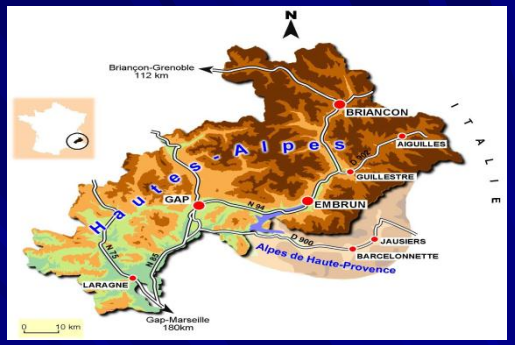
6 ème rencontre départementale de soins palliatifs

Fédération des
Soins Palliatifs
Des Hautes Alpes



HYPERALGESIE-OPIOIDES

Un patient sous opioïdes continue (recommence) à avoir mal, que faire ?

A BEDU P KERVYN EMSP 05
28 septembre 2012

Eliminer des causes simples

- Le patient n’a pas pris le traitement
- Grosse erreur dans les doses (conversion)
- Vomissements, mal absorption
- Événement intercurrent douloureux
- Progression de la maladie
- Hypercalcémie
- Douleur à forte composante psychogène
- Douleur neuropathique

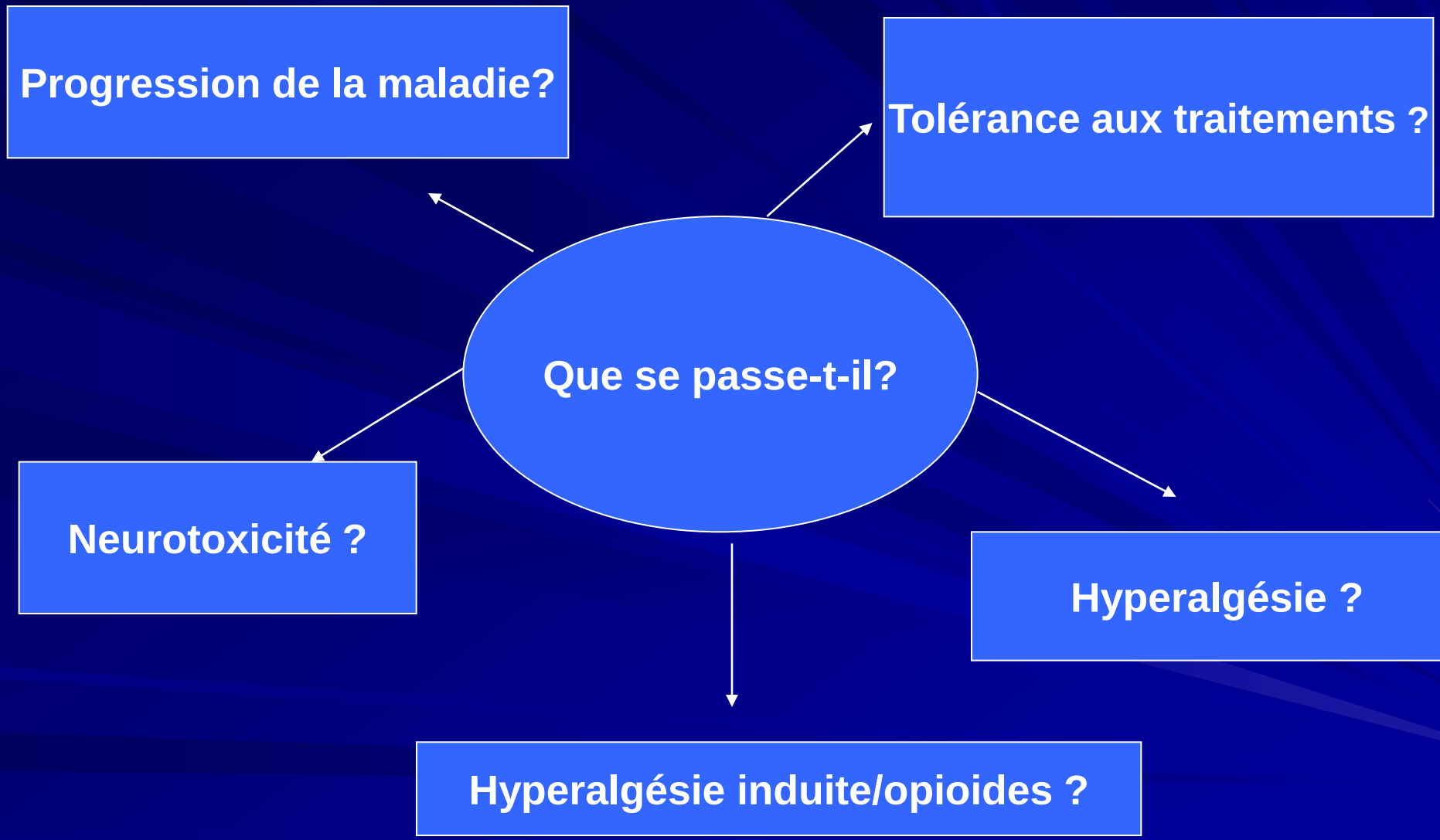
Contexte de douleurs réfractaires

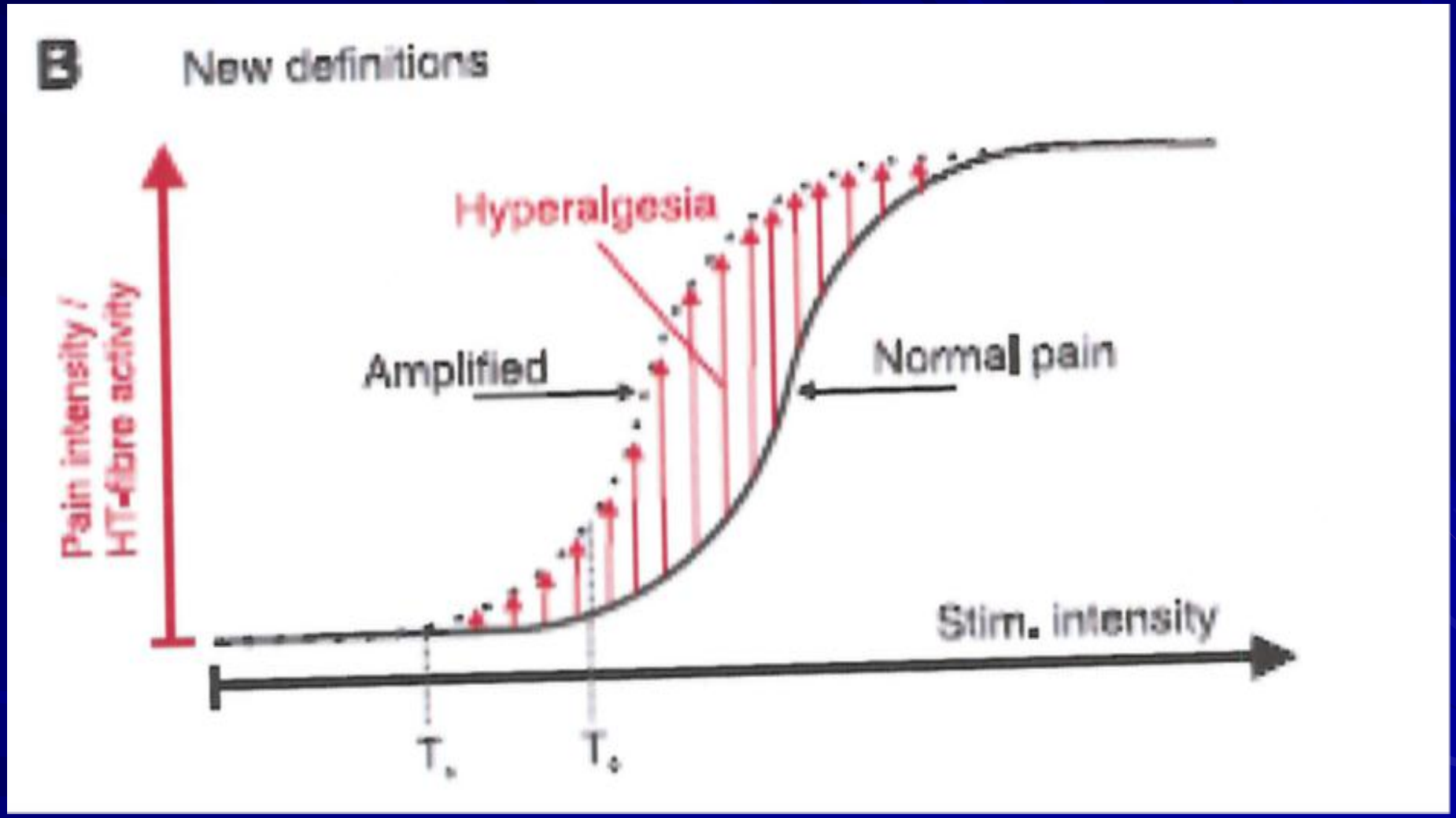
DOULEURS avec réponse médiocre aux traitements antalgiques conventionnels,

malgré adaptations posologiques et voies d’administration adéquates.

Large panel de douleurs réfractaires...

- Douleurs de plexopathies
- neuropathies
- ischémie des MI
- algies post-zostériennes
- syndromes douloureux complexes régionaux
- fibromyalgie
- odynophagies


Progression de la maladie?
Tolérance aux traitements ?
Que se passe-t-il?
Neurotoxicité ?
Hyperalgésie ?
Hyperalgésie induite/opioides ?


B
New definitions
Hyperalgesia
Amplified
Normal pain
Pain intensity / HT-fibre activity
Stim. intensity
T
T

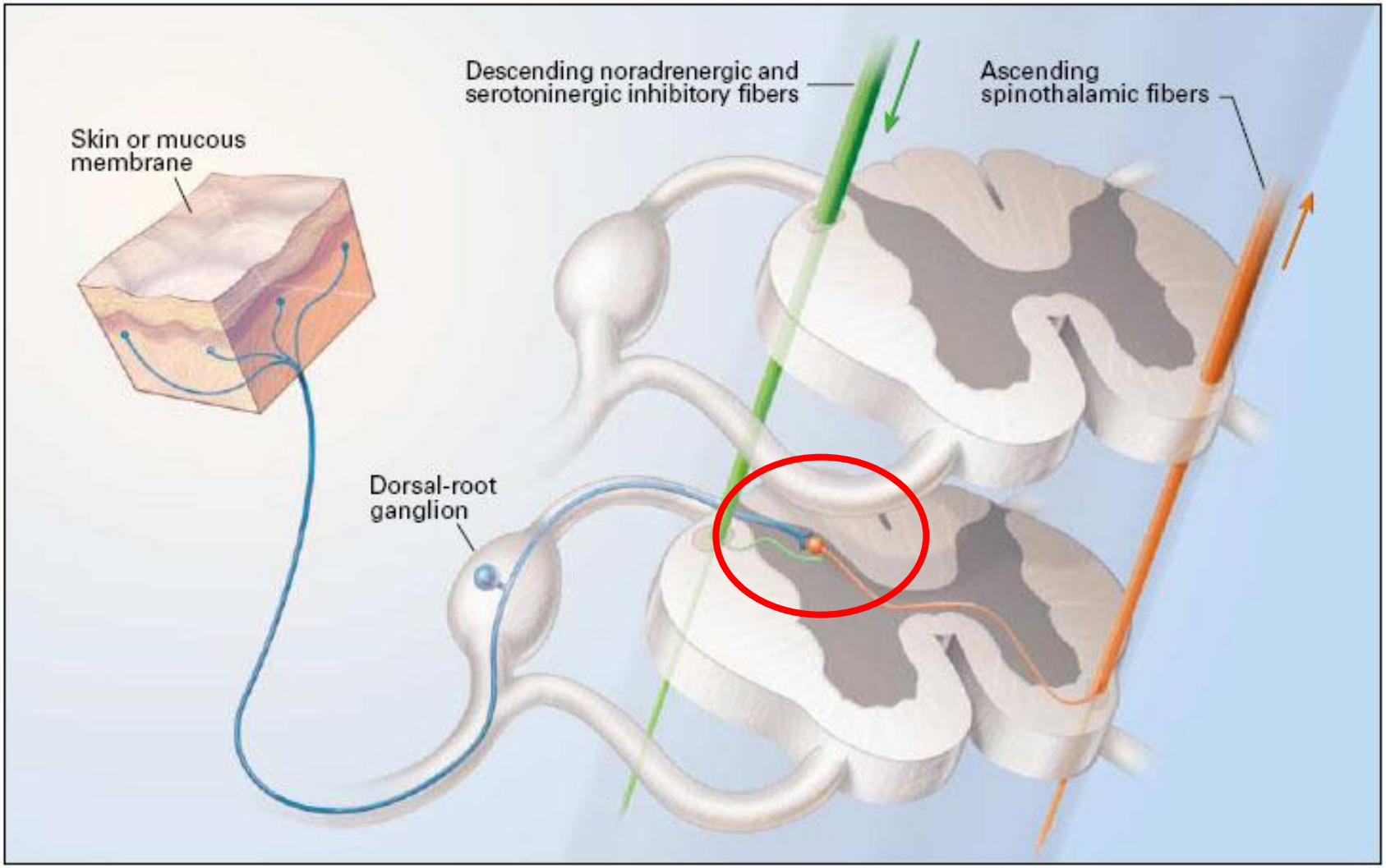


Figure 3. Pathway of Normal Pain Perception.

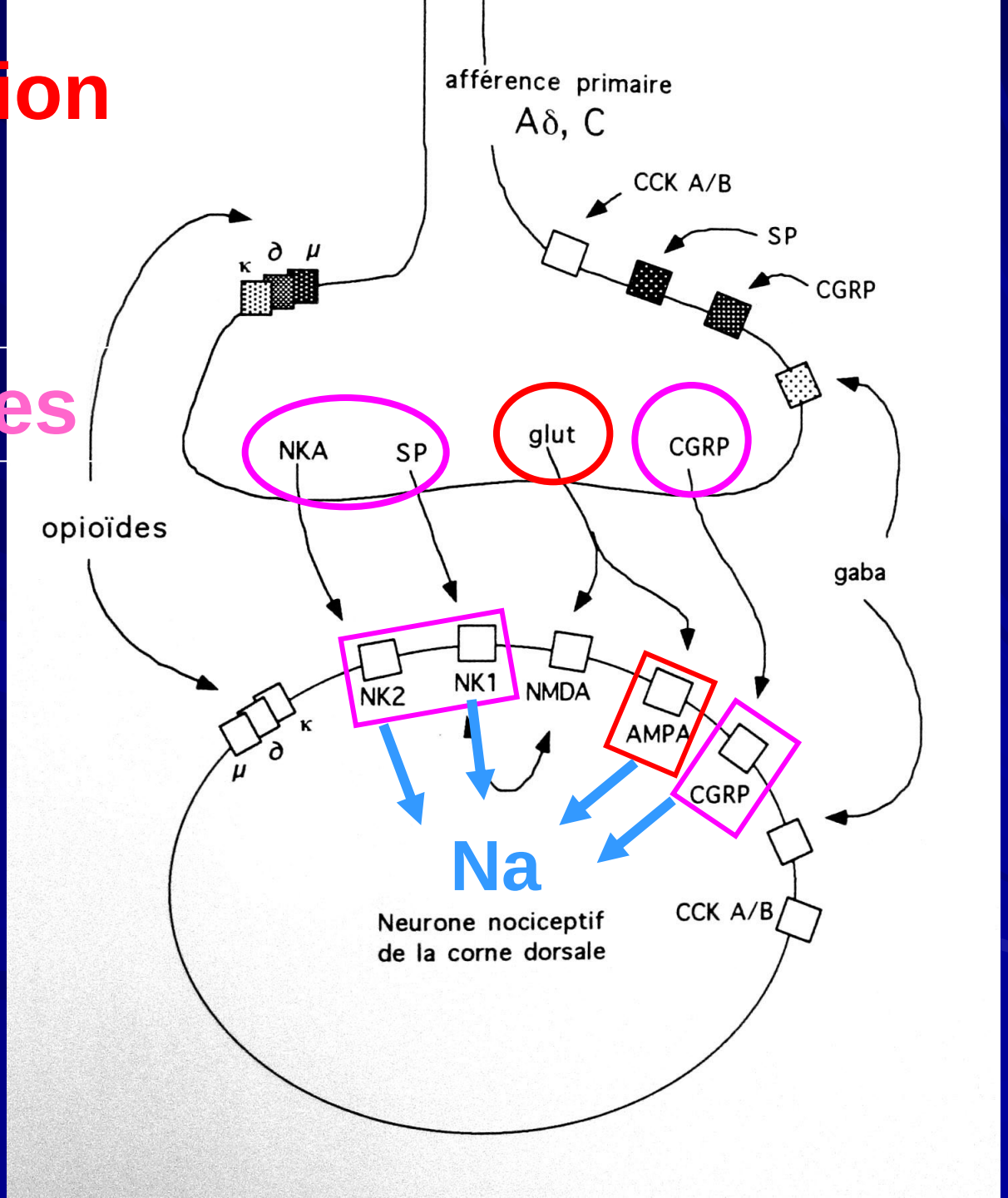
Noxious stimuli activate free nerve endings in the skin to generate signals that are conveyed through unmyelinated C fibers (blue) and small Aδ fibers to the neuronal bodies in the segmental dorsal-root ganglia, then proximally to the dorsal horn of the spinal cord, where they form synapses with second-order neurons.[68] Spinal cord neurons are subject to powerful descending inhibitory signals from the brain (green), mediated by the biogenic amines serotonin and norepinephrine. Drugs that potentiate the central effects of biogenic amines, such as tricyclic antidepressant drugs, may act by enhancing these descending pathways.[68] Endogenous opiates also contribute to descending inhibitory input. The net result of peripheral afferent input and descending inhibitory input is projected cephalad, joining other ascending fibers in the contralateral spinothalamic tract (orange). Information from the spinothalamic tract is integrated with input from brain-stem and cortical areas for the perception of specific aspects of pain, as well as more general affective components of pain perception.

Dépolarisation

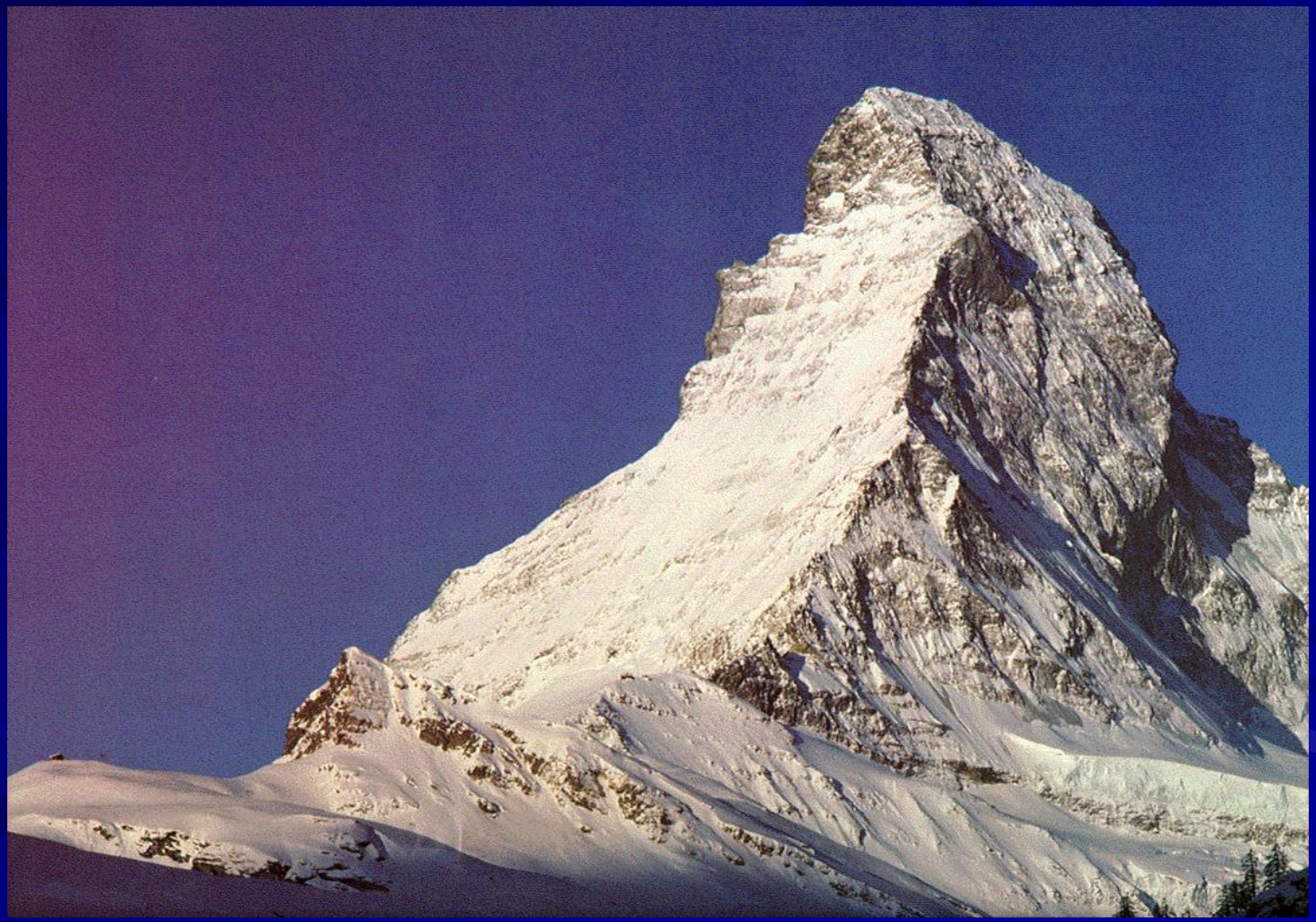
Neuropeptides

Glutamate,

récepteur ionotropique AMPA



Dorsal horn normal



Dorsal horn sensitized

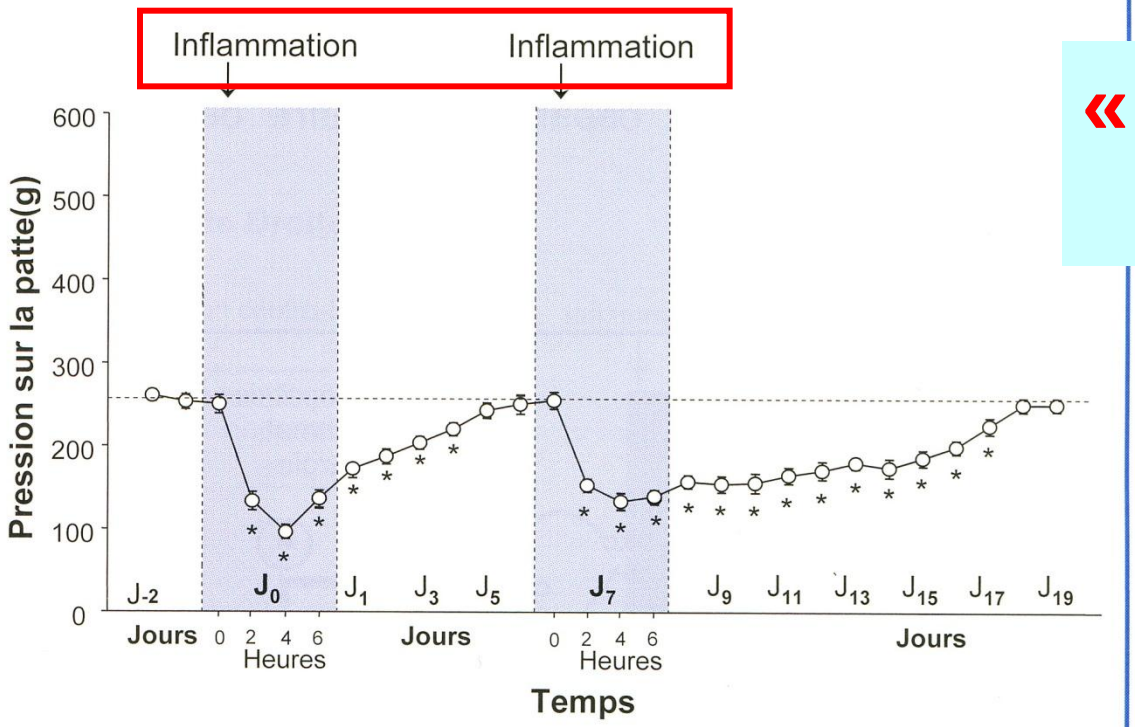
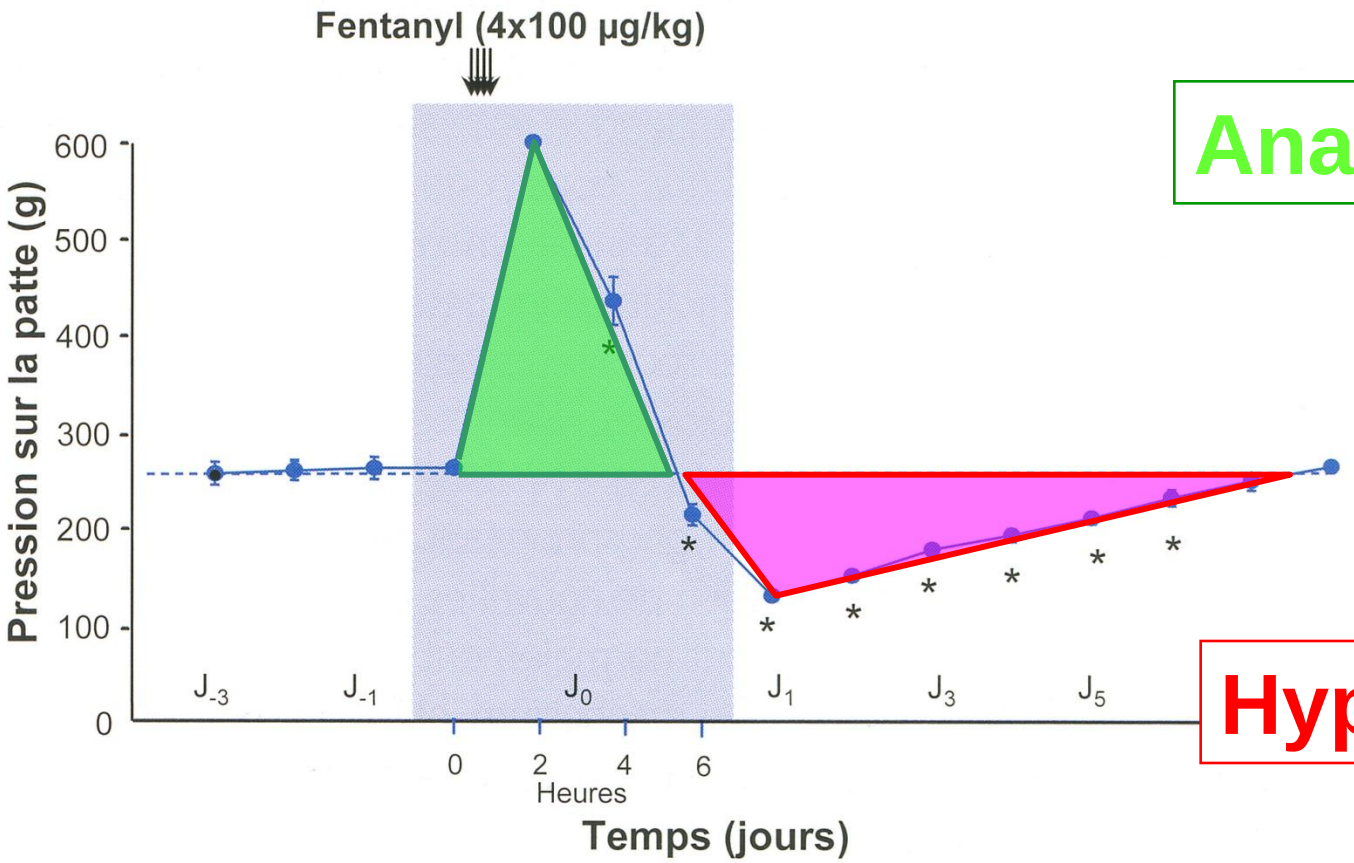


Figure 2. Hypersensibilité à la douleur induite par un premier épisode douloureux. Le seuil nociceptif mécanique (évocation d'un cri en réponse à la pression) des rats est évalué par le test de Randall-Selitto au niveau des pattes postérieures. Les rats reçoivent deux injections de carragénine provoquant une inflammation dans la patte gauche : une première à J0 et une seconde, 7 jours plus tard (J7). La seconde injection de carragénine (J7) induit une large amplification, tant en amplitude qu'en durée, de l'hyperalgésie inflammatoire. Des résultats similaires ont été obtenus lorsque la seconde inflammation est réalisée sur la patte contro-latérale (patte droite) qui n'avait auparavant subi aucune lésion, indiquant un processus central de sensibilisation à la douleur (d'après [6]).

« mémorisation » de la douleur

Sensibilisation Centrale

Engrammage



Analgésie

Hyperalgésie

Figure 3. Effets antalgique et hyperalgésique du fentanyl. Le seuil nociceptif mécanique (évocation d'un cri en réponse à la pression) des rats est évalué par le test de Randall-Selitto au niveau d'une patte postérieure. L'administration d'un analgésique opioïde puissant, comme le fentanyl (agoniste opioïde de type µ) provoque un effet analgésique immédiat, comme attendu, mais induit également une hyperalgésie de longue durée (jours) (d'après [14]).

ELSEVIER

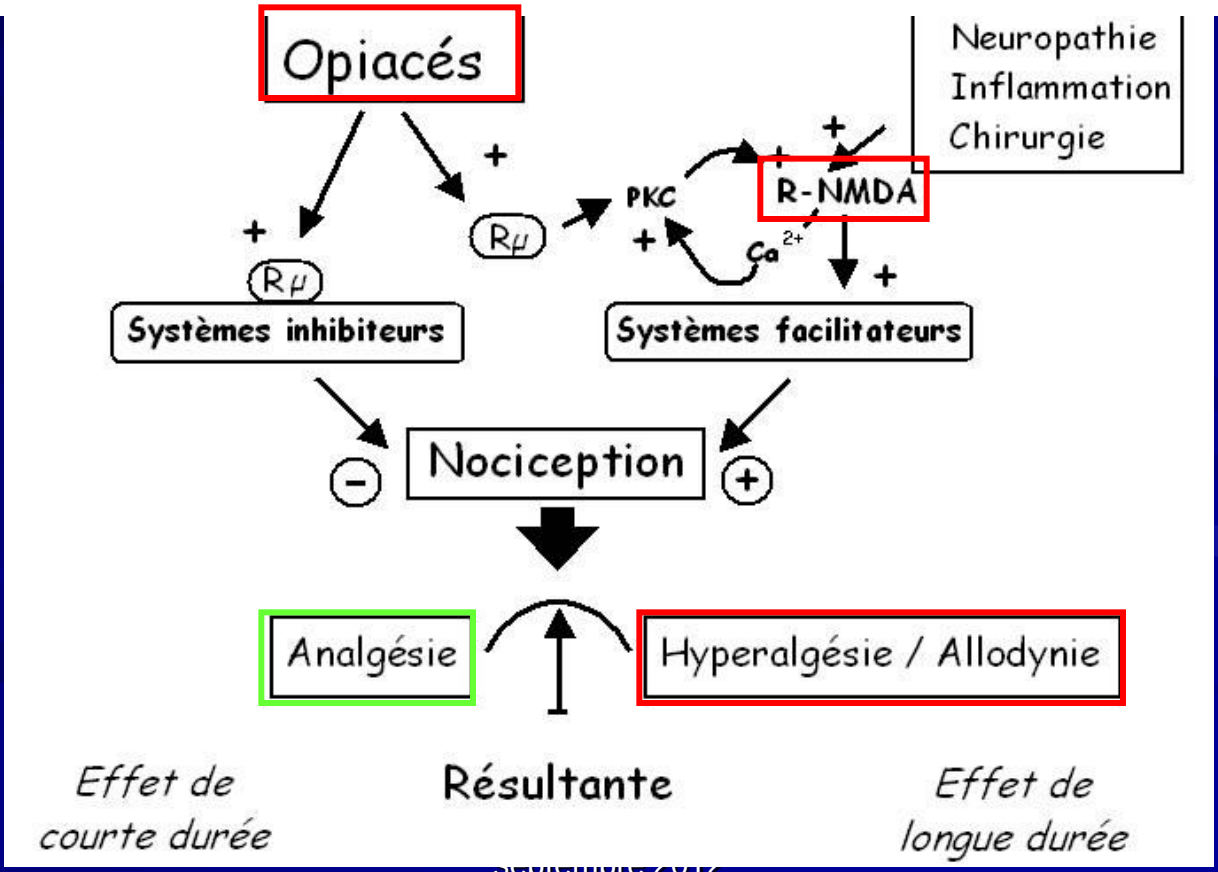
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 24 (2005) 1349–1359

Revue générale

annales françaises d'ANESTHÉSIE ET DE RÉANIMATION

Kétamine à faibles doses : antihyperalgésique, non analgésique
Low doses ketamine: antihyperalgesic drug, non-analgesic

P. Richebé [a,b], C. Rivat [b], B. Rivalan [a,b], P. Maurette [a,*], G. Simonnet [b]



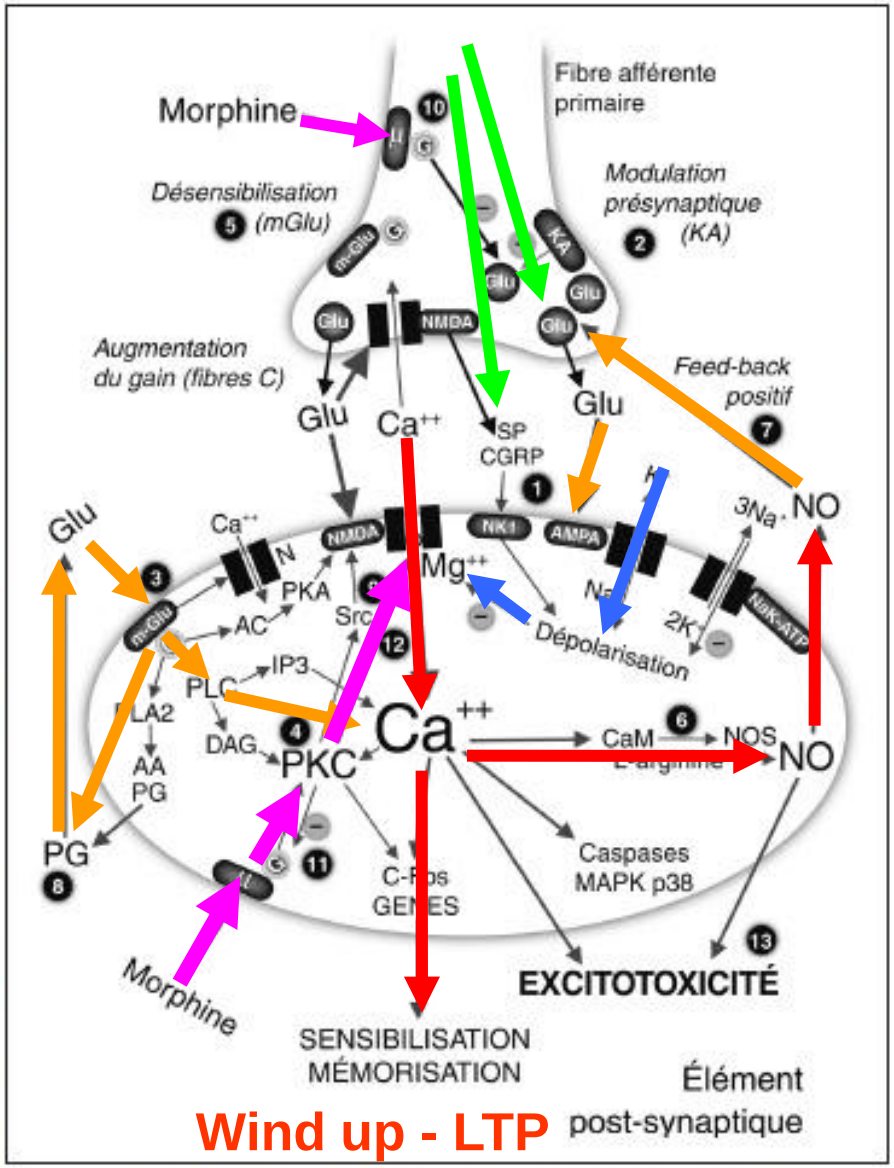
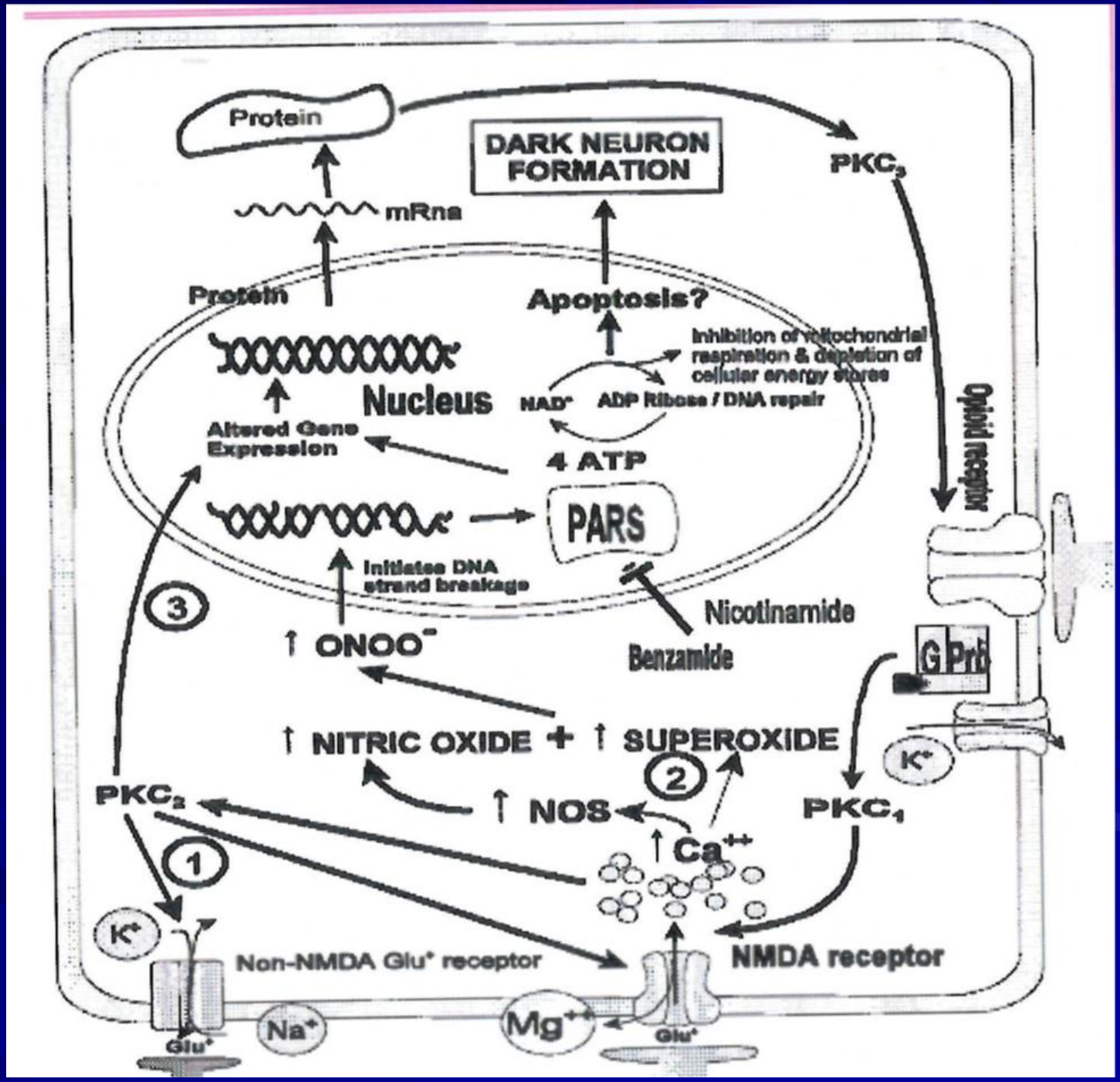
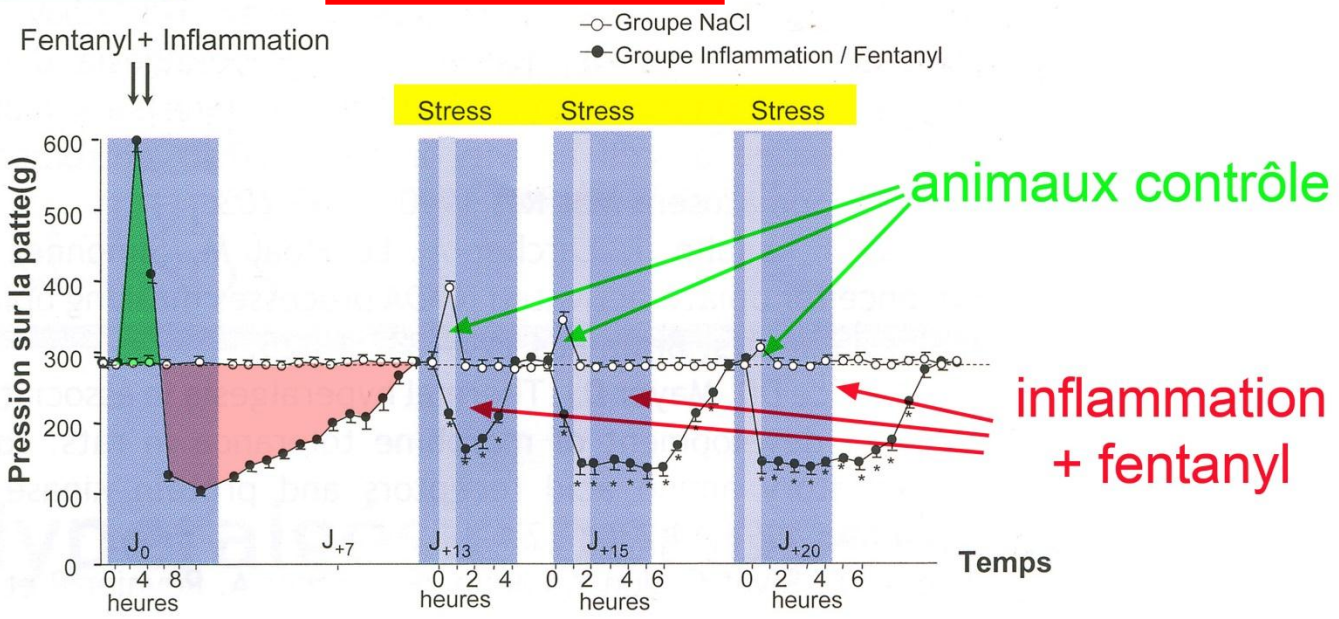


FIG. 7 – 1) Les FAP activent les récepteurs AMPA et les récepteurs aux neurokinines (SP et CGRP). La dépolarisation des couches superficielles de la moelle va lever le bloc magnésien du récepteur NMDA. 2) Des récepteurs KA présynaptiques atténuent la libération de glutamate. 3) En fonction du type de leur protéine G, les récepteurs métabotropiques remplissent plusieurs fonctions : (a) activation d'une phospholipase C qui hydrolyse le phosphatidyl-inositol en inositol-triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG) ; l'IP3 est un second messager qui libère du calcium à partir de stocks intracellulaires ; (b) libération d'acide arachidonique (AA) sous l'action de la phospholipase A2 (PLA2) et synthèse de prostaglandines (PG) ; (c) augmentation du taux d'AMPc intracellulaire qui influence l'activité de la protéine kinase A (PKA), par le biais d'une adénylate cyclase (AC) ; (d) ouverture d'un canal calcique de type N. 4) La synthèse de DAG active, comme le calcium, une protéine kinase C (PKC). 5) Certains récepteurs métabotropiques qui modulent le degré de dépolarisation de l'élément présynaptique peuvent subir une désensibilisation. 6) L'influx calcique active une NO-synthase neuronale (NOS) calmoduline-dépendante et la production de monoxyde d'azote (NO) à partir de la L-arginine. 7) Le NO rétrodiffuse vers l'élément présynaptique où il augmente la libération de glutamate, un des mécanismes centraux de la LTP. 8) Les PG joueraient également un rôle dans la LTP. 9) La PKC active la cascade de la tyrosine kinase de type Src et module *(up-regulation)* le fonctionnement du canal NMDA (phosphorylation d'un résidu tyrosine). 10) Les opioïdes diminuent la libération présynaptique de neurotransmetteurs, glutamate et substance P. 11) La protéine G du récepteur μ active dans le même neurone l'isoforme γ de la protéine kinase C qui provoque la désensibilisation du récepteur μ et la phosphorylation du récepteur NMDA. 12) Celle-ci a deux conséquences : elle augmente la probabilité d'ouverture du canal et permet surtout la levée du bloc magnésien malgré la polarisation de la membrane. 13) Une augmentation incontrôlée de la concentration calcique intraneuronale, secondaire à l'activation excessive des récepteurs NMDA, induit une cascade d'événements nocifs dont l'issue ultime est la mort cellulaire (excitotoxicité).


Protein
DARK NEURON FORMATION
PKC$_3$
mRna
Protein
Apoptosis?
Inhibition of mitochondrial respiration & depletion of cellular energy stores
Nucleus
NAD$^+$
ADP Ribose / DNA repair
Opioid receptor
Altered Gene Expression
4 ATP
PARS
Initiates DNA strand breakage
3
Nicotinamide
Benzamide
↑ ONOO$^-$
G Prot
↑ NITRIC OXIDE + ↑ SUPEROXIDE
K$^+$
2
PKC$_2$
↑ NOS
PKC$_1$
↑ Ca^{++}
1
K$^+$
Non-NMDA Glu$^+$ receptor
NMDA receptor
Na$^+$
Mg^{++}
Glu$^+$
Glu$^+$

Mise en jeu d'opioïdes endogènes par des stress non nociceptifs et processus de chronicisation de la douleur.



A J0, les rats reçoivent quatre injections de fentanyl (4 × 100 µg/kg), espacées de 15 min, et subissent une inflammation de la patte gauche (injection de carragénine), 5 min après la 1ère injection de fentanyl.

Un groupe de rats contrôle ne subit ni inflammation, ni administration de fentanyl.

Deux semaines plus tard (J13), les rats subissent un stress environnemental non nociceptif d'une heure (changement de cage et intensité d'éclairage augmentée). Contrairement aux animaux contrôle qui développent une réponse analgésique limitée à la durée du stress, les animaux ayant vécu une douleur inflammatoire traitée par du fentanyl, développent une hyperalgésie de plusieurs heures (1er stress) qui va s'amplifier (plusieurs jours) lors des 2e et 3e stress.

la mise en jeu de peptides opioïdes endogènes, libérés au cours de ces stress environnementaux non nociceptifs, favorise l'expression de l'hypersensibilité latente à la douleur et rend les animaux plus vulnérables au processus de chronicisation de la douleur

QUE FAIRE ?

- Utiliser les opioïdes à « bon escient »
- Utiliser les co-antalgiques
- Pratiquer une rotation
- Utiliser les anti-hyperalgésiques
- Utiliser la méthadone

Utilisation des opioides

- Repérer les « mauvais répondeurs » de façon rapide
- Indice d’escalade des opioides
- Douleurs neuropathiques associées

CO-ANTALGIQUES

- Paracétamol
- Anti-inflammatoires
- Radiothérapie
- Clonidine (Catapressan®)
- Lutte contre le stress et l'anxiété
- Physiothérapie
- ……

Quand penser à une rotation ?

- Présence de signes de toxicité

Douleurs contrôlées mais…

- • Hallucinations (visuelles, auditives, sensitives)
- • Cauchemars, confusion, délirium
- • Nausées, vomissements,constipation opiniâtre
- • Prurit, transpiration

HYPERALGESIE

- Commodité d'administration

RAPPELS

- **NEUROTOXICITE** ≠ **SURDOSAGE**

- Myoclonies
- Hallucinations
- hyperalgésie

- Somnolence
- Diminution de la fréquence respiratoire

ANTI HYPERALGESIQUES

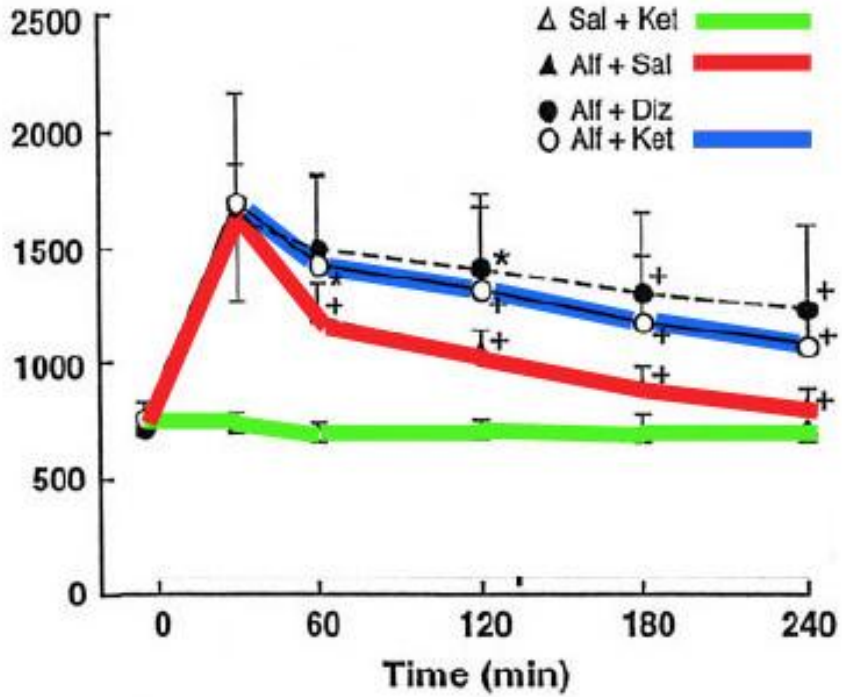
- Kétamine
- Néfopam ?
- Gabapentine, prégabaline ?

The Effect of Ketamine on Opioid-Induced Acute Tolerance: Can It Explain Reduction of Opioid Consumption with Ketamine-Opioid Analgesic Combinations?

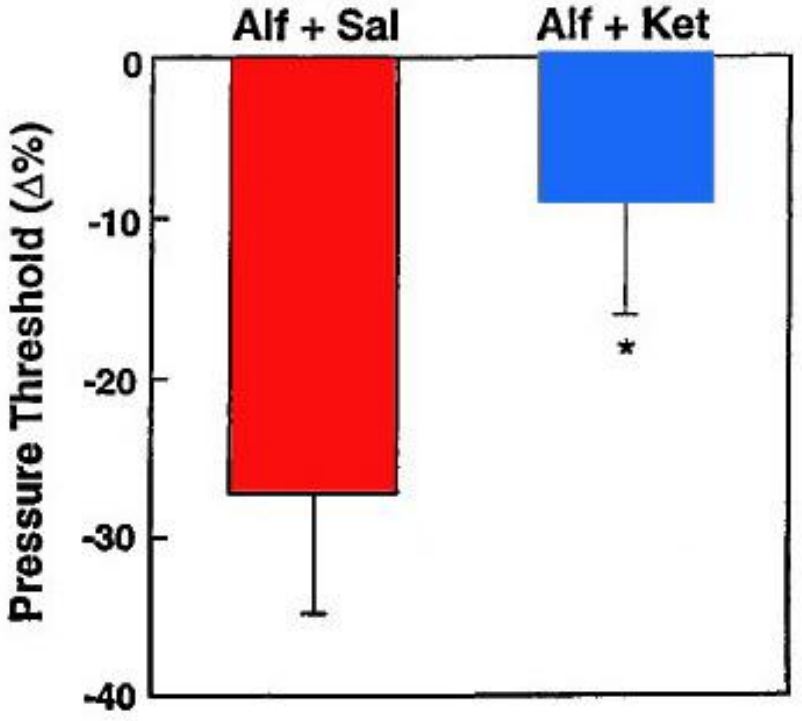
(Anesth Analg 2000;91:1483–8)

Igor Kissin, MD, PhD*, Cheryl A. Bright, BS*, and Edwin L. Bradley, Jr., PhD†

Seuil de la douleur (grammes)



Pendant la perfusion



23 h post alfentanil

DOULEURS CHRONIQUES

+++

Douleur neuropathique
Douleur cancéreuse

moins de morphine,
plus de kétamine...

Clack JL, Kalan GE.
*J Pain Symptom Manage **1995** ; 10 : 310-314.*

- *homme de 39 ans, cancer du sinus maxillaire*
- *douleur réfractaire au fentanyl transdermique (1600 µ.h^{-1}), à la morphine en perfusion (330 mg.h^{-1}) et aux opioïdes périmédullaires*
- *Un médecin anesthésiste injecte 50 mg de kétamine i.v. qui calment la douleur pendant 30 min.*
- *perfusion (100 mg.h^{-1}), permettant l'ablation du cathéter péridural et du fentanyl.*

Ketamine in Chronic Pain Management: An Evidence-Based Review

REVIEW ARTICLE

Anesth Analg 2003;97:1730–9

Graham Hocking, MB, ChB, DMCC, FRCA, FFPMANZCA*†, and
Michael J. Cousins, MB, BS, MD, FANZCA, FRCA, FFPMANZCA, FAChP (RACP)*

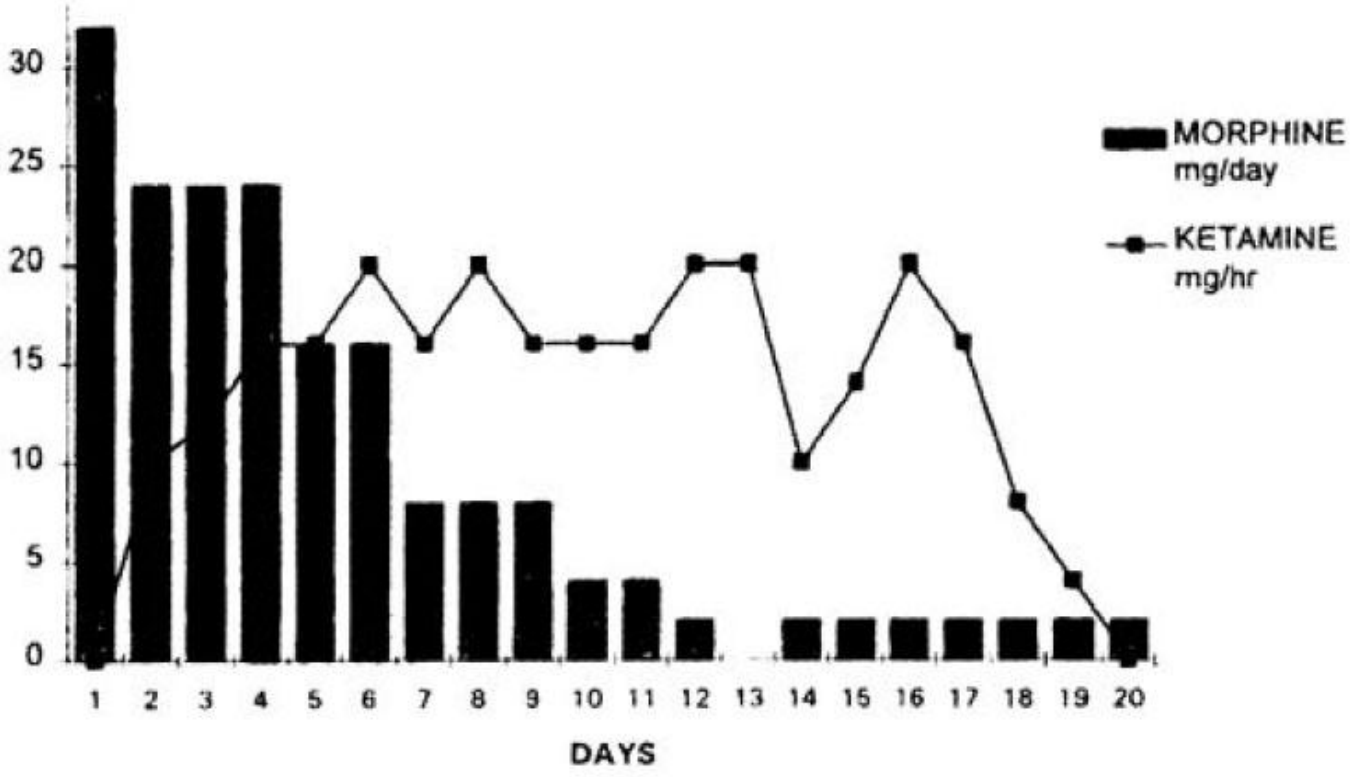


Figure 1. Intrathecal morphine and ketamine dose in a patient who presented with a severe acute on chronic episode of neuropathic pain. Reproduced with permission from The Journal of Pain and Symptom Management 1997;14:129–32 (24).

J Pain Symptom Manage. 2003;26(3):867-75.

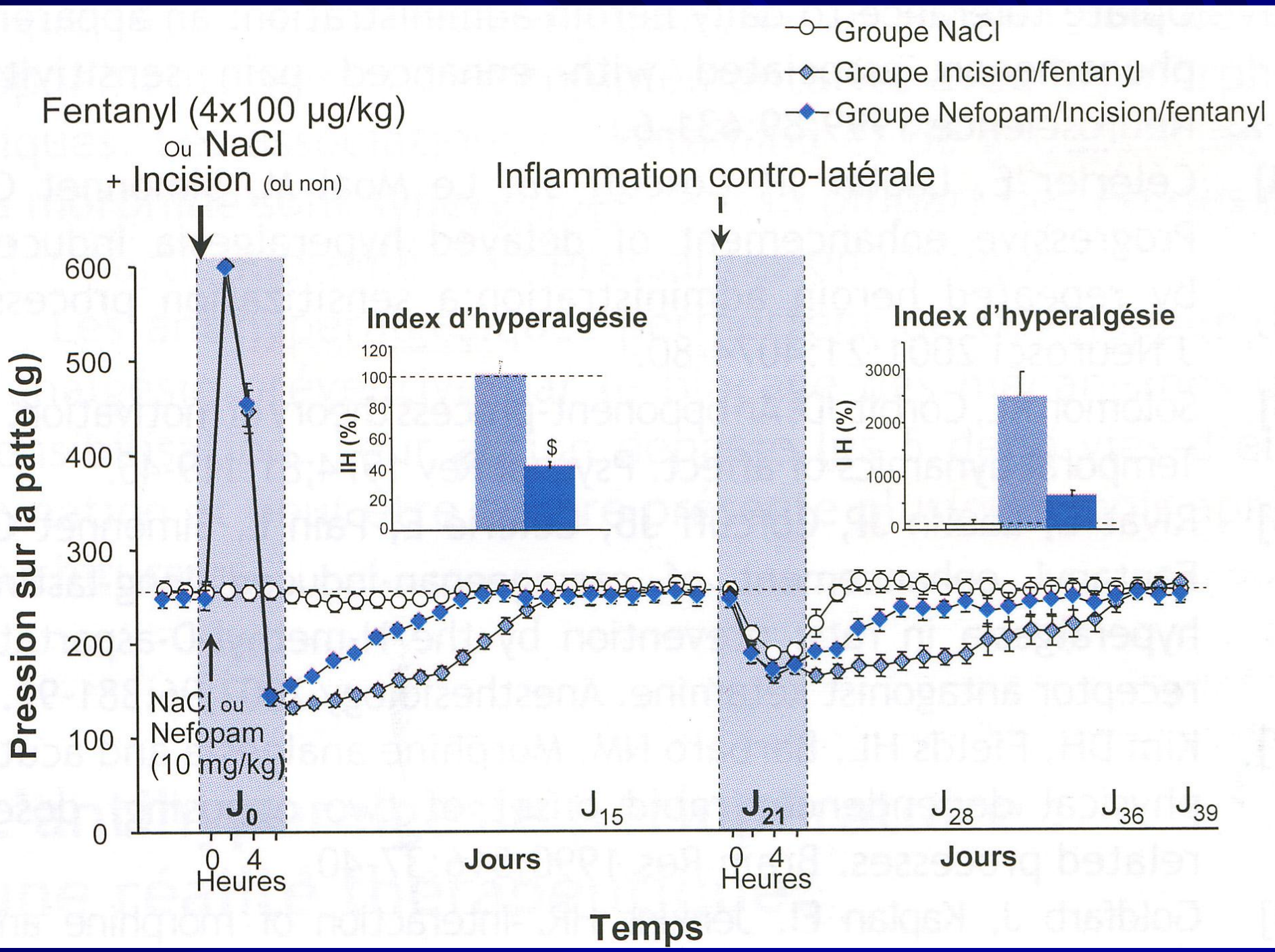
Comment in:
J Pain Symptom Manage. 2004 Aug;28(2):100-2.

Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review.

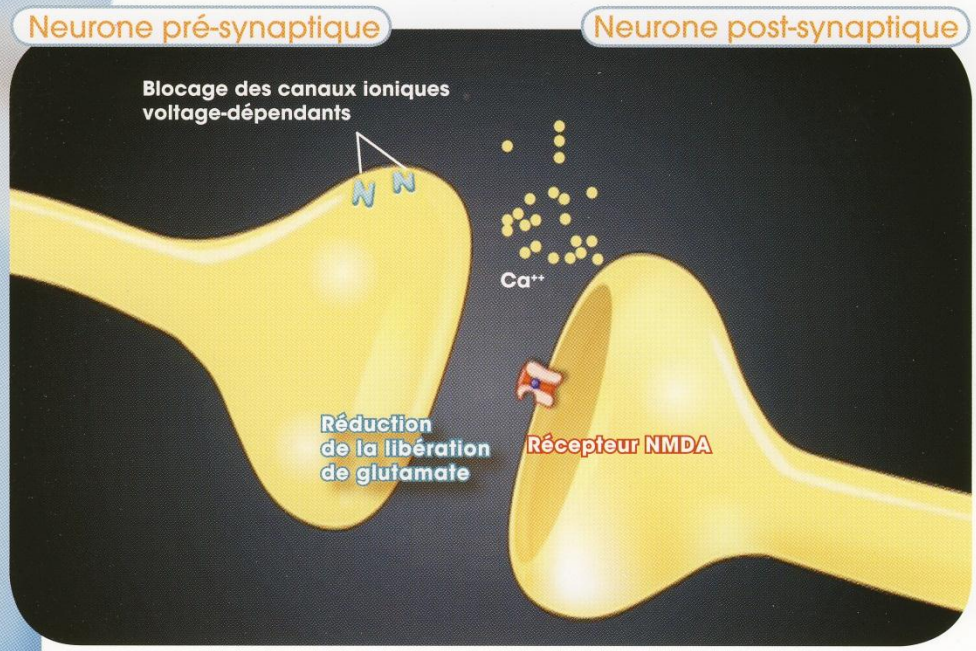
Bell RF, **Eccleston C**, **Kalso E**.

Pain Clinic, Department of Anesthesia and Intensive Care, Haukeland University Hospital, 5021 Bergen, Norway.

Ketamine is increasingly being used as an adjuvant to opioids in the treatment of refractory cancer pain. This systematic review examines the available evidence. Randomized, controlled trials, with or without crossover, were included. Studies were identified from MEDLINE, EMBASE, CANCERLIT, the Cochrane Library, handsearched reference lists from review articles and chapters from standard textbooks on pain and palliative care and reference lists from papers retrieved. Four randomized, controlled studies were identified. Two were excluded due to poor quality. Both included studies concluded that ketamine improves morphine treatment in cancer pain. Quantitative meta-analysis was not possible. The available evidence is not sufficient to conclude that ketamine improves the effectiveness of opioid treatment in cancer pain. High quality, randomized, controlled trials with larger numbers of patients and standardized, clinically relevant routes of administration of ketamine are needed.


Groupe NaCl
Groupe Incision/fentanyl
Groupe Nefopam/Incision/fentanyl
Fentanyl (4x100 µg/kg)
Ou NaCl
+ Incision (ou non)
Inflammation contro-latérale
Index d'hyperalgésie
IH (%)
$
Index d'hyperalgésie
I H (%)
Pression sur la patte (g)
NaCl ou
Nefopam
(10 mg/kg)
J0
J15
J21
J28
J36
J39
0 4
Heures
Jours
0 4
Heures
Jours
Temps

- **Blocage des canaux ioniques voltage-dépendants pré-synaptiques** (3, 4, 5)
- **Réduction de la libération de glutamate** (4, 5)
- **Moindre stimulation des récepteurs NMDA** (N-méthyl D-aspartate) **post-synaptiques** (3)



Récepteurs	Mu		Delta		Kappa		NMDA	
Agonistes	*1*	*2*	*1*	*2*	*1*	*2*		
morphine	+	+	+	+	+	+		
hydromorphone	+	+						
fentanyl	+	+						
méthadone	+	+	+	+	+	+	-	-
oxycodone	+	+			+	+		
buprénorphine	(+)	-	-	-	-	-		
naloxone (antag)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø		

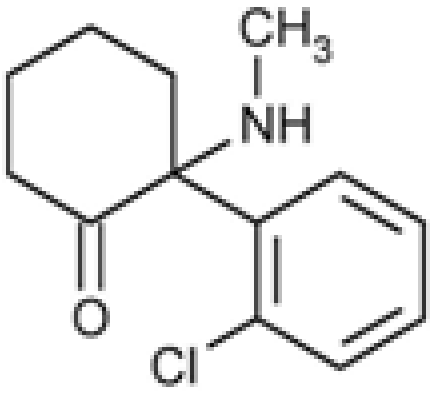
Des antalgiques qui font mal…?

- Myoclonies
- Hallucinations
- Allodynie
- Hyperalgie

« Que retenir ?... »

- Génétique de la douleur
- Les patients sont différents
- Identifier les syndromes douloureux
- Il n’y a pas de panacée antalgique
- Ne pas craindre les opiacés
- Individualiser les traitements

Merci pour votre attention !



Kétamine

- anesthésie dissociative dérivée du PCP
- antagoniste des récepteurs NMDA

Posologie SC

- Commencer entre 50 et 150 mg/jour
- titrée jusqu'à efficacité
- diminuer d'emblée par deux

la dose quotidienne de morphine

- ± halopéridol (2 à 4 mg par jour)

dans la même seringue.

clonidine

Action	Voies d'adm.	Doses
Analgésie intrinsèque	Péri, IT > systémique	>6-8 µg/kg + infusion continue (péri)
Co-antalgique	Péri, IT ≥ systémique	> 2µg/kg ± infusion continue
« anxiolytique »	Péri, IT = systémique	1-2 µg/kg