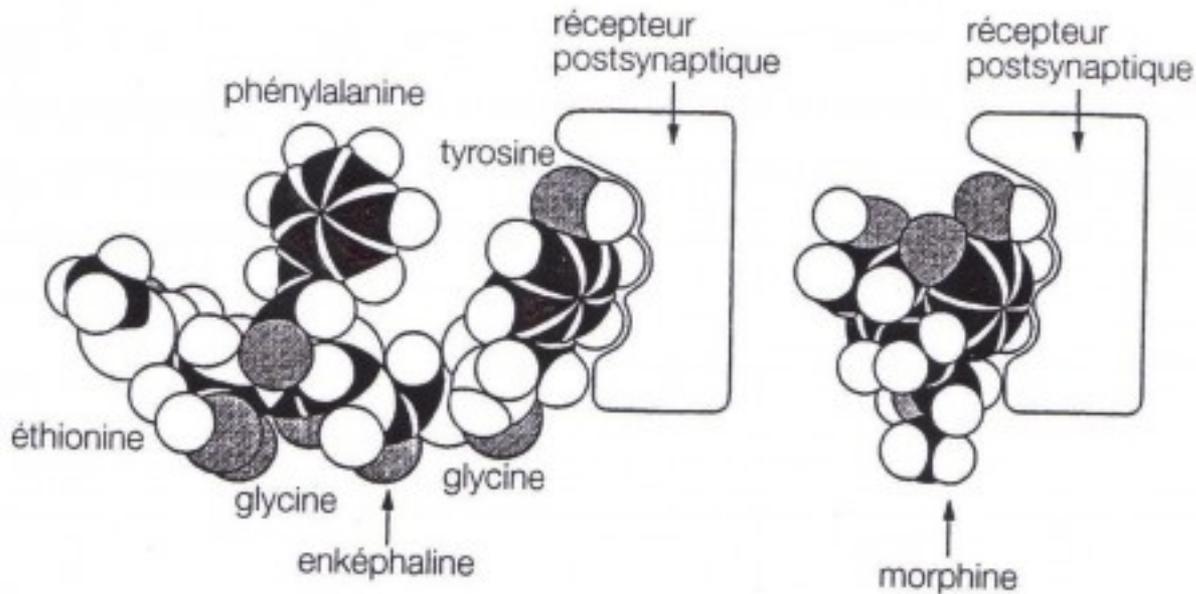
# Douleur à la mobilisation!

- Malade en coma
  - Ne bouge plus depuis quelques jours
  - Douleur intense à la mobilisation!
  - Aucune lésion musculo-squelettique
  - Il gémit quand on le déplace dans son lit!
- 
- Coté JN, Hoeger Brement MK: *Relation between pain and movement: consequences for clinical practice* Clin J Pain 2010

# B-ENDORPHINE



# ANALOGIE ENTRE MORPHINE ET ENKEPHALINE



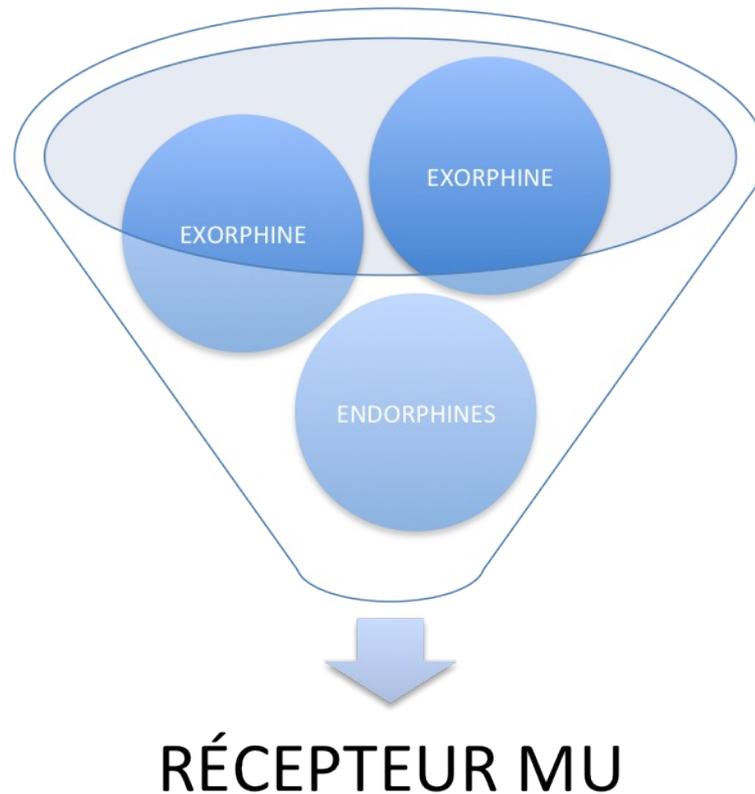
## Représentations moléculaires

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

# Proposition: Endo et Exorphines

- L'action des opiacés diffère:
  - chez les sujets sains où ils s'**ajoutent** aux endorphines: excès : vers TOLÉRANCE/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



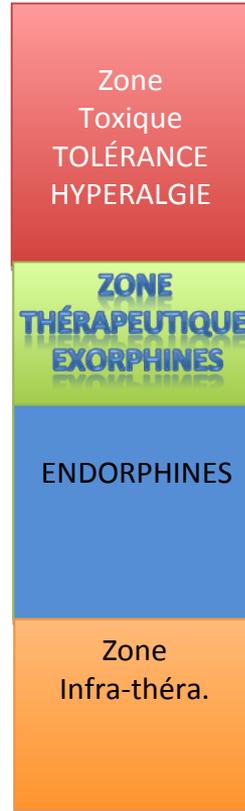
# TOXICITÉ DES OPIACÉS ET ENDORPHINES

EXCÈS:  
RÉPONSE  
ALGIQUE PAR  
NMDA  
DOMINE

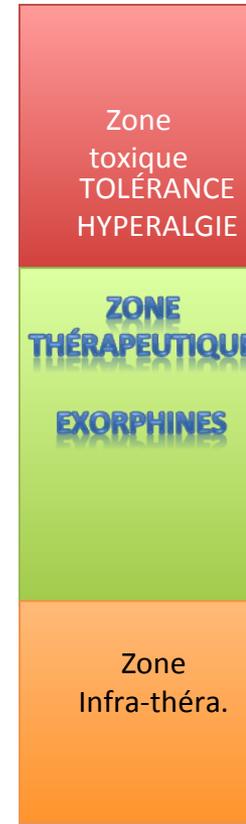
MANQUE:  
EFFET  
ANALGÉSIQUE  
DOMINE



ENDORPHINES  
NORMALES



ENDORPHINES  
BASSES



ENDORPHINES  
TRÈS BASSES

PRONOCICEPTIF  
S'ACCROÎT

ANTINOCICEPTIF  
SURTOU

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

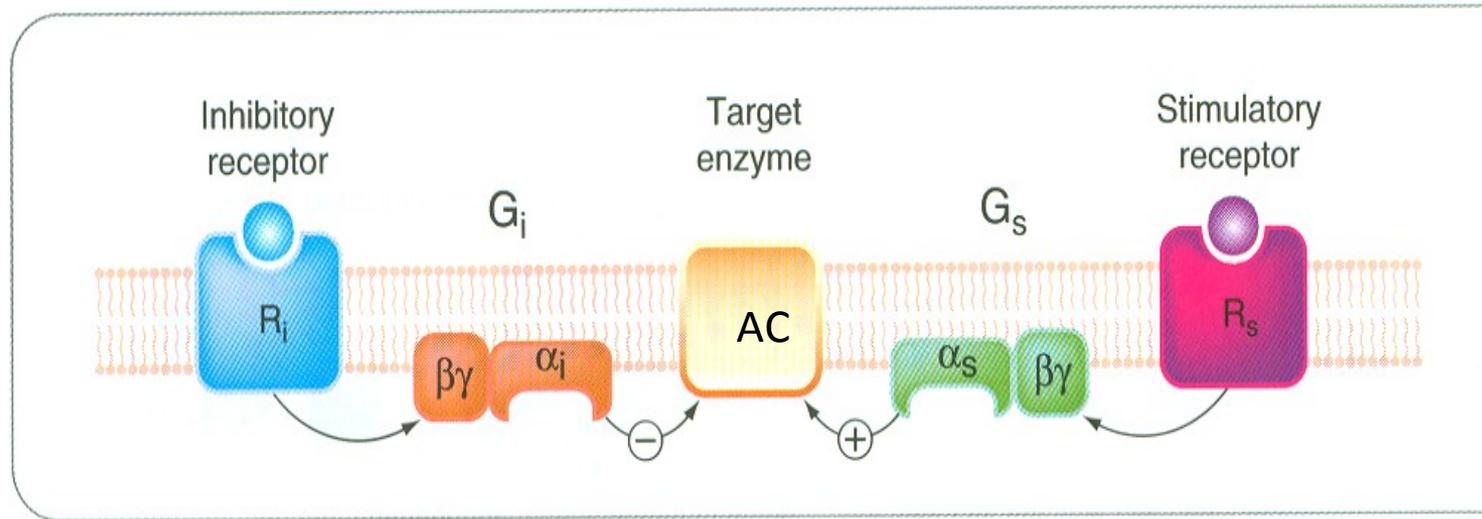
**L'APPARITION D'UNE HYPERALGIE  
(PRODUITE ET MASQUÉE PAR L'OPIACÉ)  
QUI DIMINUE L'EFFET ANALGÉSISQUE  
est observé chez sujets ou animaux**

**normaux**  
**exposés aux opiacés**

# Inhibition (Gi) ou Activation (Gs)

SECTION 1: GENERAL PRINCIPLES

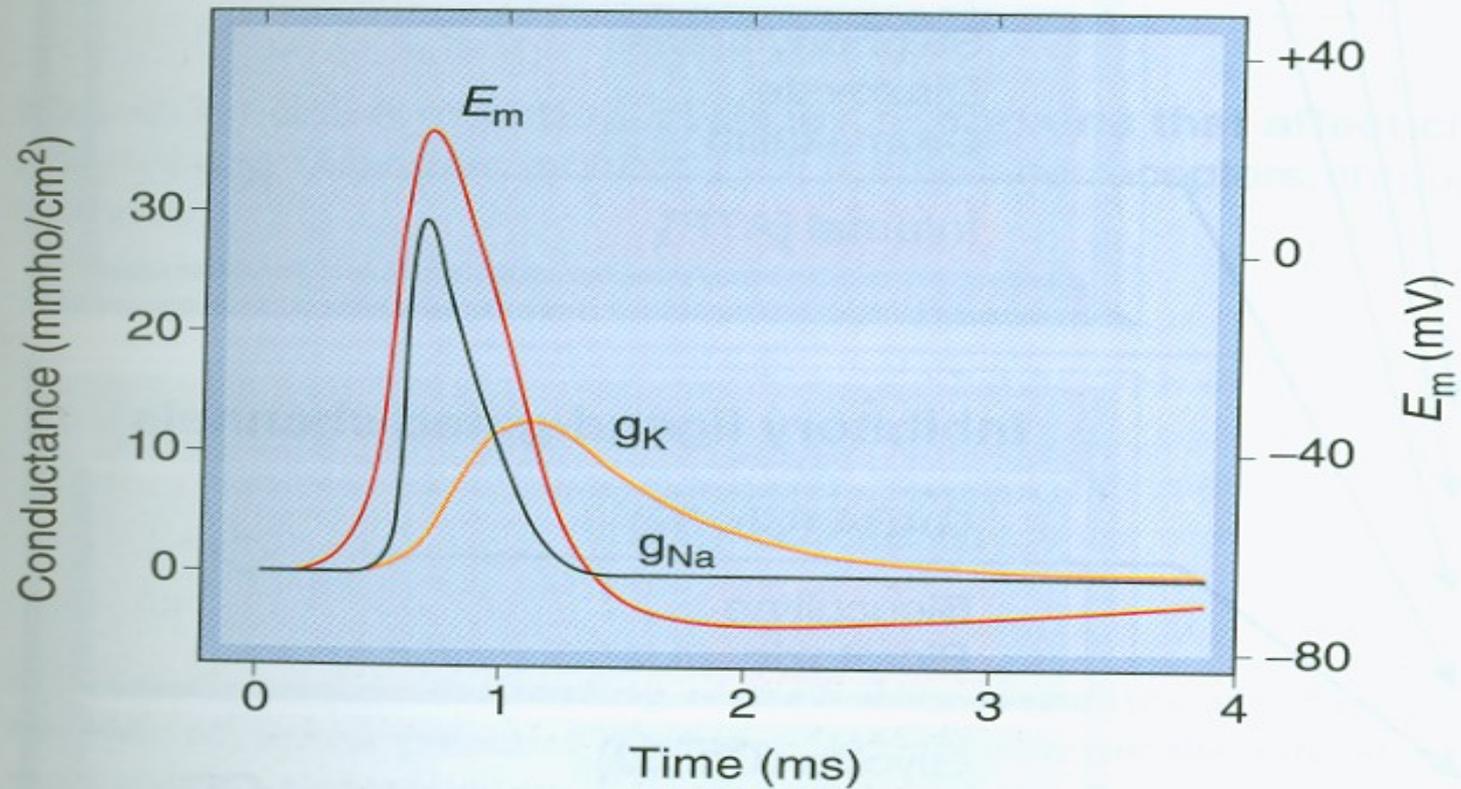
Récepteurs différents



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

# OBSERVATION chez ANIMAUX SAINS

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

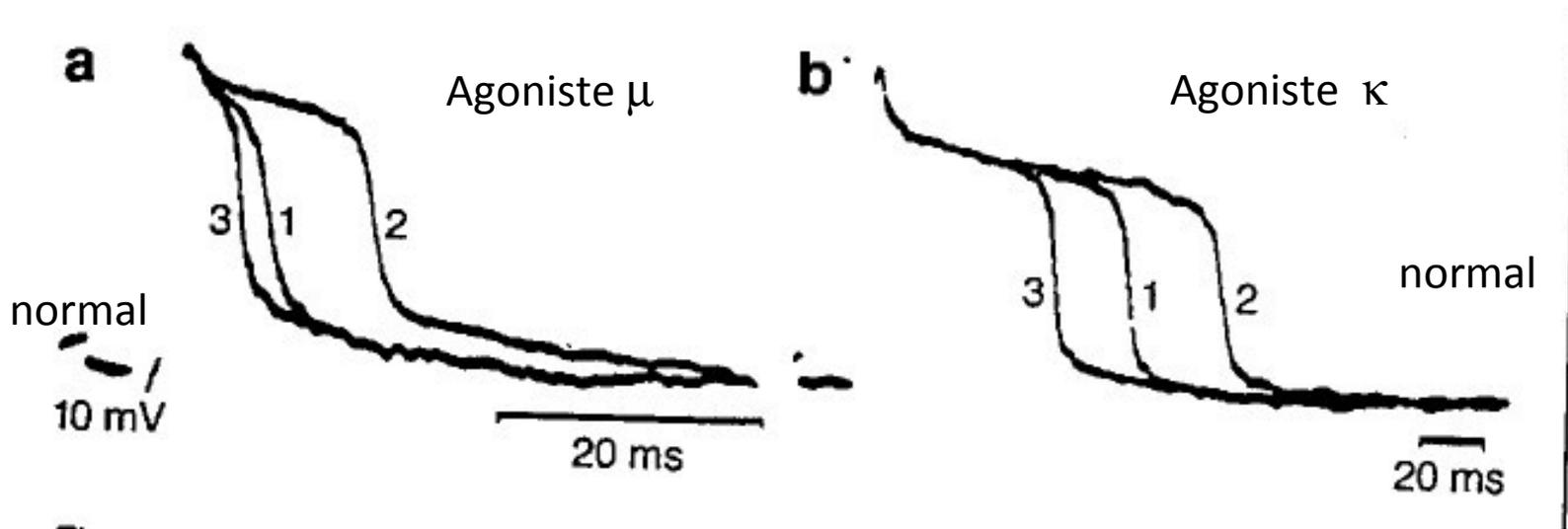


**Fig. 4.5** Behaviour of sodium and potassium channels during a conducted action potential. Rapid opening of sodium channels occurs during the action potential upstroke. Delayed opening of potassium channels, and inactivation of sodium channels, causes repolarisation.

# 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  $\mu$ M MOS: analgésie.



**b:** 1= témoin; 2= agoniste  $\kappa$  10 nM; 3 = agoniste  $\kappa$  1  $\mu$ M:

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

# 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)

HÉROÏNE

SEUIL 2

SEUIL 1

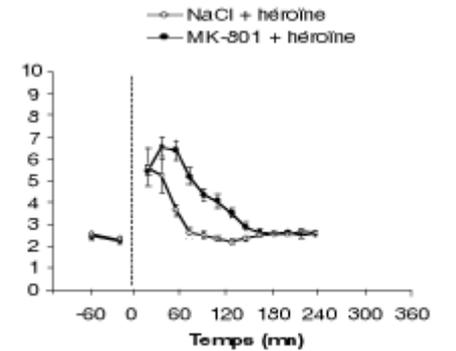
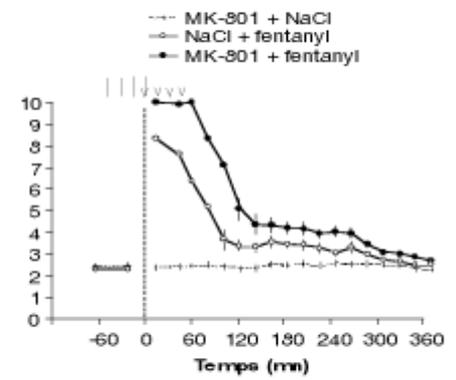
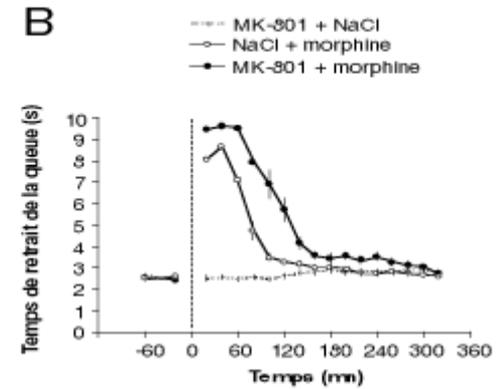
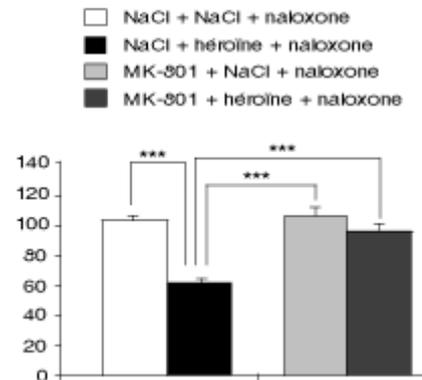
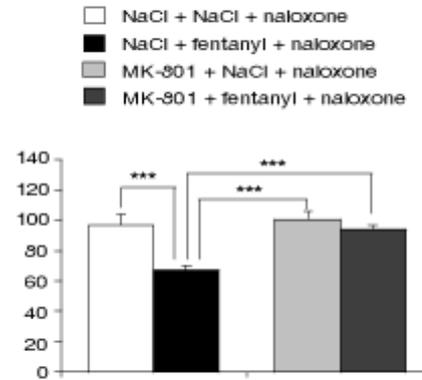
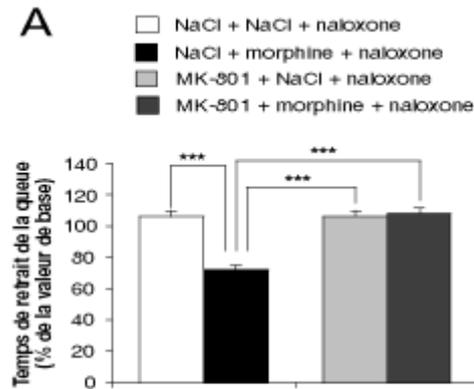
**A** Les rats **normaux** ont un seuil de douleur stable:  
Réponse identique à stimulus identique.  
Les rats injectés à l'héroïne ont un seuil initial élevé  
(analgésie).  
Avec le temps (3h) l'analgésie disparaît et une  
hyperalgésie transitoire apparaît: l'effet nociceptif  
dure **plus longtemps 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**

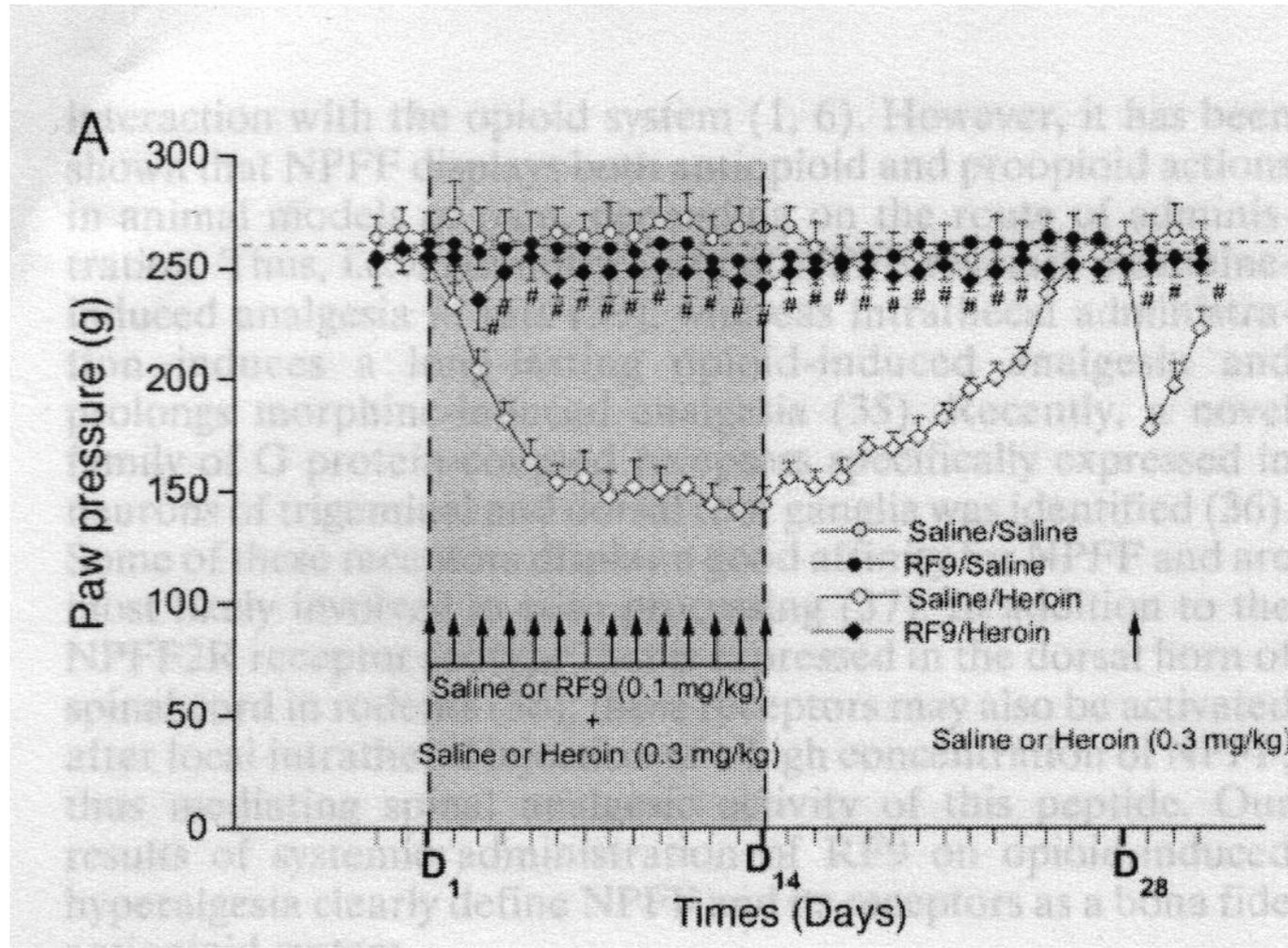
Celle-ci est supprimée par  
un bloc NMDA qui  
**accroît** l'efficacité de  
l'analgésie.



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

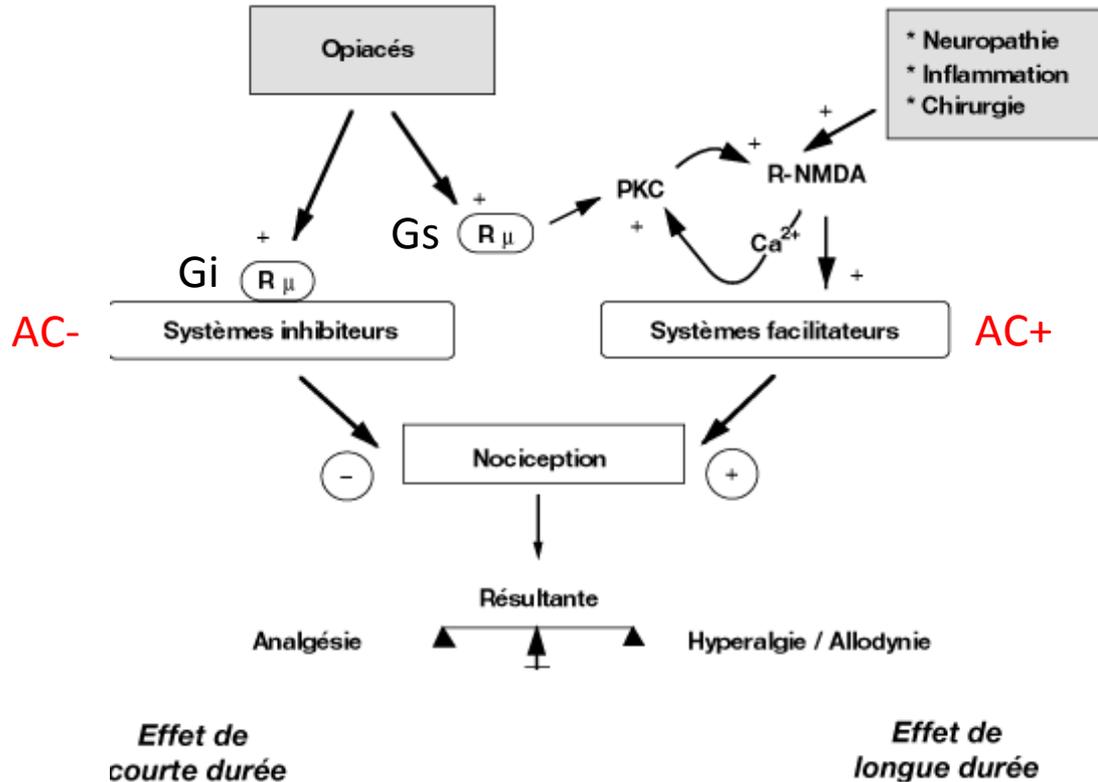
Effet analgésique du fentanyl (4 doses)  
chez des rats prétraités ou non à la kétamine.  
L'analgésie dure 240 min.  
Une hyperalgie tardive, durant trois ou 4 jours,  
apparaît post-fentanyl et  
est supprimée avec un prétraitement à la  
kétamine.

# Hyperalgésie: exposition chronique

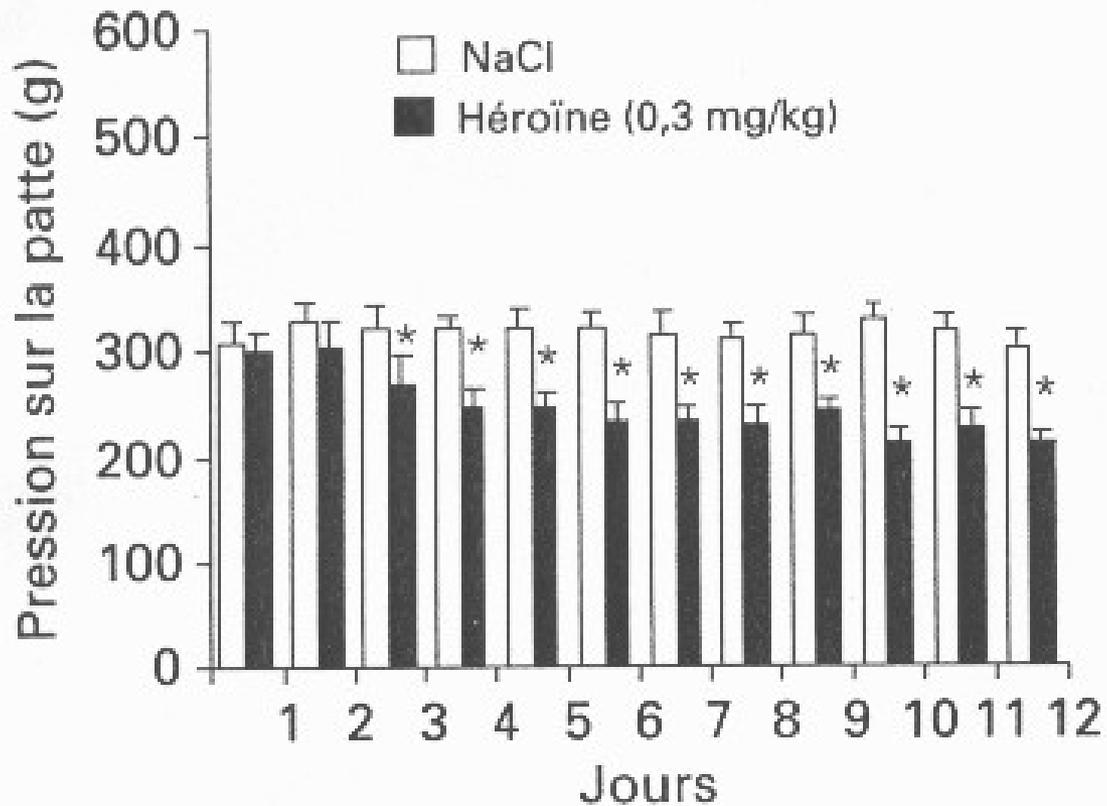


CHEZ L'ANIMAL SAIN (endorph. normales), UNE HYPERALGÉSIE EST PRODUITE PAR LES OPIACÉS. CECI EST UNE RÉPONSE NOCICEPTIVE CROISSANTE EN DÉFENSE NORMALE CONTRE UN EXCÈS D'OPIACÉS (ENDO + EXO).

# μ avec G+ et G -

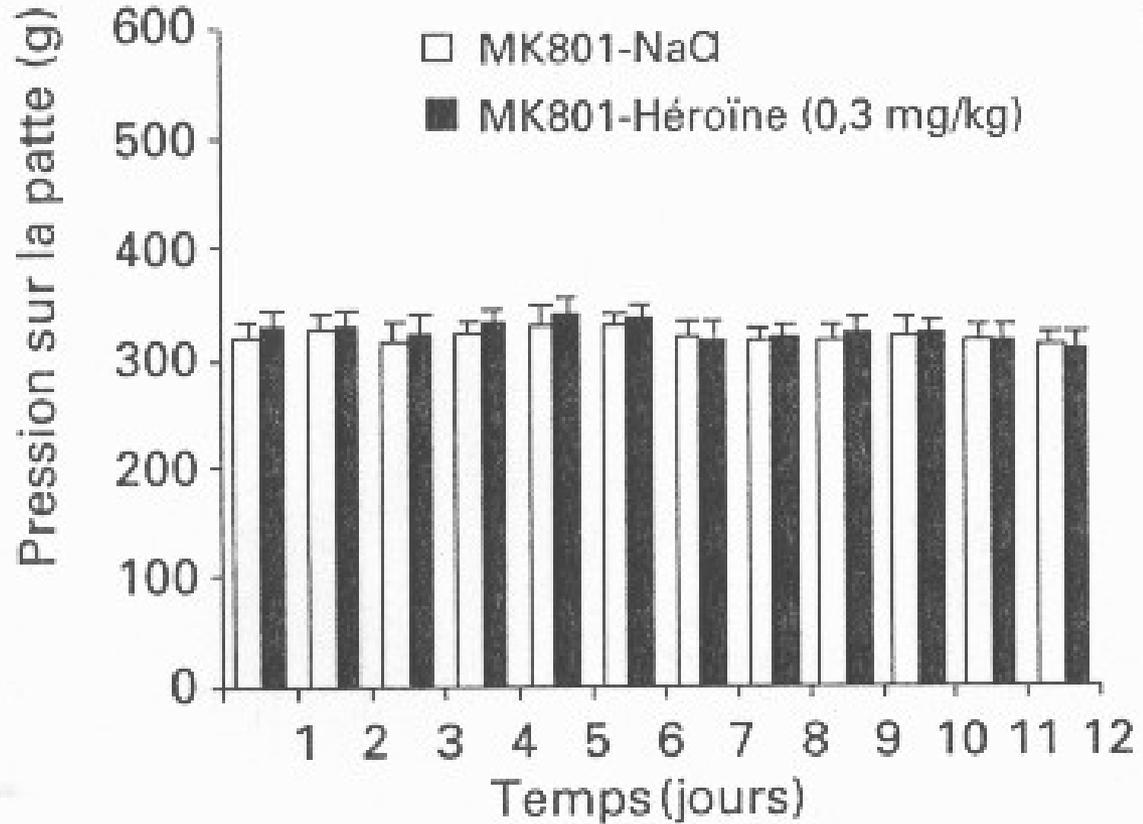
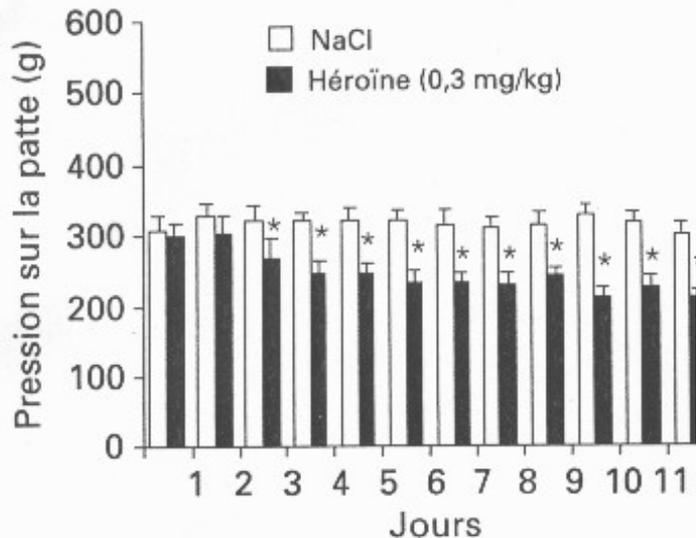


# HYPERALGIE CHEZ LE RAT SOUMIS A UNE ADMINISTRATION RÉPÉTÉE



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

# 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.

# 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 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 paradoxal des opiacés: $G_s$

- Activation effet  $R_{Gs}$  utilisé pour se protéger contre excès d'opiacés (internalisation ou désensibilisation de  $R_{Gi}$ )
- Effet global = somme effets  $R_{Gs}$  +  $R_{Gi}$
- 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 N.
- 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.

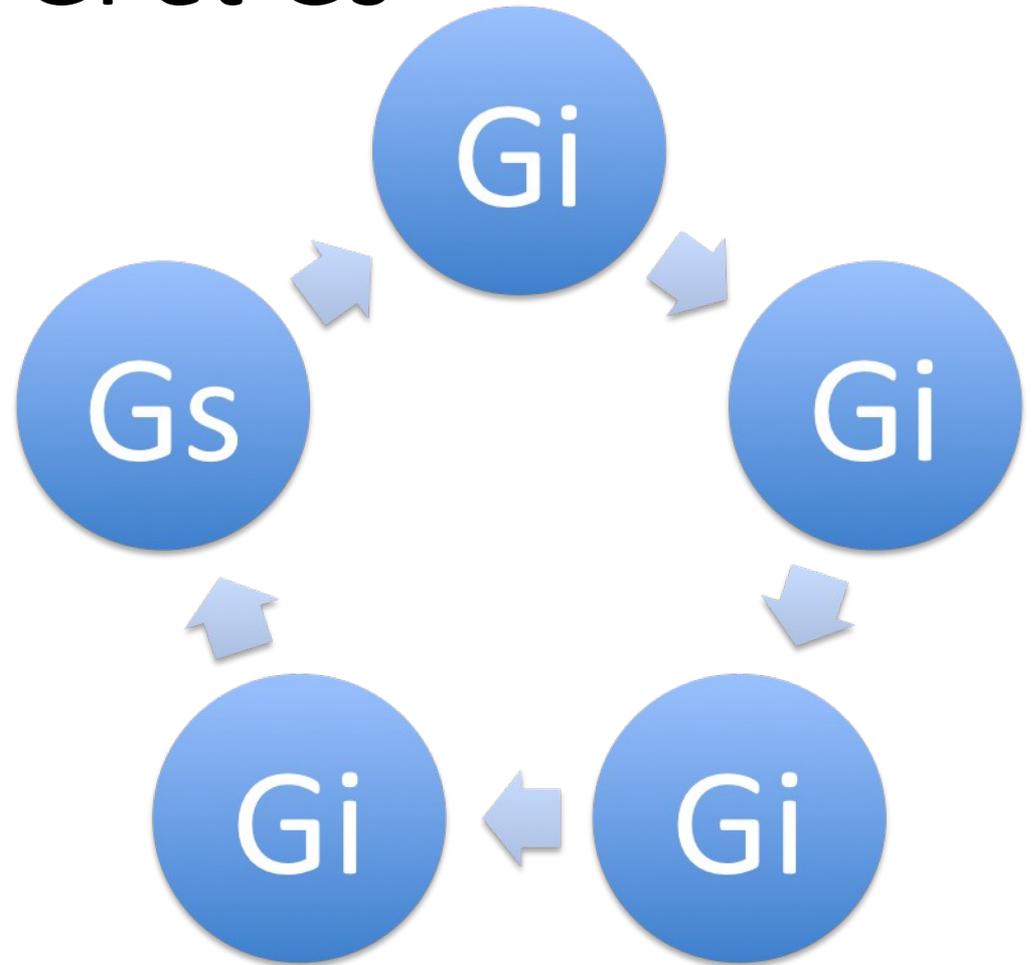
# Rapport des $\mu$ couplés avec $G_i$ et $G_s$

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 $G_i$ ou $G_s$

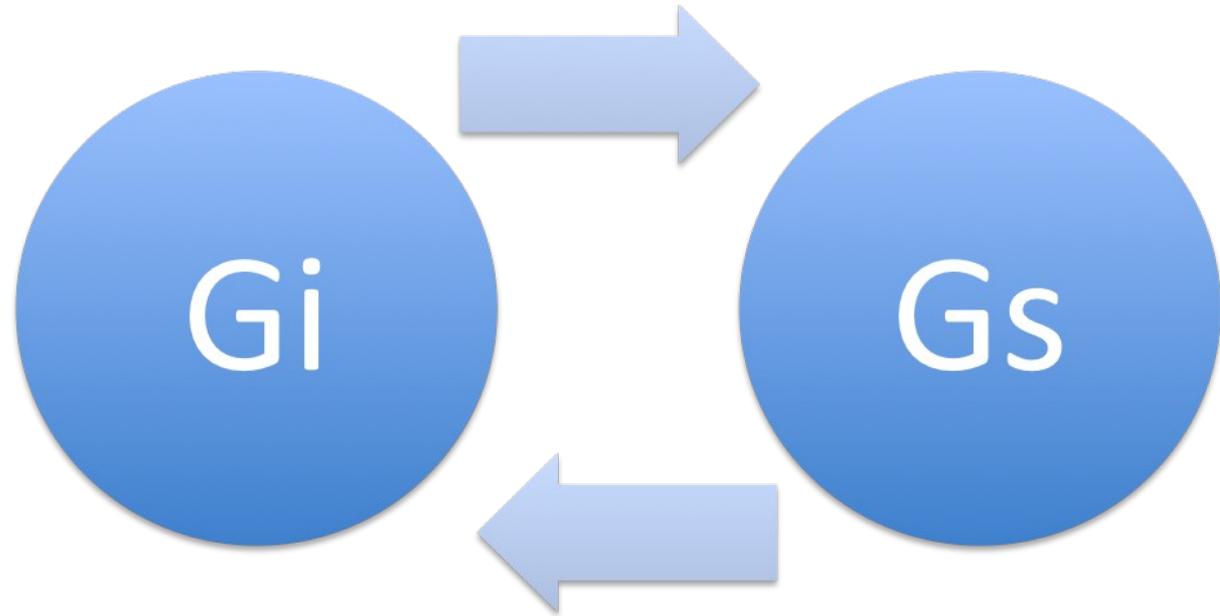
Désactivation des  $R_{Gi}$

Internalisation des  $R_{Gi}$

Croissance relative des  $R_{Gs}$

Tolérance si  $R_{Gi} = R_{Gs}$

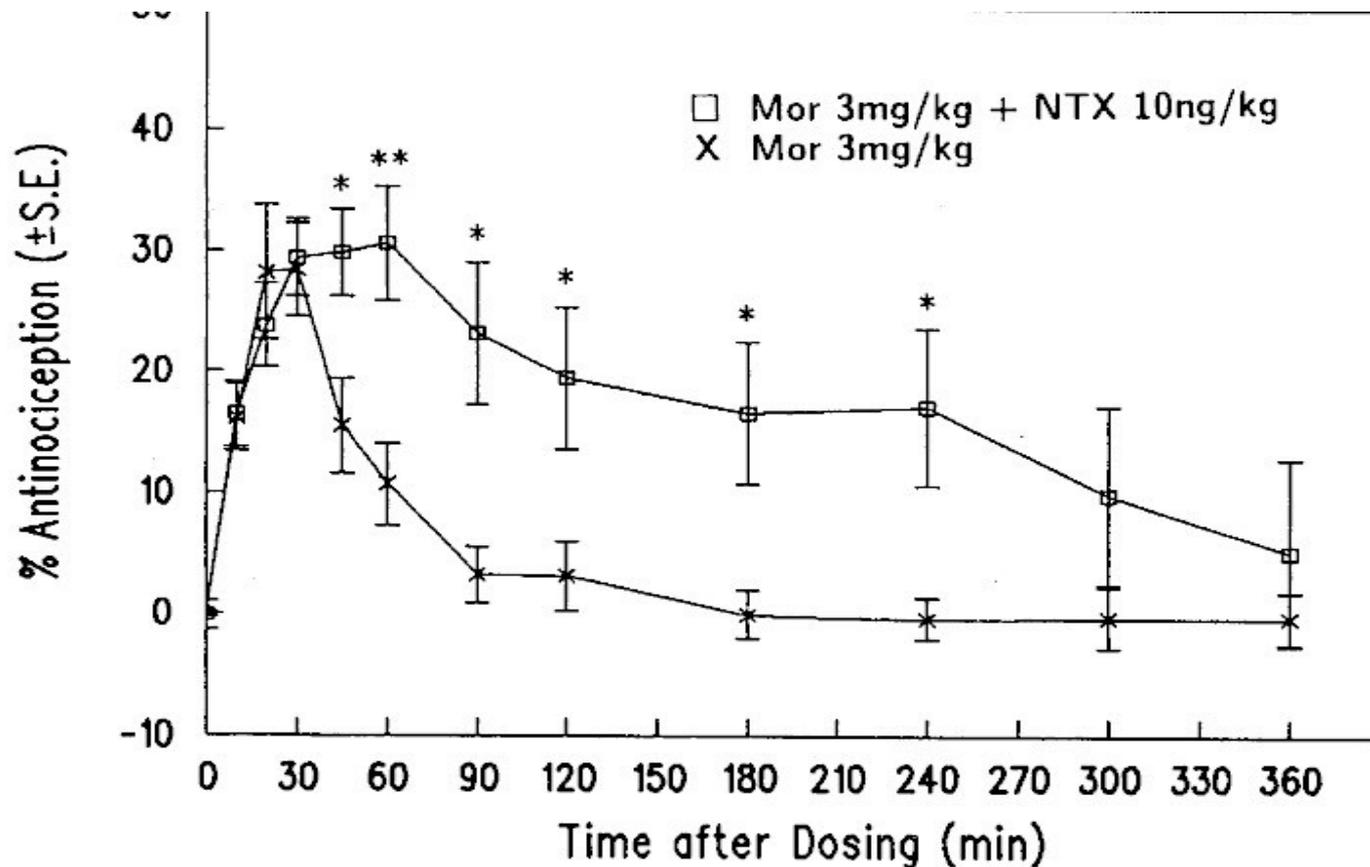
Hyperalgie si  $R_{Gs}$  dominant



# 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 l'analgésie?

# Naloxone accroît l'effet analgésique !

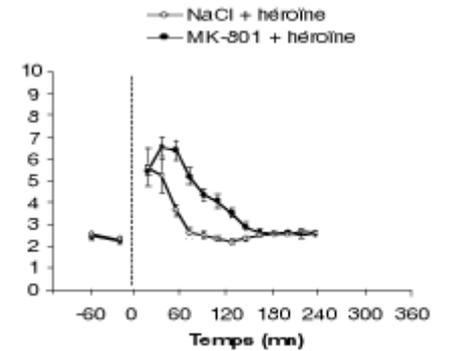
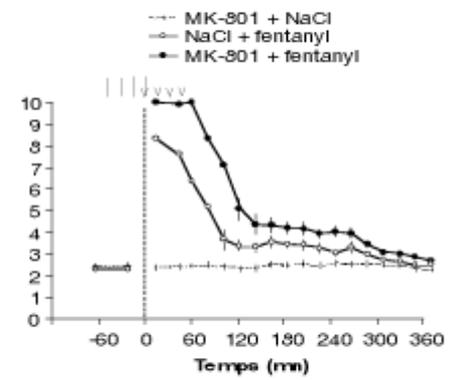
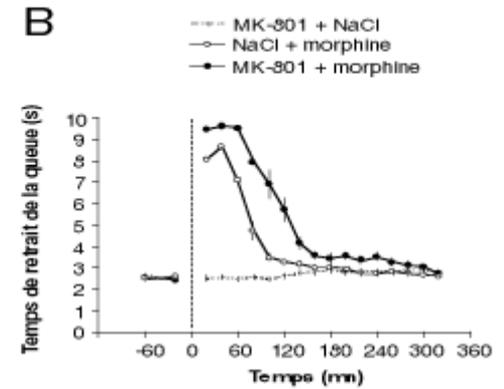
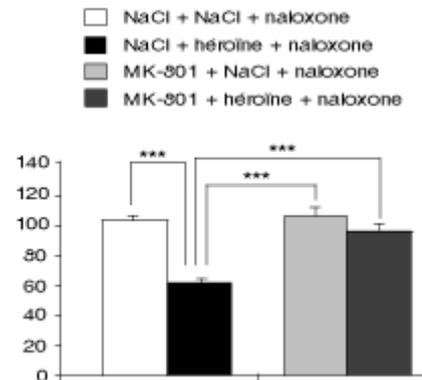
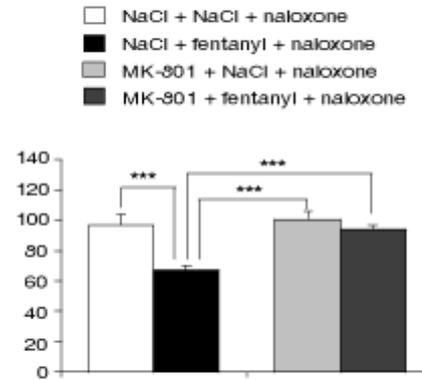
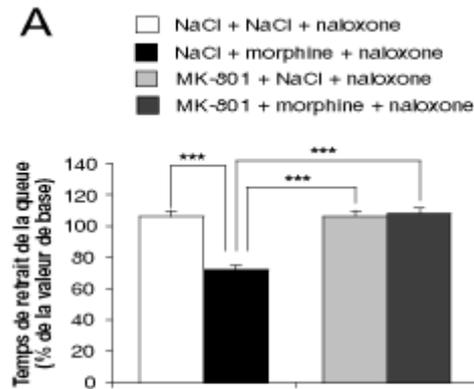


- Shen KF, Crain SM. Ultra-low doses of naltrexone or etorphine increases morphine's antinociceptive potency and attenuate tolerance/dependence in mice. Brain Res 1997, 757:176-190

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

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

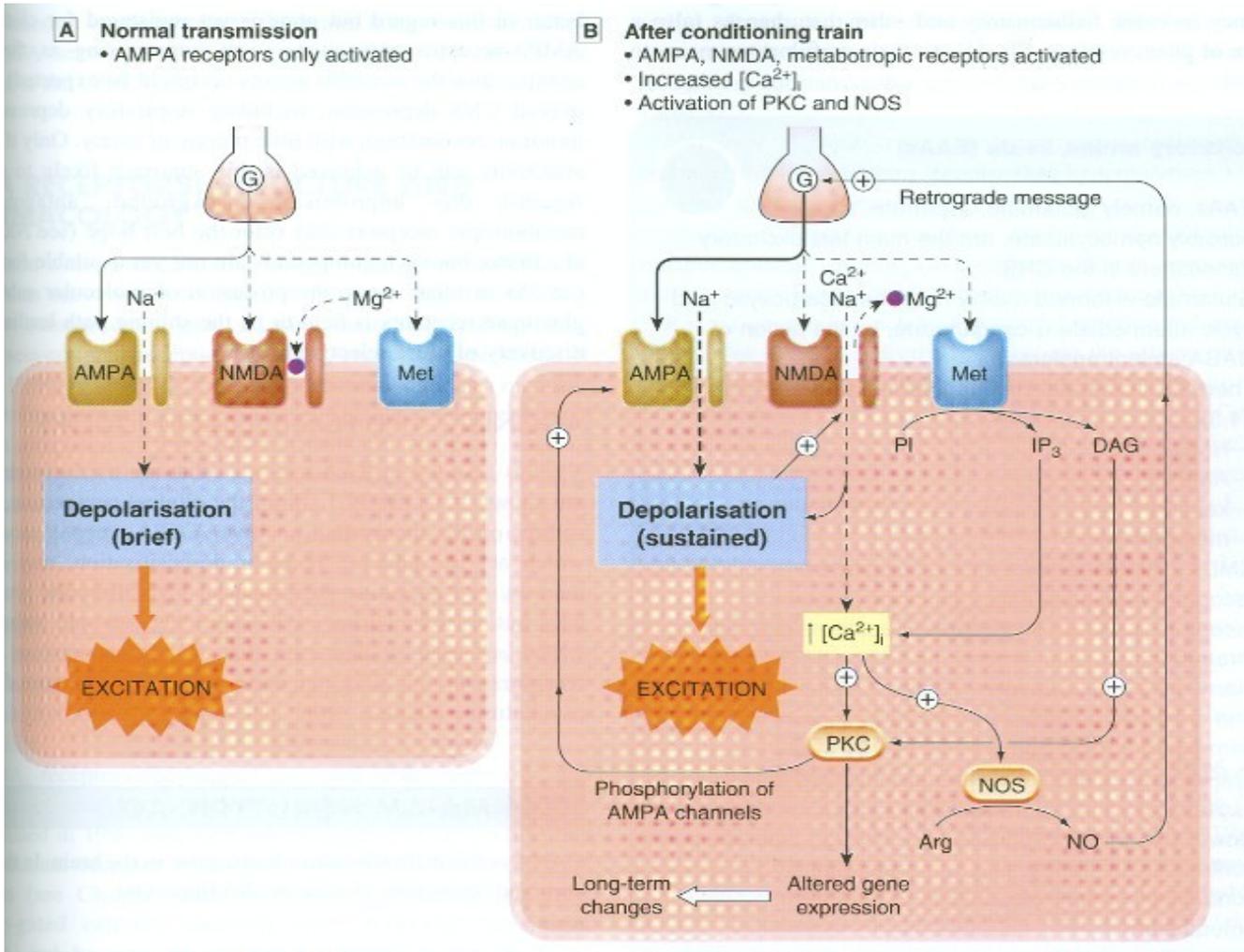
Celle-ci est supprimée par  
un bloc NMDA qui  
**accroît** l'efficacité de  
l'analgésie.



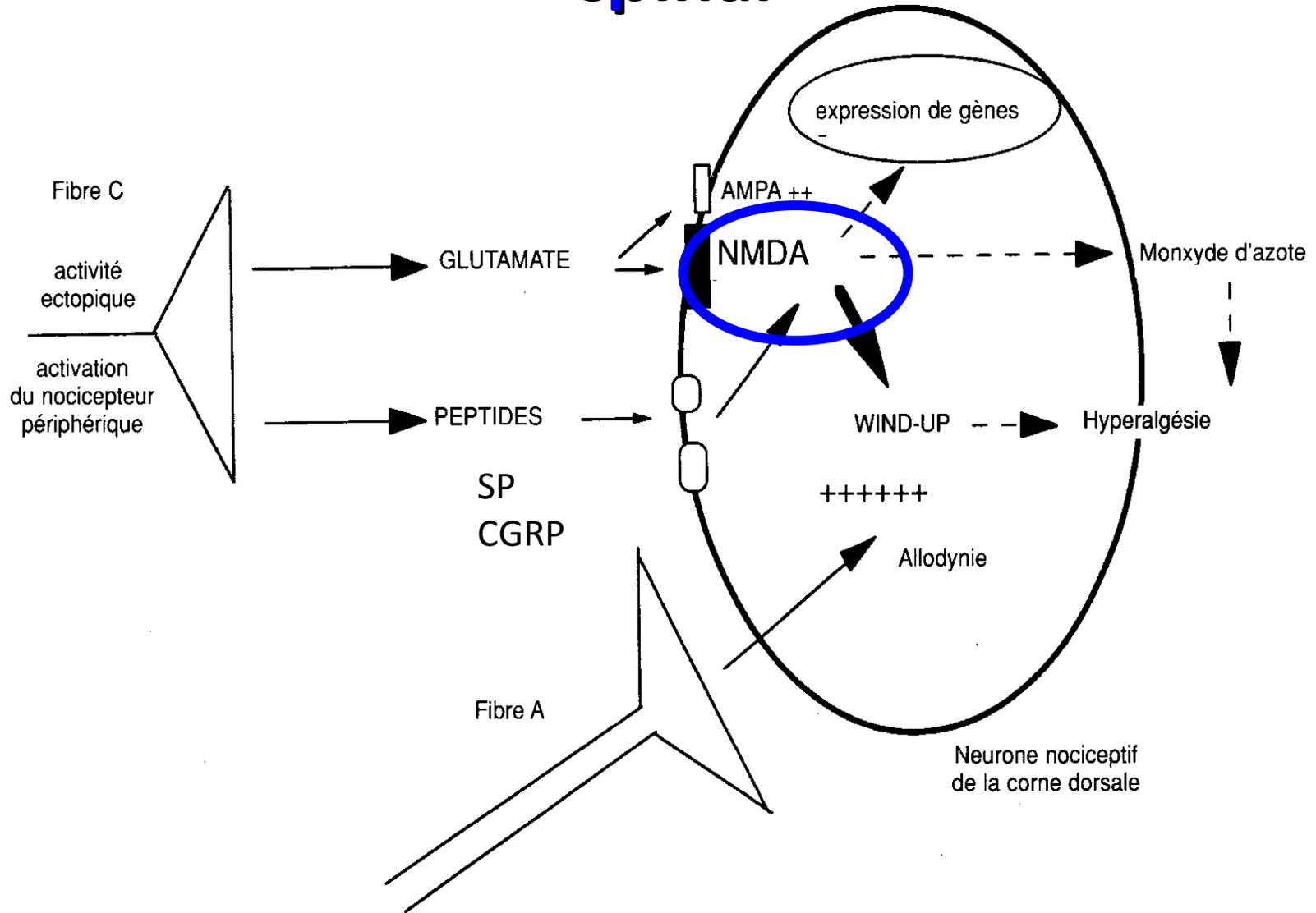
# HYPERALGÉSIE

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

# Hyperalgésie et NMDA



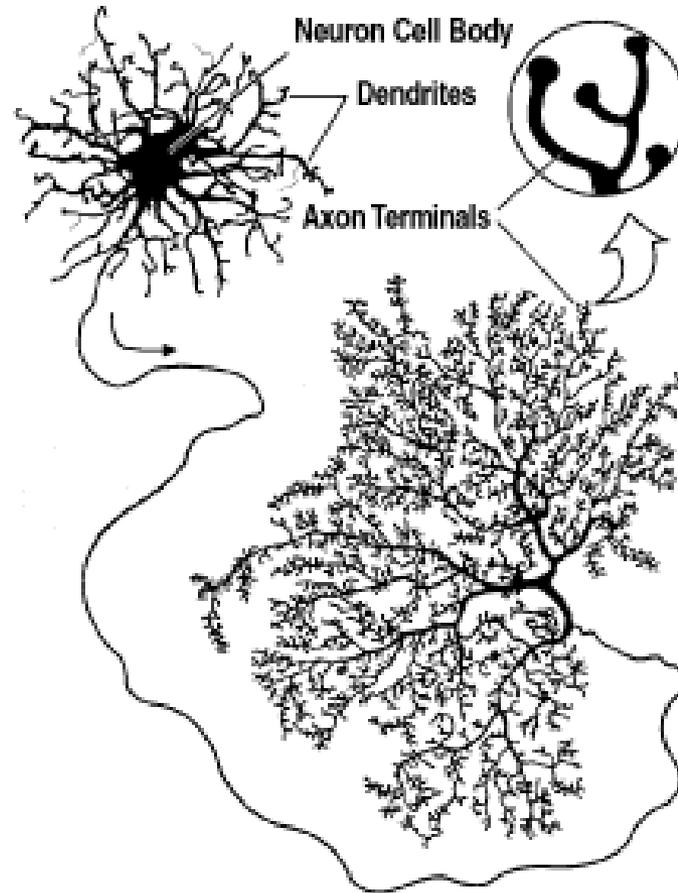
# Hyperalgésie secondaire et allodynie : niveau spinal



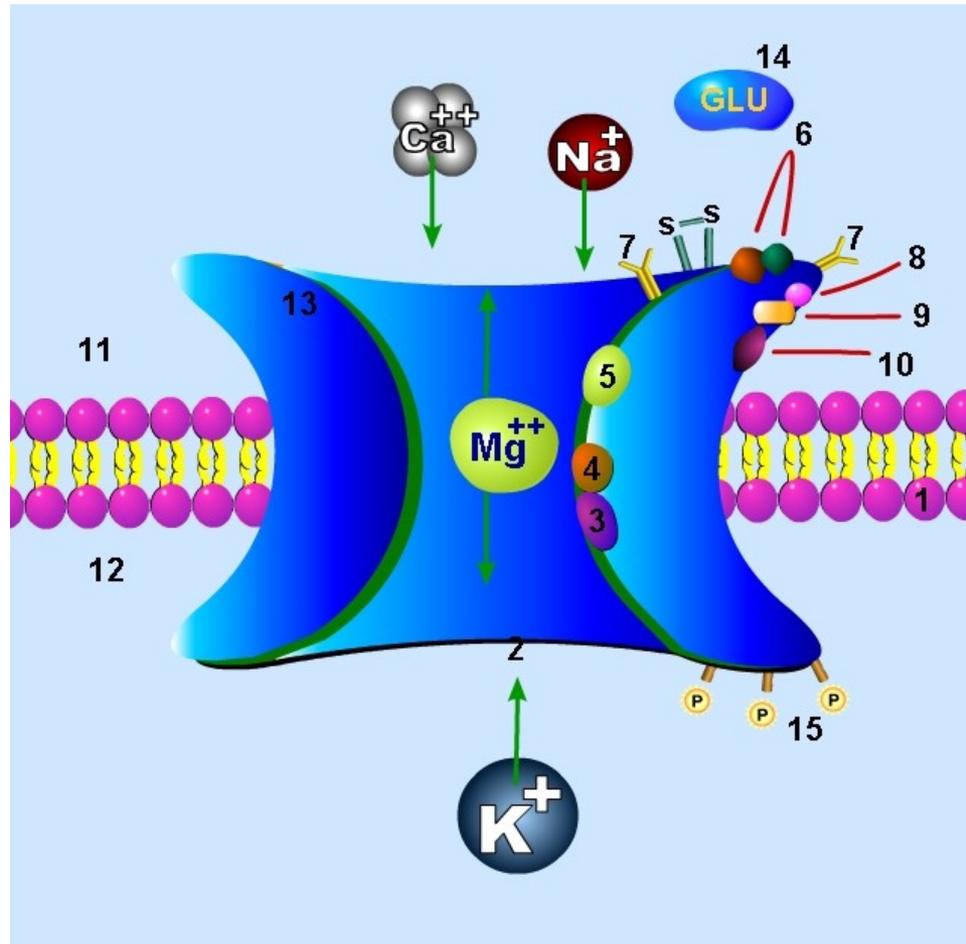
# WIND-UP et sprouting

- 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)

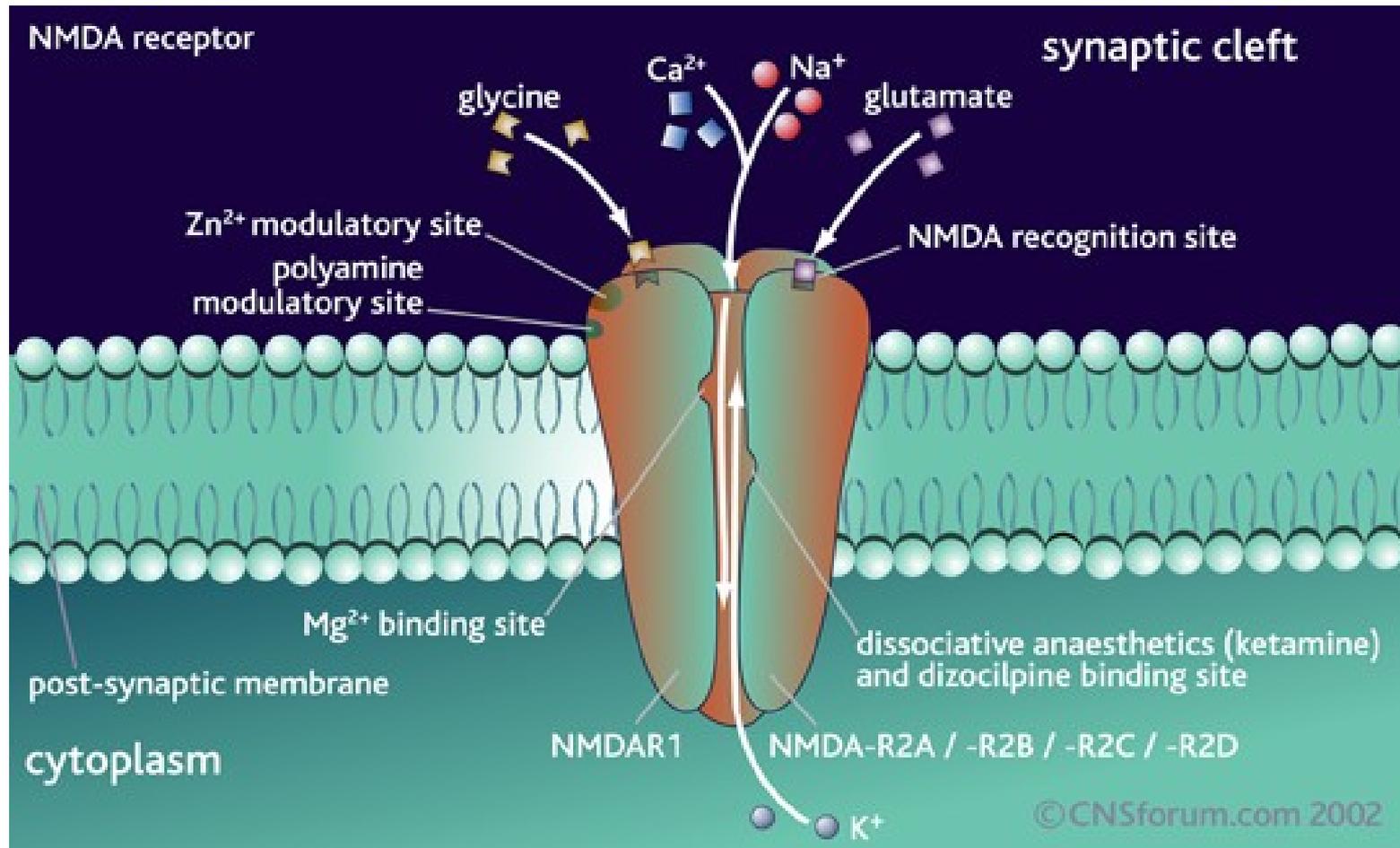
# Sprouting



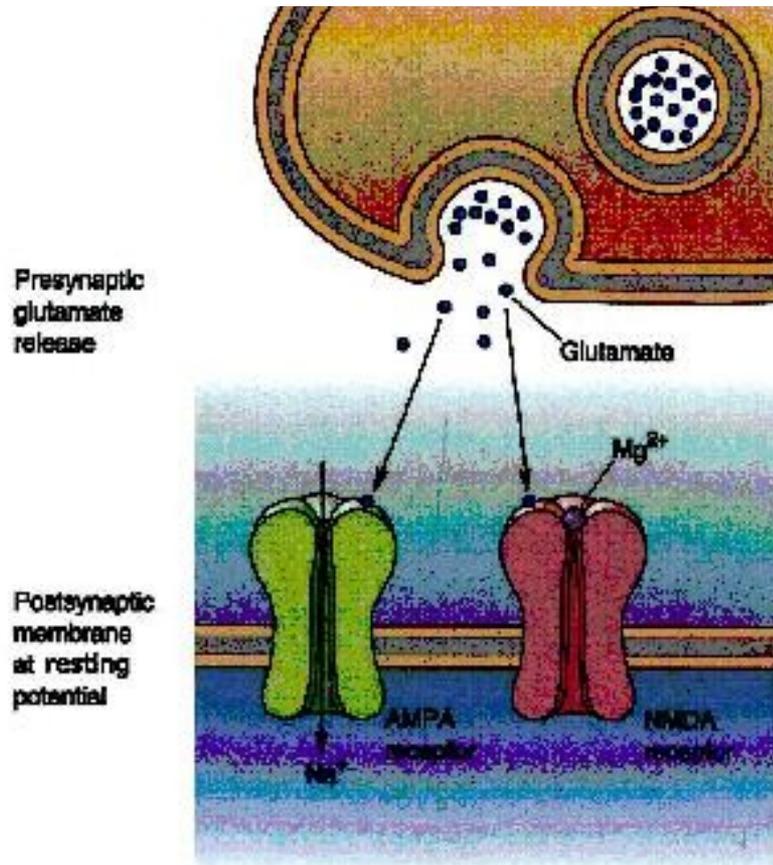
# Le récepteur NMDA



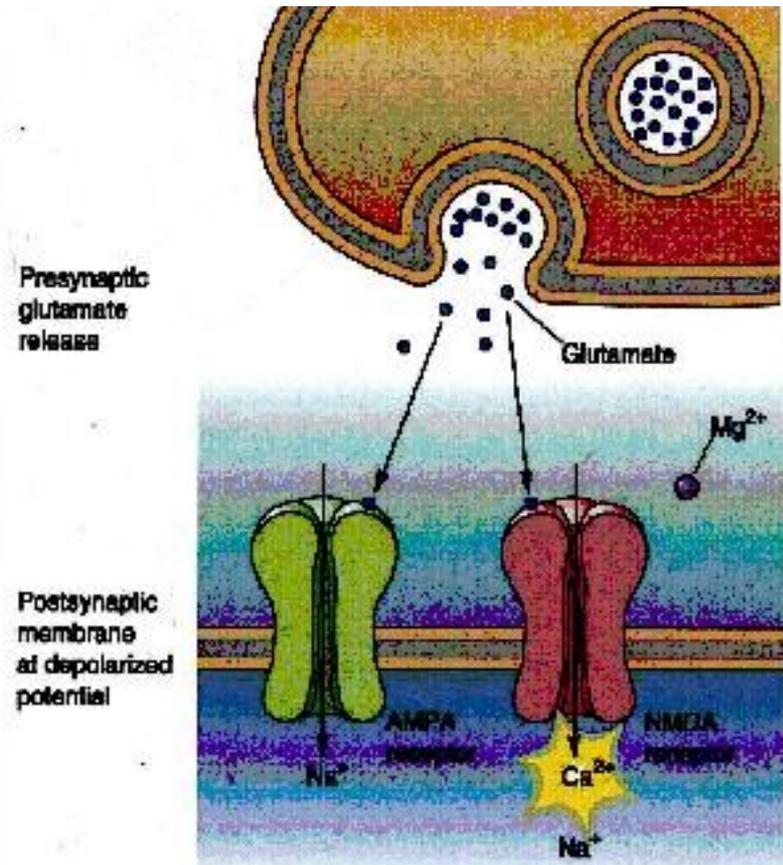
# Inhibition par kétamine



# Effet du glutamate NMDA



**A**



**B**

# Le rat ou l'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?

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

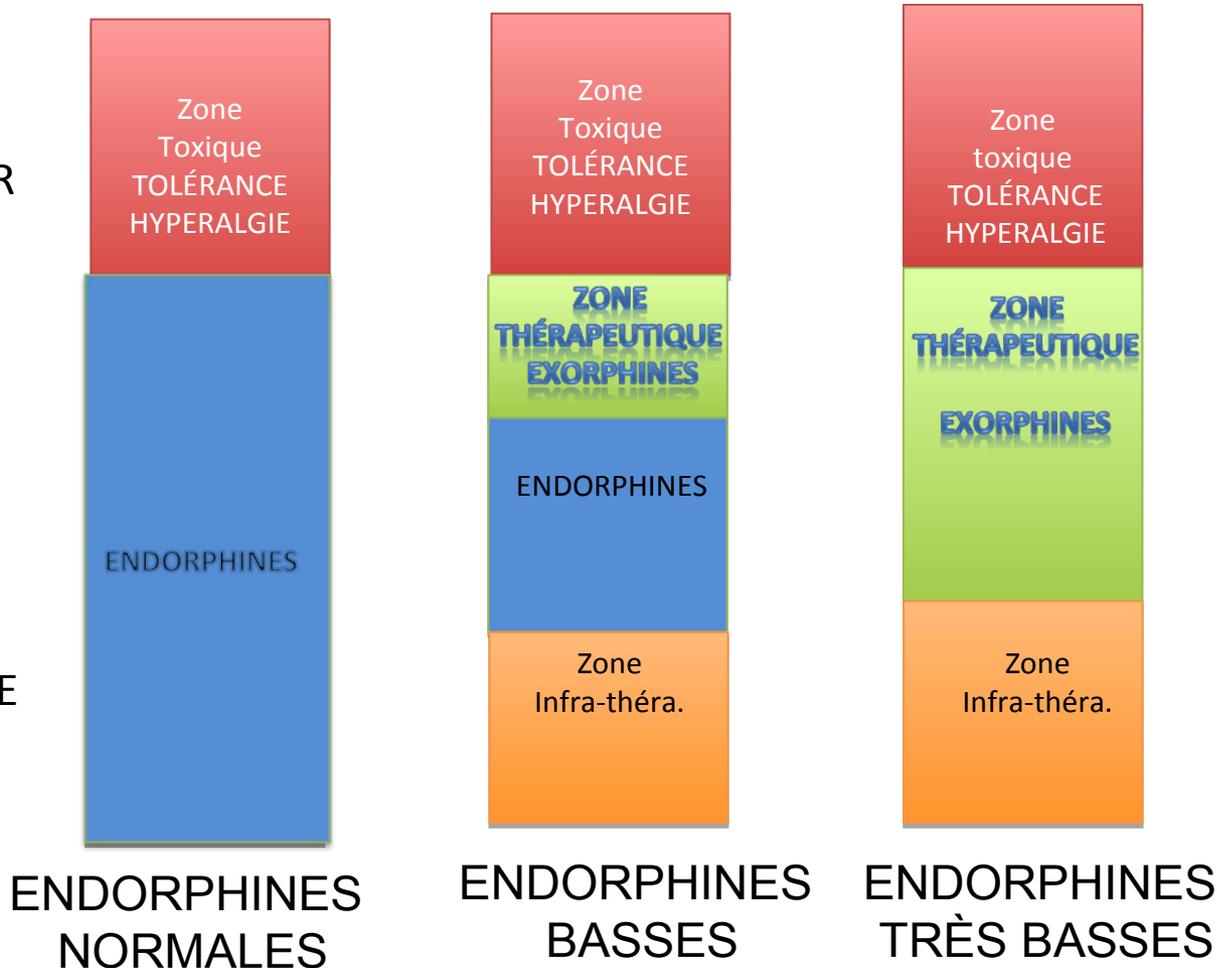
# Effet pronociceptif aussi?

- Tolérance et hyperalgie devrait être observée régulièrement chez sujets sains avec exposition aux opiacés (toujours 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

EXCÈS:  
RÉPONSE  
ALGIQUE PAR  
NMDA  
DOMINE

MANQUE:  
EFFET  
ANALGÉSIQUE  
DOMINE



PRONOCICEPTIF  
S'ACCROÎT

ANTINOCICEPTIF  
SURTOU

# Vérifier ces hypothèses

- Sujets sains avec infusion d'opiacés développent une tolérance ou seuil bas (rapide) puis allodynie, hyperalgésie
- Les consommateurs ont de l'hyperalgésie
- Les malades : observations de tolérance variables (douleur, endorphines, doses)!
- 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%
  - PARFOIS HYPERALGIE chez les **malades** (*groupe plus hétérogène endo + exorphines*)

# 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 Infusion d'opiacés à 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

# 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 Anlg 2003

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

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

# 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*

# 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?

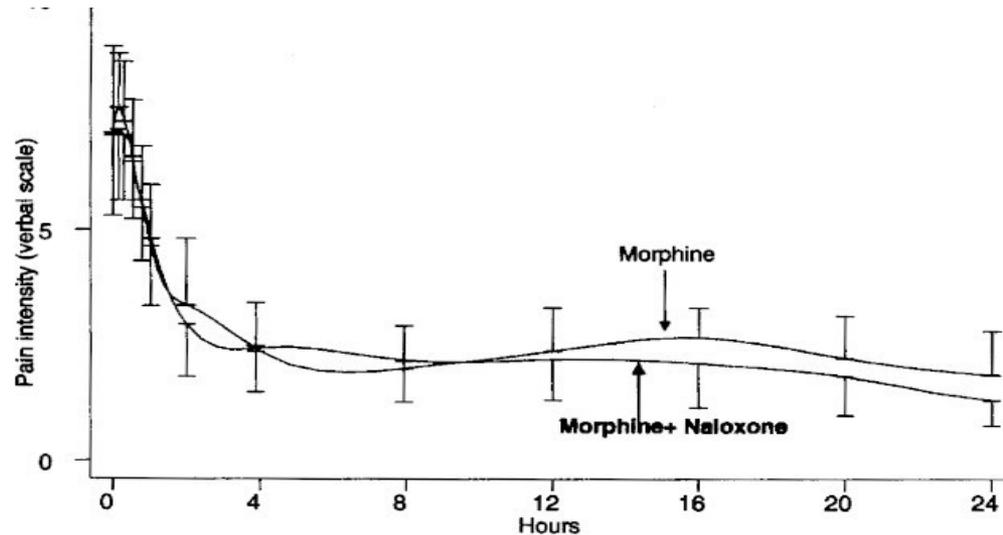


Fig. 1. Pain intensity through the 24 h of observation in the morphine and morphine + naloxone groups using the verbal numeric rating scale of pain intensity. 0, No pain; 10, worst pain imaginable. Morphine and morphine + naloxone groups exhibited similar levels of pain throughout the duration of the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

Pas chez des patients hyperalgiques

Cepeda S, Alvarez H et al. Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of side effects . Pain 2004, 107:41-6

# 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 D
  
- *Somme endorphine + exorphine basse pour nouvelle population de neurones*

# 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

# H6 Addicts présentent un 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*

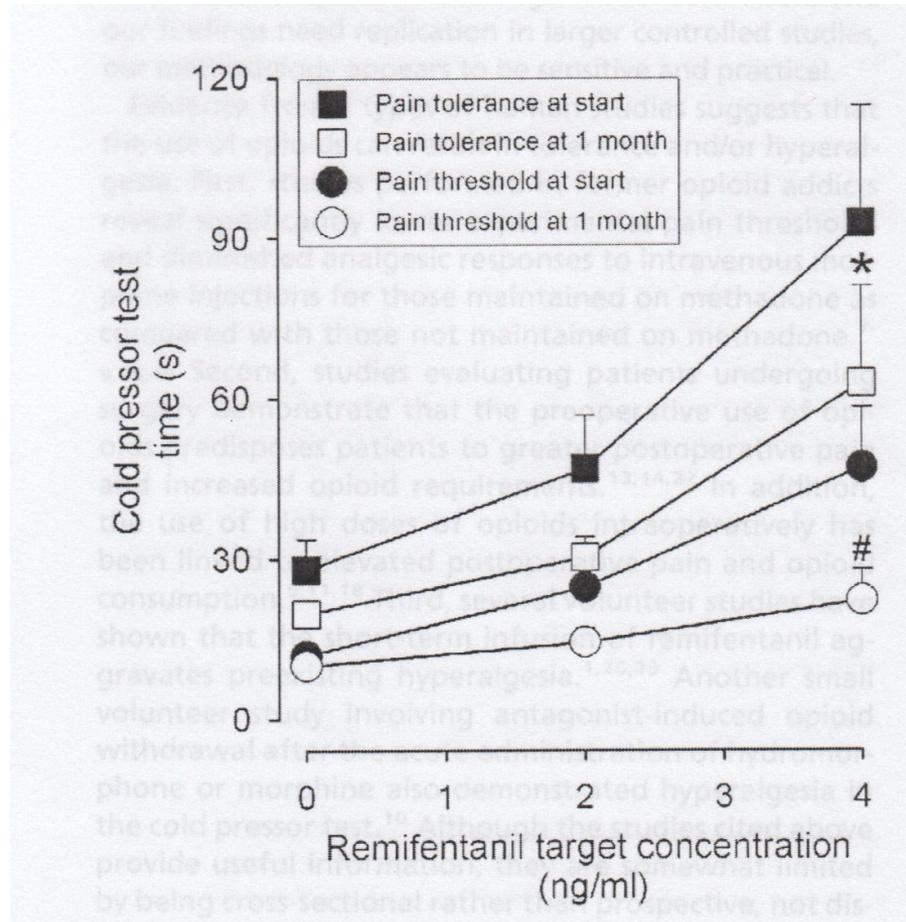
# Les hypothèses: douleur chronique

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

# H7 Pts avec dlr chronique développent tolérance aux opiacés?

- parfois
- 1 seule étude
- Pas assez de données
- **EVIDENCES INSUFFISANTES E**
- *Situation endorphine variable*
- *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
- Pas assez de données, douleur variable
- **EVIDENCES INSUFFISANTES E**
- *Situation endorphine variable*
- *Situation remplacement exorphine variable*
- *(sur-traitement, traitement, sous-traitement)*

# H9 Rotation d'opiacés améliore l'allodynie?

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

# Hypothèses: malades

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

# 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 répond bien aux anti-NMDA

# 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 addict
- 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 n) exposés aux opiacés.
- Phénomène impliquant le NMDA

# Résumé-2

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

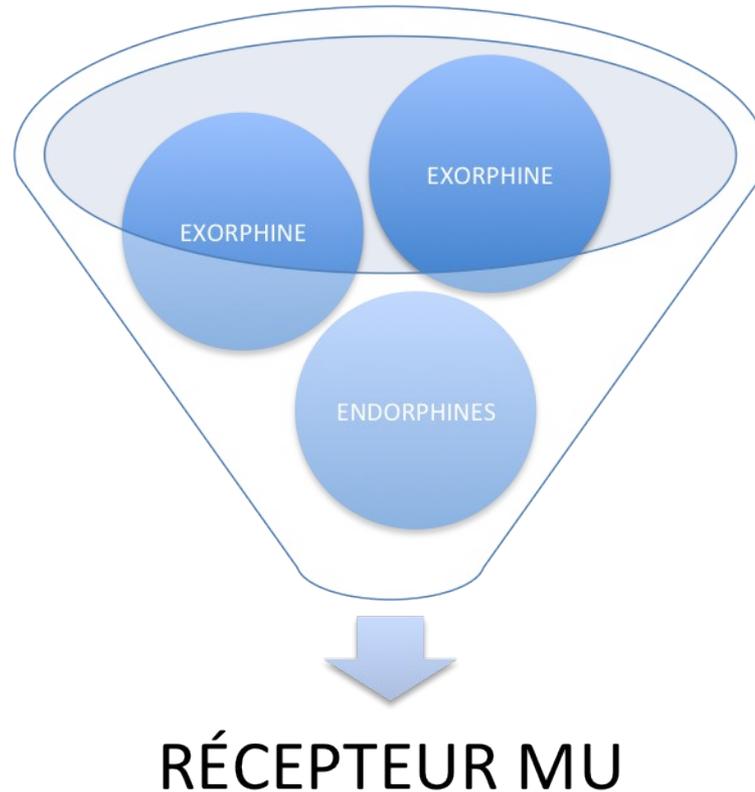
# Résumé-3

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

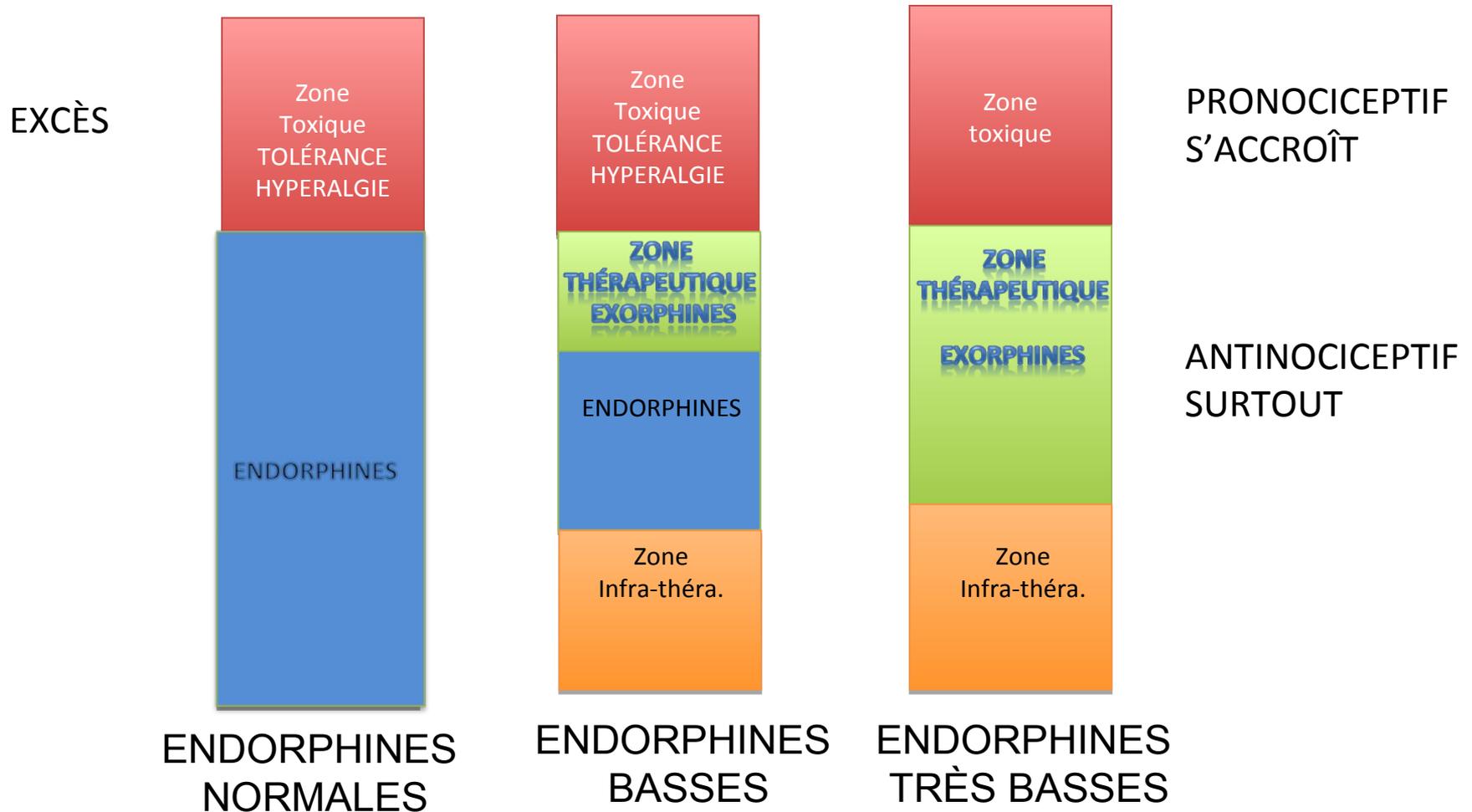
# Résumé-4

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

# ENDORPHINES ET EXORPHINES S'ADDITIONNENT



# 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

# CONCLUSIONS

- Éviter de donner plus d'analgésie que requis
- Observer si baisse d'efficacité des entredoses
- Recherche de signes nouveaux de réponse neuropathique
- Si tolérance ou hyperalgie : rotation ou introduire un anti-NMDA tôt (méthadone ou kétamine):
  - PRÉVIENT l'hyperalgie

# 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
- Rotation précoce si tolérance/ escalade
- Attention aux métabolites actifs (I Rénale)!
  - Rotation précoce
- coanalgésie anti-NMDA précoce si tolérance/hyperalgie

# CO-ANALGÉSIE ANTI-NMDA

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

# Exemple clinique

- Patiente avec néo du sein et douleurs os
- Oxycontin 20 mg TID po + ED d'oxycodone 5 mg (6\*j) = 180 EQMOS p.o. ou 90 EQMOS s.c. et toujours souffrante: consultation
- Patiente qui mâche l'oxycontin (20 mg TID) i.e. 40 EQMS po TID!
- Rotation avec Fentanyl 25 mcg/h
- Surdosage sévère!
- MS-Contin 3 BID = confort; pas ED!

# 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

**MERCI**