

Dépendance et tolérance aux opiacés : des enjeux importants en clinique ?

DOMINIQUE DION MD, MSc ET MANON CHOINIÈRE PHD

A-t-on surestimé ou sous-estimé les risques de dépendance et/ou de tolérance aux opiacés à la suite d'une exposition thérapeutique à ces agents? La littérature actuelle ne nous permet pas de répondre adéquatement à cette question; davantage d'études sont nécessaires pour mieux cerner ces problèmes. Néanmoins, la communauté scientifique s'entend pour dire que la majorité des patients ne développent pas de dépendance psychologique (addiction) ou de tolérance aux opiacés lorsque ceux-ci sont pris à des fins analgésiques.

INTRODUCTION

Alors que l'utilisation d'opiacés est relativement bien acceptée pour contrer la douleur chez les patients cancéreux, d'importantes réticences persistent quant à l'emploi de ce type de médicaments auprès d'autres clientèles de patients, et notamment chez ceux souffrant de douleur chronique. L'origine de ces réticences émane des craintes que ne s'installent des problèmes de dépendance ou de tolérance à la médication. Mais qu'en est-il? Quel est le risque qu'un patient développe ce type de problèmes lorsqu'il reçoit une prescription d'opiacés à des fins thérapeutiques? Pendant de nombreuses années, on estimait que ce risque était élevé, de sorte que ce type de médicaments n'était utilisé qu'avec énormément de réticence (Cf. revue par Fishbain et al 1992)¹. Vers la fin des années 1980, un point de vue tout à fait différent a émergé pour contrer ce que l'on a appelé le phénomène de l'*opiophobia*. Des spécialistes reconnus internationalement dans le domaine du traitement de la douleur se sont faits les ardents défenseurs de l'utilisation des opiacés pour soulager, non seulement la douleur cancéreuse, mais également la douleur chronique non cancéreuse et ce, en prônant la position que les problèmes de dépendance psychologique ou de tolérance aux opiacés sont rares et que la sous-utilisation de cette classe de médicaments engendre des souffrances inutiles et dévastatrices chez nombre de patients^{2,3}. Par ailleurs, de récentes statistiques américaines démontrent un accroissement important des taux d'utilisation des analgésiques à des fins non médicales au cours de la dernière décennie^{4,5}. Ce phénomène, perçu comme alarmant par certains, a été largement médiatisé, forçant ainsi l'industrie pharmaceutique et la communauté scientifique à se questionner sur la prévalence des problèmes iatrogéniques d'abus et d'addiction aux opiacés. On constate cependant l'absence d'études méthodologiquement adéquates sur le sujet.

UN PROBLÈME DE TERMINOLOGIE

Au fil des années et encore aujourd'hui, beaucoup de confusion continue d'entourer la terminologie concernant les notions de dépendance et de tolérance aux opiacés^{1,6,7}. Cette confusion contribue à alimenter les inquiétudes vis-à-vis cette classe de médicaments, tant chez les patients que chez les professionnels de la santé, entraînant des

**Comité de l'éducation
médicale continue**
Département d'anesthésiologie
Université de Montréal

Pierre Drolet, MD
Président et Éditeur
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Jean-François Hardy, MD
Directeur du département

François Donati, MD
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Edith Villeneuve, MD
Hôpital Ste-Justine

Robert Blain, MD
Institut de Cardiologie de Montréal

Normand Gravel, MD
CHUM

Robert Thivierge, MD
Vice-doyen
Formation Continue
Université de Montréal

**Université de Montréal
Département d'anesthésiologie
Faculté de médecine**

Université  de Montréal
**Faculté de médecine
Département d'anesthésiologie**

Le contenu rédactionnel d'*Anesthésiologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par le Département d'anesthésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

* Ce terme se définit comme la peur d'utiliser des opiacés pour contrer la douleur à cause d'une méconnaissance de la pharmacothérapie analgésique couplée à une crainte démesurée d'abus et d'addiction aux opiacés⁵

problèmes de sous-médication et de soulagement inadéquat.

Le terme «dépendance» a longtemps été utilisé, sans distinction, pour inclure à la fois les phénomènes de dépendance physique aux opiacés, de dépendance psychologique (addiction) et de tolérance. Si l'on se réfère au Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM IV), la tolérance et la dépendance physique font partie de l'ensemble des critères qui peuvent être utilisés pour diagnostiquer une dépendance psychologique à une substance. En 1998, l'American Society of Addiction Medicine⁸ recommandait spécifiquement que ces critères ne soient pas employés pour diagnostiquer ce type de problème dans un contexte où les opiacés sont utilisés pour le traitement de la douleur. En 2001, l'American Society of Addiction Medicine, l'American Pain Society et l'American Academy of Pain Medicine⁶ établissaient un consensus autour de définitions qui font de la dépendance psychologique, de la dépendance physique et de la tolérance aux opiacés des entités distinctes (Tableau 1). Bien que ces phénomènes puissent coexister chez un même individu, la présence de dépendance physique ou de tolérance ne signifie pas qu'il y a dépendance psychologique (addiction)^{2,6,7}.

DÉPENDANCE AUX OPIACÉS

Nature du problème

La *dépendance psychologique* (addiction) est un désordre neurobiologique, chronique, qui survient chez un individu vulnérable sur le plan biologique et (ou) psychosocial^{7,9,10}. Toutefois, on comprend encore mal ce qui fait que certains individus développent ce type de problèmes alors que d'autres, exposés à la même substance, n'en présentent pas. L'apparition d'un problème d'addiction chez un individu ne semble pas être le résultat d'une simple exposition à une substance potentiellement toxicomanogène, mais implique une interaction complexe entre des facteurs génétiques, psychologiques et environnementaux. Les mécanismes sous-tendant cette interaction restent encore à être précisés¹⁰⁻¹³. Certaines personnes auraient une prédisposition génétique favorisant l'apparition d'un problème d'addiction, non seulement à une substance donnée, mais également à différentes substances (v.g., alcool, cocaïne, etc). Ainsi, à la lumière des connaissances actuelles, on estime qu'un individu ayant déjà présenté des problèmes d'abus ou de dépendance à l'alcool et/ou à des drogues illicites est plus à risque qu'un autre n'ayant pas ces antécédents. Une histoire familiale d'abus de

TABLEAU 1 : Dépendance et tolérance aux opiacés – Définition des termes⁶

Dépendance physique : état d'adaptation qui se manifeste par un syndrome de retrait si l'on cesse brusquement la prise de la substance, si l'on réduit les doses rapidement, si les taux sériques baissent rapidement ou/et si on administre un antagoniste

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.

Dépendance psychologique (addiction) : désordre neurobiologique primaire, chronique, dont le développement et les manifestations sont influencés par des facteurs génétiques, psychosociaux et environnementaux. Elle se caractérise par un ou plusieurs des comportements suivants :

- Perte de contrôle quant à l'utilisation de la substance ;
- Utilisation compulsive ;
- Utilisation continue malgré des conséquences négatives ;
- « Craving » i.e., un désir intense d'utiliser une substance pour ses effets psychoactifs.

substances pourrait également représenter un facteur de risque¹⁰. La présence de comorbidités psychiatriques (v.g., dépression, désordres de personnalité, etc) est un élément qui peut également être impliqué au niveau des problèmes d'abus ou d'addiction et contribuer à augmenter le risque d'addiction chez un individu donné^{13,14}.

Utilisation des opiacés à des fins médicales et non médicales

Des études récentes ont fait état d'une augmentation marquée de l'utilisation des opiacés à des fins médicales et non médicales aux États-Unis durant la dernière décennie. Ainsi, Joranson et al⁴ ont mis en parallèle les données recueillies entre 1990 et 1996 dans les bases de données américaines «Automation of Reports and Consolidated Orders» et «Drug Abuse Warning Network». Ces auteurs ont observé une utilisation accrue des opiacés à des fins thérapeutiques de 1990 à 1996, suggérant un certain effet des campagnes de sensibilisation visant à améliorer la qualité des pratiques analgésiques au fil des années. Toutefois, cette utilisation accrue ne s'accompagnait pas d'une augmentation proportionnelle des rapports de cas d'abus aux opiacés lorsque ce nombre était mis en rapport avec le nombre total de cas d'abus quel que soit le type de drogues (licites ou illicites) utilisées durant ces mêmes années. Les

auteurs arrivent donc à la conclusion qu'une augmentation de l'utilisation des opiacés à des fins médicales ne s'accompagne pas nécessairement d'une augmentation des cas d'abus. Toutefois, dans un rapport plus récent, Zacny et al⁵ contestent cette conclusion à la lumière de leur examen de données plus contemporaines portant de 1994 à 2001.

Risque de développer un problème de dépendance iatrogénique aux opiacés

A-t-on surestimé les problèmes iatrogéniques de dépendance aux opiacés ou, au contraire, auraient-ils été sous-estimés? Ce sont là des questions pour lesquelles nous n'avons malheureusement que peu ou pas de réponse et ce, à cause d'un problème d'imprécision dans la terminologie utilisée et d'un manque flagrant de données scientifiques sur le sujet. Le type de population étudiée, la méthodologie employée, la petitesse des échantillons examinés et la durée de la période de suivi sont en effet des facteurs qui ont pu contribuer à sur ou sous-estimer les taux de risque réels dans différentes études.

Surestimation des risques

Bien qu'il n'existe toujours pas d'outils dûment validés pour diagnostiquer les problèmes d'addiction aux opiacés, les critères utilisés pour définir ce type de problèmes se sont considérablement raffinés au cours des dernières années. Certaines études, particulièrement celles réalisées avant les années 1990, ont utilisé des critères qui ne correspondent plus à ceux utilisés aujourd'hui, ce qui a pu entraîner une surestimation des taux de prévalence¹. Il en est de même des études plus récentes qui sont basées sur les critères du DSM III ou IV. L'application stricte de ces critères peut en effet entraîner une surestimation du problème d'addiction parmi une population de patients prenant des opiacés pour un problème de douleur, puisque les critères de dépendance physique et de tolérance y sont inclus^{2,3,7}.

Le problème de la surestimation des risques peut également provenir du type de clientèle de patients étudiés. Il en est ainsi des études qui ont examiné la question auprès de patients traités dans un centre de désintoxication. Ces rapports de recherche peuvent suggérer, à première vue, qu'il existe un risque élevé de développer un problème d'addiction iatrogénique aux opiacés. Ainsi, dans l'étude de Jamison et al¹⁵, près de 45% des patients considéraient que leur problème d'addiction était survenu après avoir pris des opiacés pour soulager des douleurs. Ce 45% n'a toutefois comme dénominateur que des patients

participant à un programme de maintien à la méthadone et présentant, de façon concomitante, un problème de douleur ou non. Plus important encore est le fait que 78% de l'ensemble des patients disaient avoir présenté un problème antérieur d'abus à différentes substances au cours de leur vie. Bien qu'intéressantes, les données recueillies auprès d'une telle clientèle de patients ne permettent nullement d'apprécier le risque d'addiction iatrogénique aux opiacés dans la population générale.

Il est par ailleurs intéressant de noter que les études récentes réalisées auprès de souffrants chroniques¹⁶⁻²⁰, et dans lesquelles étaient exclus les patients avec des antécédents d'abus d'alcool ou de substances illicites, ont rapporté de faibles taux d'abus ou d'addiction iatrogénique aux opiacés (0 à 2,7%).

Sous-estimation des risques

Alors qu'au cours des années 1990, la surestimation des problèmes de dépendance iatrogénique aux opiacés et ses effets pervers sur le traitement de la douleur ont été fortement dénoncés, on assiste présentement à une remise en question des arguments avancés pour justifier une telle position. Ceci est particulièrement vrai dans un contexte où les opiacés sont utilisés pour soulager la douleur chronique non cancéreuse. Un premier argument concerne le fait qu'il n'existe que peu de littérature scientifique qui supporte vraiment le fait que le risque de dépendance iatrogénique aux opiacés serait très faible. Ainsi, une des études les plus souvent citées est celle de Porter & Jick²¹, qui ont identifié uniquement 4 cas d'addiction iatrogénique aux opiacés dans une population de 11882 patients hospitalisés pour une chirurgie ou pour des raisons d'ordre médical. Or, il s'agit là d'une étude qui a été publiée sous la rubrique *Lettre à l'éditeur* dans le *New England Journal of Medicine*, où elle n'a fait l'objet que d'un paragraphe de quelques lignes. Aucun détail concernant la méthodologie et les critères utilisés pour établir le diagnostic d'addiction n'était fourni. Plus important encore est le fait que les données ont été recueillies durant l'hospitalisation seulement, aucun suivi n'ayant été effectué après le départ des patients de l'hôpital. De plus, l'ampleur de l'exposition aux opiacés n'étant pas précisée, il est possible que celle-ci ait été très limitée (une seule dose) chez certains patients.

Des problèmes similaires se posent avec l'étude de Perry et Heidrich²², où aucun cas de dépendance iatrogénique aux opiacés n'a été répertorié chez une population approximative de 10000 malades

hospitalisés dans 93 centres américains dédiés au traitement des patients brûlés. Cette enquête n'a été réalisée qu'auprès des membres du personnel soignant, dont la plupart n'étaient en contact avec les patients que durant la durée de leur hospitalisation, ce qui, encore une fois, limite de toute évidence la portée des observations.

Les résultats des études effectuées chez des souffrants chroniques et dont l'objectif premier n'était pas d'étudier la problématique d'abus ou d'addiction doivent également être examinés avec beaucoup de circonspection^{17,19,20}. Ces études n'étaient pas conçues pour examiner cette question d'un point de vue méthodologique. Il existe donc un risque non négligeable que le problème de la dépendance iatrogénique ait été sous-estimé dans de telles études.

Méconnaissance des risques réels et évaluation des bénéfices

Que ce soit à cause d'une confusion dans la terminologie employée, d'une utilisation erronée des critères du DSM III ou IV ou de déficiences méthodologiques dans les études, la revue de la littérature scientifique ne permet pas de chiffrer de façon précise la prévalence, dans la population en générale, des problèmes d'addiction suite à l'utilisation thérapeutique d'opiacés^{1,7,23}.

Par ailleurs, il existe toute une littérature qui souligne les problèmes de sous-médication et de soulagement inadéquat, tant chez les patients souffrant de douleur aiguë que de douleur chronique. Cette situation est d'autant plus troublante qu'on sait qu'une douleur mal contrôlée peut avoir des effets extrêmement néfastes aux plans physique, psychologique, social et économique^{2,23-25}. De plus, l'expérience clinique suggère qu'un soulagement inadéquat de la douleur et des symptômes qui l'accompagnent peut donner lieu à des comportements jugés problématiques en regard de la prise d'opiacés puisqu'ils s'apparentent à ceux observés en présence d'un problème d'addiction à une substance. Ainsi, un patient peut manquer d'opiacés, se présenter à l'urgence à quelques reprises et se faire demandant et même hostile, non pas parce qu'il a un problème d'addiction, mais bien parce que sa douleur est insuffisamment soulagée ou parce qu'il anticipe le retour de douleurs intolérables^{10,26}. La *pseudoaddiction* est le terme employé pour distinguer la détresse et les comportements de recherche de médicaments qui peuvent se produire dans un contexte de soulagement insatisfaisant^{10,26}. Le principal élément distinctif de ce syndrome est que les comportements jugés

problématiques disparaissent lorsque la douleur est soulagée adéquatement.

Même si on ignore la prévalence exacte des problèmes de dépendance iatrogénique aux opiacés, les experts dans le domaine du traitement de la douleur s'entendent pour dire que, chez le patient ne présentant pas de facteurs de risque, le risque de développer un problème d'abus ou d'addiction à la suite de la prise d'opiacés à des fins analgésiques, est faible. Bien que davantage d'études soient nécessaires afin d'identifier le type de patients ou de conditions douloureuses les plus susceptibles de bénéficier d'une thérapie à base d'opiacés, diverses organisations^{27,28} ont émis des lignes directrices visant à assister les cliniciens dans la sélection des patients afin d'assurer à ces derniers un bénéfice maximal des opiacés.

Les patients qui ont une histoire personnelle ou familiale de problèmes d'addiction ou d'abus à l'alcool ou à des drogues illicites sont considérés comme plus à risque. Le fait qu'un patient soit plus à risque n'interdit pas automatiquement la prescription d'opiacés à des fins analgésiques, mais signifie plutôt qu'il est important de traiter les comorbidités existantes et d'assurer un suivi qui soit plus serré. L'expertise d'un spécialiste en addiction au sein d'une équipe multidisciplinaire de traitement de la douleur chronique s'avère donc indiquée dans certaines situations^{10,23,27}.

TOLÉRANCE AUX OPIACÉS

Nature du problème

Le phénomène de tolérance aux opiacés tel que défini au Tableau 1 est souvent illustré par un déplacement de la courbe dose-réponse vers la droite, i.e. par une diminution progressive de l'effet antinociceptif de l'opiacé suite à son administration répétée. Une augmentation de la dose est donc nécessaire pour obtenir un effet analgésique similaire²⁹. Traditionnellement, on explique cette diminution de l'effet des opiacés par des changements fonctionnels au niveau des récepteurs (désensibilisation), ce qui réduit l'efficacité analgésique de ces substances. Toutefois, depuis quelques années, plusieurs études réalisées chez l'animal suggèrent que l'administration répétée d'un opiacé pourrait, de façon paradoxale, induire un phénomène d'hyper-algésie, en activant des systèmes pronociceptifs. On peut observer une diminution graduelle du seuil nociceptif sur une période de quelques jours à la suite de l'administration d'un opiacé sur une base intermittente ou continue. Ceci reflète un phénomène d'hyperalgésie³⁰⁻³². Qui plus est, cette « sensibilisation »

à la douleur perdue plusieurs jours après que l'administration d'opiacés soit cessée³². De plus, une étude comparant différentes doses de fentanyl a montré que l'importance (l'amplitude et la durée) du phénomène était dépendante de la dose administrée³³. Ces études suggèrent que le phénomène de tolérance « apparente » observée chez l'animal ne s'expliquerait pas seulement par une perte de l'activité analgésique, comme on l'a traditionnellement imaginé, mais pourrait traduire un phénomène d'hyperalgésie induit par les opiacés eux-mêmes³³⁻³⁵. Plusieurs hypothèses et modèles sont proposés pour expliquer le phénomène. De nombreuses études montrent que l'activation des récepteurs NMDA au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière aurait un rôle important à jouer, puisque l'administration d'antagonistes de ces récepteurs peut bloquer le développement du phénomène^{33,34}. L'occupation du récepteur μ par un opiacé pourrait paradoxalement activer le récepteur NMDA, provoquant ainsi une cascade d'événements intracellulaires. La protéine kinase C (PKC) et le NO auraient un rôle central à jouer dans ce processus³⁶.

Les mécanismes spinaux ne sont pas les seuls évoqués pour expliquer le phénomène de tolérance. Plusieurs études laissent supposer que l'exposition à des opiacés exogènes pourrait amener des changements neuroplastiques au niveau de structures supraspinales telles que le bulbe ventrolatéral rostral, entraînant ainsi un processus de facilitation (pronociceptif) médié par les faisceaux modulateurs descendants. La cholécystokinine (CCK), reconnue pour ses propriétés « anti-opiacés », ainsi que la dynorphine, seraient étroitement liées au développement de ce processus³⁵ qui pourrait favoriser la relâche de différents neurotransmetteurs excitateurs au niveau spinal, incluant le peptide CGRP (calcitonin gene related peptide)^{35,37}. Il est intéressant de noter que ce modèle partage plusieurs similitudes, sur le plan neurobiologique et clinique, avec celui de la douleur neuropathique dans lequel la participation des récepteurs NMDA et des systèmes supra-spinaux est amplement documentée, et qui se manifeste souvent par des phénomènes d'hyperalgésie ou d'allodynie^{33,36}.

La tolérance aux opiacés pourrait également s'expliquer par une activité bimodale des récepteurs μ . Traditionnellement, le récepteur μ a été perçu comme exerçant une activité inhibitrice (récepteur μ liée à la protéine $G_{i/o}$), réduisant ainsi l'excitabilité neuronale. Toutefois, des recherches suggèrent que des récepteurs μ pourraient également exercer une action excitatrice (récepteur μ liée à la protéine G_s).

Dans des circonstances normales, l'activité inhibitrice prédominerait et serait responsable de l'effet antalgique des opiacés. Toutefois, le phénomène de tolérance ou d'hyperalgésie pourrait s'expliquer par un déséquilibre en faveur de l'activité excitatrice, antagonisant ainsi l'effet antinociceptif. Des études précliniques montrent que, dans ces circonstances, des doses minimales de naltrexone peuvent prévenir ou même renverser, en partie, la tolérance à la morphine en bloquant de façon sélective les récepteurs μ en mode excitateur^{38,39}.

Au-delà de ces quelques modèles, plusieurs autres substances ou récepteurs pourraient également participer au développement du phénomène de tolérance. Des études suggèrent que les récepteurs delta, ainsi que des peptides « anti-opiacés » comme le neuropeptide FF et la nociceptine, pourraient participer au processus. L'endocytose des récepteurs μ pourrait également être impliquée. Les liens entre ces différents mécanismes proposés, restent toutefois à définir²⁹.

Risque de développer un problème de tolérance aux opiacés

Chez l'humain, l'usage soutenu d'un opiacé entraîne une tolérance à la plupart des effets non analgésiques causés par cette classe de médicaments. (nausées, somnolence, dépression respiratoire...). Seule la constipation semble échapper à ce phénomène. Qu'en est-il de l'effet analgésique ? Observe-t-on, chez certains patients, un phénomène de tolérance ? Cette question demeure controversée et beaucoup moins bien documentée que chez l'animal. Les quelques études observationnelles qui se sont intéressées à cette problématique auprès de patients cancéreux rapportent que la majorité des malades ne nécessitent qu'une augmentation modérée des doses d'opiacés au cours de leur maladie⁴⁰⁻⁴⁴. La progression de la maladie est considérée comme le principal facteur menant à un réajustement à la hausse de la médication chez ces patients⁴³⁻⁴⁵. Les données sont également très limitées chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse. Plusieurs des études ont été réalisées sur une courte période de temps et/ou auprès d'un nombre restreint de patients. Les recherches qui ont suivi les patients sur une plus grande période de temps sont souvent marquées par des taux d'abandon assez élevés, limitant ainsi la portée des résultats⁴⁶. Néanmoins, les données disponibles suggèrent que, chez la plupart des patients, la dose d'opiacé nécessaire pour soulager leur douleur demeure relativement

TABLEAU 2 : Résumé des études en situation de douleur aiguë

Auteurs	Type d'étude	Nb de patients par groupe	Type de chirurgie	Opiacés administrés en intraopératoire	Résultats
Katz <i>et al</i> ⁵³	Essai clinique randomisé	15/15/15	Hystérectomie abdominale	Groupe 1: pas d'opiacés en intraopératoire; Groupe 2: alfentanil 30 µg/kg à l'induction suivi de bolus de 10-20 µg/kg q 1h; Groupe 3: alfentanil 100 µg/kg à l'induction suivi d'une perfusion de 1-2 µg/kg/min cessée 30 min avant la fin de la chirurgie	↓ pointages de douleur groupe 3 vs groupe 1 (2h et 4h post-chirurgie); ↓ consommation de morphine groupe 3 vs groupe 2 ou groupe 1 (0-2 h post-chirurgie)
Chia <i>et al</i> ⁵²	Essai clinique randomisé	30/30	Hystérectomie abdominale	Groupe 1: fentanyl 1µg/kg Groupe 2: fentanyl 15 µg/kg suivie d'une perfusion de 100 µg/hr	↑ pointages de douleur en post-op 4 et 8 h post-chirurgie groupe 2 vs groupe 1; ↑ consommation de fentanyl entre 0 – 16 h post-chirurgie groupe 2 vs groupe 1
Guignard <i>et al</i> ⁵¹	Essai clinique randomisé	25/24	Chirurgie abdominale	Groupe 1: perfusion de remifentanyl ajustée selon réponses autonomiques (dose moyenne: 0,3 ± 0,2 µg/kg/min) Groupe 2: perfusion constante de remifentanyl 0,1 µg/kg/min	↑ pointages de douleur en postop groupe 1 vs groupe 2; ↑ consommation de morphine en postop dans le groupe 1 vs groupe 2
Cortinez <i>et al</i> ⁵⁴	Essai clinique randomisé	30/30	Chirurgie gynécologique	Groupe 1: perfusion de remifentanyl (Dose moyenne: 0,23 ± 0,10 µg/kg/min) Groupe 2: pas d'opiacé en intraopératoire	Pas de différence entre les deux groupes quant aux pointages de douleur ou consommation de morphine en postop

stable dans le temps^{18,47-50}. Plus récemment, quelques chercheurs ont examiné cette question dans un contexte de douleur aiguë en comparant différentes doses d'opiacés administrées, à des patients subissant une chirurgie, durant la période intraopératoire (Tableau 2). Si les études de Chia *et al* et Guignard *et al*^{51,52} suggèrent qu'une tolérance et même un processus d'hyperalgésie pourraient se développer rapidement à la suite de l'administration intraopératoire de hautes doses d'opiacés, d'autres études n'ont toutefois pas confirmé de tels résultats^{53,54}.

Bien qu'il soit difficile de tirer des conclusions claires à partir des données accumulées chez l'humain, il apparaît néanmoins que si le phénomène de «tolérance» peut se présenter dans certaines situations, l'amplitude et la fréquence de ce problème semblent nettement moins marquées que chez l'animal. Qu'est-ce qui peut expliquer cette différence? Quelques explications peuvent être avancées. Pour n'en mentionner que quelques-unes, soulignons que la plupart des études précliniques ont examiné cette question auprès d'animaux qui étaient soumis à des stimuli nociceptifs de courte durée (douleur provo-

quée) alors qu'en clinique, la douleur ressentie est le plus souvent continue. De plus, les doses administrées chez l'animal au cours de ces études étaient souvent, toutes proportions gardées, beaucoup plus importantes que celles habituellement utilisées chez l'humain pour soulager la douleur. Le phénomène d'hyperalgésie documenté chez l'animal pourrait peut-être alors s'apparenter à celui occasionnellement observé chez des patients recevant des doses élevées d'opiacés par voie systémique ou spinale, ou chez qui les doses d'opiacés ont été augmentées rapidement. En clinique, cette douleur «paradoxe» se manifeste souvent par de l'allodynie, de l'hyperalgésie diffuse et des myoclonies. Typiquement, dans cette situation, continuer à augmenter la posologie des opiacés ne fait qu'exacerber le problème⁵⁵.

À l'heure actuelle, en clinique, plusieurs questions en regard de la tolérance restent sans réponse. S'agit-il d'un phénomène rare ou fréquent? Peut-il se manifester, chez certains patients, de façon subclinique? Peut-il se présenter quel que soit la dose ou le type d'opiacé utilisé? Existe-t-il des différences individuelles importantes? Comment reconnaître le

problème? Il peut parfois être très difficile de distinguer si l'augmentation de la douleur notée par le patient est secondaire à un problème de tolérance ou si elle est due à l'intensification du problème douloureux.

Si, en cours de traitement, un problème de tolérance est soupçonné, on peut, dans un premier temps, tenter d'augmenter la posologie tout en s'assurant que les autres modalités thérapeutiques qui peuvent contribuer au soulagement de la douleur, sont utilisées de façon optimale⁵⁶. Par contre, si on observe une escalade dans les doses nécessaires, on peut changer d'opiacé⁵⁶ puisque l'expérience clinique suggère que la tolérance croisée peut être incomplète entre différents opiacés. Dans certaines situations cliniques, l'addition de faibles doses d'antagonistes des récepteurs NMDA peut être envisagée, quoique les résultats cliniques, à ce jour, demeurent mitigés^{57,58}. L'addition de faibles doses d'antagonistes des récepteurs μ pourrait s'avérer une option théoriquement intéressante⁵⁹ quoique les études réalisées en postopératoire aient rapporté des résultats contradictoires. Des études cliniques sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité d'une telle stratégie auprès de patients prenant des opiacés sur une base prolongée.

CONCLUSIONS ET IMPLICATIONS CLINIQUES

Les opiacés représentent une médication de premier choix pour soulager la douleur modérée à sévère, et les risques d'induire des problèmes de dépendance ou de tolérance ne devraient pas être vus comme des obstacles à leur utilisation. Même si les opiacés s'avèrent très intéressants comme agents analgésiques, ils ne constituent pas, toutefois, une panacée dans un contexte de douleur chronique non cancéreuse. Compte tenu de la physiopsychopathologie et de la complexité des problèmes de douleur chronique, il est reconnu qu'une approche multimodale demeure le premier choix pour diagnostiquer et traiter ce type de problèmes.

*Les Docteurs **Dion et Choinière** travaillent auprès des patients souffrant de divers types de douleurs. Leurs centres d'intérêt et de recherche incluent notamment les douleurs de nature chronique cancéreuse et le soulagement des brûlés.*

Références

1. Fishbain DA, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Drug abuse, dependence, and addiction in chronic pain patients. *Clin J Pain* 1992; 8(2):77-85.
2. Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage* 1996;11(4):203-217.
3. Sees KL, Clark HW. Opioid use in the treatment of chronic pain: assessment of addiction. *J Pain Symptom Manage* 1993;8(5):257-264.

4. Joranson DE, Ryan KM, Gilson AM, Dahl JL. Trends in medical use and abuse of opioid analgesics. *JAMA* 2000;283(13):1710-1714.
5. Zaczyn J, Bigelow G, Compton P, Foley K, Iguchi M, Sannerud C. College on Problems of Drug Dependence taskforce on prescription opioid non-medical use and abuse: position statement. *Drug Alcohol Depend* 2003;69(3):215-232.
6. American society of addiction medicine, American Academy of Pain Medicine, American Pain Society. Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain. 2001; <http://www.asam.org>.
7. Savage SR, Joranson DE, Covington EC, Schnoll SH, Heit HA, Gilson AM. Definitions related to the medical use of opioids: evolution towards universal agreement. *J Pain Symptom Manage* 2003;26(1):655-667.
8. American society of addiction medicine. Public policy statement on definitions related to the use of opioids in pain treatment. *Journal of addictive diseases* 1998;17:129-131.
9. American Society of Addiction Medicine AAoPMAPS. Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain. <http://www.asam.org> 2001.
10. Savage SR. Assessment for addiction in pain-treatment settings. *Clin J Pain* 2002;18 (Suppl 4):S28-S38.
11. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 2000; 284(13):1689-1695.
12. Vanyukov MM, Tarter RE. Genetic studies of substance abuse. *Drug Alcohol Depend* 2000;59(2):101-123.
13. Cami J, Farre M. Drug addiction. *N Engl J Med* 2003; 349(10):975-986.
14. Strain EC. Assessment and treatment of comorbid psychiatric disorders in opioid-dependent patients. *Clin J Pain* 2002;18(Suppl 4):S14-S27.
15. Jamison RN, Kauffman J, Katz NP. Characteristics of methadone maintenance patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19(1):53-62.
16. Moulin DE, Clark AJ, Speechley M, Morley-Forster PK. Chronic pain in Canada--prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. *Pain Res Manage* 2002; 7(4):179-184.
17. Jamison RN, Raymond SA, Slawsky EA, Nedeljkovic SS, Katz NP. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine* 1998; 23(23):2591-2600.
18. Dellemijn PL, van Duijn H, Vanneste JA. Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16(4):220-229.
19. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, Thomson GT, Harsanyi Z, Babul N et al. Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 2000; 27(3):764-771.
20. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow B, Rapoport RJ et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med* 2000; 160(6):853-860.
21. Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med* 1980; 302(2):123.
22. Perry S, Heidrich G. Management of pain during debridement: a survey of U.S. burn units. *Pain* 1982;13(3):267-280.
23. Bannwarth B. Risk-benefit assessment of opioids in chronic non-cancer pain. *Drug Saf* 1999;21(4):283-296.
24. Carr DB. Preempting the memory of pain. *JAMA* 1998; 279:1114-1115.
25. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: A world health organization study in primary care. *Journal of the American Medical Association* 1998;280(2):147-151.
26. Heit HA. The truth about pain management: the difference between a pain patient and an addicted patient. *Eur J Pain* 2001;5 Suppl A:27-29.
27. Jovey RD, Ennis J, Gardner-Nix J, Goldman B, Hays H, Lynch M et al. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain - A consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, 2002. *Pain Res Manage* 2003; 8 Suppl A:3A-14A.
28. American Academy of Pain Medicine, American Pain Society. The use of opioids for the treatment of chronic pain. 1997; <http://www.pain-med.org>; <http://www.ampainsoc.org>.
29. South S.M. Analgesic tolerance to opioids. *Pain Clinical Updates* 2001; IX(5):1-4.
30. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Thermal hyperalgesia in association with the development of morphine tolerance in rats: roles of excitatory amino acid receptors and protein kinase C. *J Neurosci* 1994;14(4): 2301-2312.

31. Vanderah TW, Suenaga NM, Ossipov MH, Malan TP, Jr., Lai J, Porreca F. Tonic descending facilitation from the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced abnormal pain and antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2001; 21(1):279-286.
32. Laulin JP, Celerier E, Larcher A, Le Moal M, Simonnet G. Opiate tolerance to daily heroin administration: an apparent phenomenon associated with enhanced pain sensitivity. *Neuroscience* 1999; 89(3):631-636.
33. Simonnet G, Celerier E. Analgésiques opiacés et hyperalgésie: implications thérapeutiques. *Douleur et Analgésie* 2001;(4):219-231.
34. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain* 2002; 100(3):213-217.
35. Ossipov MH, Lai J, Vanderah TW, Porreca F. Induction of pain facilitation by sustained opioid exposure: relationship to opioid antinociceptive tolerance. *Life Sci* 2003; 73(6):783-800.
36. Mayer DJ, Mao J, Holt J, Price DD. Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance, and their interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(14):7731-7736.
37. Gardell LR, Wang R, Burgess SE, Ossipov MH, Vanderah TW, Malan TP, Jr. et al. Sustained morphine exposure induces a spinal dynorphin-dependent enhancement of excitatory transmitter release from primary afferent fibers. *J Neurosci* 2002; 22(15):6747-6755.
38. Powell KJ, Abul-Husn NS, Jhamandas A, Olmstead MC, Beninger RJ, Jhamandas K. Paradoxical effects of the opioid antagonist naltrexone on morphine analgesia, tolerance, and reward in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300(2):588-596.
39. Crain SM, Shen KF. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain* 2000; 84(2-3):121-131.
40. Plummer JL, Cherry DA, Cousins MJ, Gourlay GK, Onley MM, Evans KH. Long-term spinal administration of morphine in cancer and non-cancer pain: a retrospective study. *Pain* 1991; 44(3):215-220.
41. Yaksh TL, Onofrio BM. Retrospective consideration of the doses of morphine given intrathecally by chronic infusion in 163 patients by 19 physicians. *Pain* 1987; 31(2):211-223.
42. Sloan P, Melzack R. Long-term patterns of morphine dosage and pain intensity among cancer patients. *Hosp J* 1999;14(2):35-47.
43. Donner B, Zenz M, Strumpf M, Raber M. Long-term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15(3):168-175.
44. Schug SA, Zech D, Grond S, Jung H, Meuser T, Stobbe B. A long-term survey of morphine in cancer pain patients. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7(5):259-266.
45. Collin E, Poulain P, Gauvain-Piquard A, Petit G, Pichard-Leandri E. Is disease progression the major factor in morphine 'tolerance' in cancer pain treatment? *Pain* 1993; 55(3):319-326.
46. Chou R, Clark E, Helfand M. Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26(5):1026-1048.
47. Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7(2):69-77.
48. Ytterberg SR, Mahowald ML, Woods SR. Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain. *Arthritis Rheum* 1998; 41(9):1603-1612.
49. Schofferman J. Long-term opioid analgesic therapy for severe refractory lumbar spine pain. *Clin J Pain* 1999; 15(2):136-140.
50. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenbergl HL, Marker HW, Roth SH et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(4):278-291.
51. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93(2):409-417.
52. Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth* 1999; 46(9):872-877.
53. Katz J, Clairoux M, Redahan C, Kavanagh BP, Carroll S, Nierenberg H et al. High dose alfentanil pre-empt pain after abdominal hysterectomy. *Pain* 1996; 68(1):109-118.
54. Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 87(6):866-869.
55. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Arcuri E. Hyperalgesia: an emerging iatrogenic syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26(2):769-775.
56. Collett BJ. Chronic opioid therapy for non-cancer pain. *Br J Anaesth* 2001; 87(1):133-143.
57. Fugère F. L'ACP: les ajouts ou les alternatives à la morphine. *Anesthésiologie : conférences scientifiques* 2003; 2(8).
58. Mao J. Translational pain research: bridging the gap between basic and clinical research. *Pain* 2002; 97(3):183-187.
59. Ripamonti C, Dickerson ED. Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. *Drugs* 2001; 61(7):955-977.

Réunions scientifiques

13 au 16 février 2004

4th Annual Mont Tremblant Anesthesia Meeting Mont Tremblant, QC

Renseignements : Mary Kumor, Dept. of Anesthesiology,
Sunnybrook and Women's College
Tél : 416-480-4864
Fax : 416-480-6039
Courriel : Mary.Kumor@sw.ca

2 au 7 mars 2004

American Academy of Pain Medicine 20th Annual Meeting Orlando, Floride

Renseignements : American Academy of Pain Medicine
Tél : 1-847-375-4731
Fax : 1-877-734-8750
Courriel : aapm@amctec.com

27 au 31 mars 2004

International Anesthesia Research Society 78th Clinical and Scientific Congress Tampa, Floride

Renseignements : Tél : 216 642-1124
Fax : 216 642-1127
Site web : www/iars.org/congress.shtm

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Anesthésiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Anesthésiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Organon Canada Limitée

©2004 Département d'anesthésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal seul responsable de cette publication. Édition SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration du Département d'anesthésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal™. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Anesthésiologie – Conférences scientifiques* doit être conforme aux renseignements d'ordonnance au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.