
L'HYPERALGESIE INDUITE PAR LES MORPHINIQUES :

Une synthèse des connaissances actuelles

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2009
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Aude, Marie, Hélène CASTEL
Né le 2 juin 1985, à Sainte-Foy-Lès-Lyon

Directeur de thèse : **M. le Professeur Patrick VERWAERDE**

JURY

PRESIDENT : M. VIRENQUE Christian	Professeur émérite à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE
ASSEESSEUR : M. VERWAERDE Patrick M. MOGICATO Giovanni	Professeur à L'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE Maître de Conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
MEMBRE(S) INVITES(S) : Melle JOURDAN Géraldine	Docteur en Médecine Vétérinaire

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires M. G. VAN HAVERBEKE.
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELFY	
M. C. PAVAU	M. EECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2° CLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie et Thérapeutique*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistique, Modélisation*
M. **DUCOS Alain**, *Zootechne*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

INGENIEUR DE RECHERCHE

- M. **TAMZALI Youssef**, *Responsable Clinique Equine*
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine, Ophtalmologie*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DOSSIN Olivier**, (DISPONIBILITE) *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du Bétail*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
Mme **TROGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUEL

- Mlle **BUCK-ROUCH**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie du bétail*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie*
M. **SEQUELA Jérôme**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **GIN Thomas**, *Production et pathologie porcine*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*
Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*

A Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE,

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Anesthésiologie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur Patrick VERWAERDE,

Maître de Conférence de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anesthésie, Réanimation, Urgences

Qui nous a fait l'honneur et le plaisir d'accepter la direction de cette thèse.

Pour m'avoir soutenu et encouragé dans tous mes projets...

Trouvez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon plus grand respect.

A Monsieur le Docteur Giovanni MOGICATO,

Maître de Conférence de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anatomie, Imagerie Médicale

Qui nous a fait l'honneur et le plaisir d'accepter de prendre part à notre jury de thèse.

Sincères remerciements.

A Mademoiselle Géraldine JOURDAN,

Attachée d'Enseignement et de Recherche à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse en
Anesthésie Réanimation

Qui nous fait l'honneur d'être membre invité de notre jury de thèse.

Sincères remerciements.

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui de près ou de loin m'ont aidé dans cette aventure

Mes parents, tout d'abord, sans qui je ne serais pas là. Je vous aime.

Maman, pour ton amour inconditionnel, ton soutien permanent, pour ta présence dans les moments difficiles, pour n'avoir pas hésité à traverser la France pour être là quand j'en avais besoin.

Papa, pour la force que tu m'as transmise, pour ta capacité à relativiser les problèmes et à gérer les coups durs. Parce que tu m'as toujours encouragé à réaliser mes rêves, merci.

Emeline, pas seulement pour tes remarques piquantes qui m'aident à garder les pieds sur terre, mais aussi parce que tu seras toujours là pour moi et pas seulement par devoir de grande sœur.

Mamie parce que tu t'es toujours sacrifiée pour tes petits enfants et parce qu'un voyage à Toulouse ne te fait pas peur quand il s'agit de venir voir ta petite fille.

Merci à ceux qui ne sont plus là, parce que vous veillez sur moi. J'espère que vous êtes fiers !

Sarah, merci pour m'avoir accueillie et soutenue pendant mon périple américain. J'espère pouvoir revenir te voir très vite et rencontrer Victor, ton petit bonhomme !

Merci à **ma famille**, je vous aime même si je ne le montre pas beaucoup !

Mes amies d'enfance, **Anne-Claire**, **Anne-Sophie** et **Coralie**. Parce que vous me connaissez comme personne, parce vous serez toujours là quoi qu'il arrive. Merci

Mes deux complices de prépa **Lulu la poilue**, et **Anne-So**, parce que je n'en avais pas besoin de plus avec vous, merci pour nos fou rires, nos joies, nos doutes et nos larmes partagés !

Béatrice, merci d'avoir été mon point de repère quand j'ai débarqué à Toulouse (Champollion forever !), d'avoir supporté avec patience mes blagues pas toujours très drôles. Merci pour m'avoir accompagné sur les trajets Lyon-Toulouse, bravant la nuit, la tempête, l'orage et de m'avoir accueilli plus d'une fois chez toi (surtout pendant la finalisation de cette thèse !). Je te souhaite plein de bonheur car tu le mérites vraiment.

Amandine, parce que la vie à l'ENVT n'aurait pas été pareil sans toi (c'était nous les drôles de dames !). Merci pour tout ce qu'on a vécu ensemble !

Sami, parce c'est toi ! Merci

Renaud parce que c'est un peu à cause de toi si j'ai atterri à Toulouse ! Parce que tu m'as soutenu à ta manière pendant toute la prépa et jusqu'aux concours!...Parce que tu as cru en moi. Merci

Florent, je pense que tu sais pourquoi...Merci du fond du cœur.

Mes Châtelains, **Chaton**, **Timothée** et **Julien**, vous êtes les meilleurs et ce fut un honneur d'être votre muse!

Merci à **mes Docteurs**, Auré, Aurore, Manu, Vivi, Amandine, Jon. Merci à **mes Poulots**, Marie, Vincent, Tanguy, Stéphane, Virginie, Claire...

Et merci aux autres : Emilie, Germain, Pierre, les garçons de Miramar, Léni, Mathieu...

Je vous remercie **Patrick** parce que sans vous je n'aurais pas accompli tout ça. Vous avez été un mentor, un grand homme qui sait redonner confiance et pousse à donner le meilleur de soi-même. Parce que vous aimez votre métier et vos étudiants et parce que vous m'avez toujours encouragée, merci.

Merci **Giovanni** pour ton soutien, ton amitié, ta gentillesse...

Richard Le Couteur, parce qu'il y a gens qu'on admire, des rencontres qui nous changent à jamais, et qu'il en fait partie. Parce qu'il croit en moi et que je ne veux pas le décevoir.

Frédéric Loubière, pour m'avoir aidé à sortir la tête de l'eau et à reprendre ma vie en main.

Simone Imbert et la merveilleuse maison dans laquelle elle m'a accueilli et qui a été mon petit coin de paradis pendant 3 ans.

A **mes amis du monde entier** : Nate the best roommate in the world, I love you, Julia, Caro Goutal, Mathieu S., Anaïs, Rebekah, Kate, Janet, Toni, Elliott l'homme idéal, Aurélie, Thalia, Tom, John the perfect guy, ... Et ceux que je ne connais pas encore

Thank you **Ian** because you've been my soulmate, my guide, « the wind beneath my wings » during last summer. You simply gave me faith in life and set me free, so a thousand time thank you!

Merci à ceux qui pourtant ne le méritent pas, parce que les coups bas et les blessures rendent plus fort et font grandir.

Merci à toi qui lit cela !

Et enfin merci à ceux qui ont nourri ma vocation : Diane, t'étais la plus belle, Chonch' la Rac, El Moumou, Choucroute, Bout de chat et Feu Charles Edouard!

Et enfin **Epsilon**, parce que la neuro c'est grâce à toi bien sûr ! Tu es ma force dans mes moments de doute, ta rage de vivre est tellement contagieuse. Ma petite Crevette que j'aime tellement, merci pour tout ce que tu m'apportes. C'est toi mon number one!

Merci à la Vie, parce que j'ai vraiment beaucoup de chance !

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	9
I- <u>Mécanismes de la douleur et de sa modulation</u>	10
A. <u>Physiopathologie et pharmacologie de la douleur</u>	10
1. <u>Définition</u>	10
2. <u>Mécanismes pathophysiologiques de la douleur</u>	10
2.1 Les nocicepteurs.....	11
2.2 Caractéristiques des fibres nerveuses nociceptives.....	12
2.3 Voies nociceptives et intégration des informations relatives à la douleur au niveau des centres supérieurs.....	13
B. Modulation de la douleur.....	16
1. <u>Hyperalgésie et allodynie : définition</u>	16
2. <u>Hyperalgésie primaire et sensibilisation périphérique</u>	17
3. <u>Hyperalgésie et douleur clinique</u>	18
3.1. Hyperalgésie secondaire et sensibilisation centrale.....	19
3.2. Mécanismes cellulaires et moléculaires de la sensibilisation centrale.....	20
3.3. Notion de « Wind up » : facilitation de la douleur au niveau de la moelle épinière.....	21
3.3.1. Cascade induite par l'ouverture des récepteurs NMDA.....	22
3.3.2. Rôle de la substance P.....	23
3.3.3. Rôle de la cellule gliale.....	23
4. <u>Voies nociceptives descendantes inhibitrices ou facilitatrices</u>	25
II- <u>Les opioïdes</u>	29
A- <u>Histoires des opioïdes</u>	29
B- <u>Source et variétés</u>	30
1. <u>Particularités des récepteurs aux opioïdes</u>	31
2. <u>Les morphiniques ou agonistes μ</u>	32

C- <u>Mécanismes de l'analgésie induite par les opioïdes</u>	33
D- <u>Implications thérapeutiques</u>	36
E- <u>Effets indésirables</u>	36

III. L'hyperalgésie induite par les opioïdes : connaissances actuelles.

A. <u>Notion d'HIO et mise en évidence</u>	40
1. <u>Observations cliniques chez l'Homme</u>	41
2. <u>Chez les rongeurs</u>	44
B. <u>Caractéristiques cliniques de l'HIO :</u>	47
1. <u>Caractéristiques temporelles : Hyperalgésie immédiate ou retardée</u>	48
2. <u>Hyperalgésie et voies d'administrations</u>	48
3. <u>Hyperalgésie et type d'opioïde</u>	49
4. <u>Hyperalgésie et modalités thérapeutiques</u>	51
5. <u>Hyperalgésie et facteurs individuels</u>	53
C. <u>Mécanismes d'apparition de l'hyperalgésie induite par les opioïdes</u>	55
1. <u>Mécanismes cellulaires</u>	55
2. <u>Mécanismes moléculaires</u>	56
2.1 Activation du système pronociceptif	56
2.1.1 Activation de la PKC	57
2.1.2 L'activation des récepteurs NMDA : une étape cruciale	57
2.1.3 Les transporteurs au glutamate influencent sa quantité péri-synaptique	58
2.1.4 La libération de substances neuroexcitatrices a un effet hyperalgique direct	60

2.2. La facilitation descendante (spinale) au niveau de la RVM met en jeu les neurones On-cells.....	61
3- <u>Mécanismes accessoires</u>	62
3.1. Le récepteur TRPV1.....	62
3.2. Le neuropeptide FF.....	63
4- Facteurs individuels.....	63
5- Homéostasie vs Allostasie.....	64
D- <u>Implications cliniques et thérapeutiques</u>	66
1. <u>Hyperalgésie et douleur chronique</u>	66
2. <u>Phénomène de Sprouting ou bourgeonnement neuronal</u>	67
2. <u>Stratégies thérapeutiques anti-hyperalgésiques</u>	69
Conclusion	72
Liste des figures	75
Liste des abréviations	75
Références bibliographiques	77

Introduction

La douleur fait partie intégrante de la vie, et toute tentative pour la soulager est aussi vieille que l'espèce humaine. La médecine ancienne utilisait certains dérivés de plantes pour soulager la douleur notamment l'alcool, le cannabis, la mandragore et l'opium. De nos jours seul l'opium ou plutôt ses dérivés, les opioïdes (également appelés morphiniques), sont utilisés médicalement comme analgésiques. D'ailleurs, au cours des deux derniers siècles, ils sont devenus les analgésiques les plus utilisés contre la douleur aiguë (1).

Bien que les opioïdes possèdent des propriétés analgésiques indéniables, ils sont également associés à un grand nombre d'effets indésirables, comme les phénomènes de dépendance, plus ou moins préoccupant pour les médecins.

Depuis quelques années, des études s'appuyant sur des observations cliniques ont décrit, chez des patients, des cas d'hyperalgésie, c'est-à-dire de sensibilité accrue à la douleur, qui apparaîtrait à la suite de traitements opioïdes. Ce phénomène paradoxal d'hyperalgésie induite par les Opioïdes (HIO) a pu également être mis en évidence chez les rongeurs dans un cadre expérimental.

Dans la mesure où les opioïdes sont fréquemment utilisés par les praticiens vétérinaires pour assurer l'analgésie chez les carnivores domestiques, il serait utile d'évaluer dans ces espèces l'incidence de l'hyperalgésie induite par les morphiniques, de définir et valider des méthodes de détection et de mesure, et de comprendre ses mécanismes physiopathologiques afin de mieux cibler la lutte contre ses effets délétères. En effet, des traitements plus efficaces contre la douleur peuvent être développés lorsque cette hyperalgésie morphinique est correctement diagnostiquée et prise en charge.

Ce travail a pour but de présenter les connaissances actuelles sur l'hyperalgésie induite par les morphiniques chez l'homme et les rongeurs de laboratoire. Cette étude présente une vue d'ensemble de ce phénomène afin de justifier l'importance de recherches additionnelles sur ce sujet, particulièrement en médecine vétérinaire.

Nous présenterons tout d'abord les mécanismes de la douleur et de sa modulation. Puis nous aborderons les données bibliographiques sur les opioïdes, leur histoire, leur mode d'action thérapeutique, leurs effets indésirables. Enfin nous détaillerons l'hyperalgésie induite par les opioïdes et nous verrons ainsi comment elle se caractérise, se met en évidence, ainsi que les

mécanismes proposés pour expliquer sa mise en place et les implications cliniques et thérapeutiques qui découlent de ce phénomène d'hypersensibilité pour l'optimisation de l'analgésie animale.

I. Mécanismes de la douleur et de sa modulation

A . Physiopathologie et pharmacologie de la douleur

1. Définition

L'Association Internationale d'Etude de la Douleur (International Association for Study of Pain, IASP) définit la douleur comme étant : « **une expérience sensorielle ou émotionnelle déplaisante associée à des dommages tissulaires réels ou potentiels ou décrite comme faisant suite à de tels dommages.** » (2)

Elle souligne les multiples composantes - sensorielle dite sensori-discriminative (permettant de détecter le stimulus et d'en analyser l'intensité), affective émotionnelle (exprimant le caractère pénible), cognitive (affectant d'autres systèmes tels que l'attention, l'anticipation, la mémoire) et une composante comportementale de mise en jeu de réactions motrices, verbales, végétatives - intervenant dans la genèse d'un processus douloureux (3). Les composantes de nature psychogène (affective émotionnelle, cognitive) présentent de fortes variabilités individuelles (4).

La capacité à ressentir la douleur a un rôle protecteur : cela nous met en garde contre des dégâts tissulaires imminents ou réels et provoque des réflexes coordonnés et des réponses comportementales pour maintenir ces dommages à un seuil minimal (5). La douleur est une expérience complexe qui implique non seulement la transduction de stimuli douloureux de la périphérie au système nerveux central (SNC) mais aussi le traitement de ces données par les centres supérieurs du SNC (6).

2. Mécanismes physiopathologiques de la douleur

Avant de détailler les mécanismes physiopathologiques de la douleur, il convient de définir le terme de **nociception**. Il s'agit de la **réception, de la conduction et du cheminement au niveau du système nerveux central de signaux dont l'origine se trouve au niveau de récepteurs sensoriels particuliers, les nocicepteurs** (7). La nociception est un phénomène

dit sensori-discriminatif qui permet à l'individu de percevoir des stimuli péjoratifs pour l'organisme et d'y répondre. C'est donc un mécanisme de protection de l'intégrité de l'organisme. La douleur, quant à elle, est la sensation désagréable issue de la nociception et qui, en se prolongeant, est à l'origine d'un processus pathologique au niveau du système nerveux (3).

La douleur apparaît à la suite de l'activation, par des stimuli douloureux, d'une série de nocicepteurs et de trajets neurologiques associés.

Par exemple, au cours d'une chirurgie, les dégâts tissulaires provoquent l'activation du **système nociceptif** composé entre autres de récepteurs (mécaniques, thermiques, chimiosensoriels) de seuil de sensibilité élevé qui, ainsi stimulés, transmettent rapidement des informations relatives au site et au degré de dommages au SNC. Depuis la périphérie, des fibres afférentes pénètrent dans la moelle épinière au niveau des **cornes dorsales**. De là les informations sensorielles de la douleur sont transmises à des régions distinctes du cerveau telles que le **thalamus**, la **formation réticulée** ou le **cortex somatosensoriel** (2).

2.1 Les nocicepteurs :

Les nocicepteurs ne sont pas à proprement parler des récepteurs de la douleur mais plutôt des terminaisons nerveuses non encapsulées (dites nues ou libres) de fibres nociceptives afférentes (de type A δ et C). Ils sont particulièrement sensibles aux stimuli douloureux ou peuvent le devenir suite à une stimulation prolongée (7) (8). Ils transmettent des informations relatives à des dommages tissulaires mais aussi à la nature et à l'intensité du stimulus douloureux. Certains nocicepteurs sont activés par des stimuli mécaniques, thermiques ou encore chimiques. Certains ne répondent qu'à un seul type de stimulation mais d'autres sont sensibles à plusieurs types, on parle alors de nocicepteurs multimodaux (7).

Les nocicepteurs sont des récepteurs sensoriels permettant la transformation d'une énergie physique en un influx nerveux. Par ce phénomène de transduction, une information nociceptive est convertie en potentiels d'action propagés le long des neurones nociceptifs afférents.

Les nocicepteurs sont largement distribués au niveau de la peau et des tissus profonds (7).

2.2 Caractéristiques des fibres nerveuses nociceptives

On distingue 3 classes de fibres nerveuses somatiques. Les **fibres A-β** sont de grosses fibres myélinisées de conduction rapide (35 à 75 m/s) qui encodent dans des conditions normales, les informations de nature mécanique non nociceptives mais qui participent également à la modulation de la douleur (8). Elles sont à l'origine de la sensation tactile.

L'activation de **fibres nerveuses A-δ** peu myélinisées de conduction relativement rapide (5 à 30m/s) est associée à la perception de douleur aiguë de type piqûre (données rapportées chez l'homme). Elles sont sensibles aux stimulations mécaniques.

En revanche, des **fibres non myélinisées C** de conduction lente (2.0m/s), sont associées à la perception de douleur plutôt diffuse, de type brûlure. **Les fibres C** sont dites polymodales car elles sont sensibles à des stimuli mécaniques, thermiques et chimiques.

Les nocicepteurs des fibres C sont de deux types :

- **peptidergique** : les terminaisons peptidergiques des fibres C contiennent deux types de neuropeptides, **la substance P** et le **CGRP** (Calcitonin Gene Related Peptide). Ils peuvent être libérés au niveau périphérique et participer à l'inflammation,
- **non peptidergique** : les terminaisons ne renferment ni substance P, ni CGRP. Elles peuvent être excitées par de nombreux facteurs notamment inflammatoires et être à l'origine d'influx nerveux nociceptifs (3).

Ces deux types de fibres nociceptives innervent notamment la peau et sont responsables de la **douleur superficielle**. Elles innervent aussi les structures somatiques et viscérales profondes et sont alors à l'origine de **douleurs dites profondes ou sourdes** (4)(7).

A la suite d'une stimulation nociceptive, les fibres **A-δ** transmettent l'influx nerveux rapidement occasionnant une sensation brève et aiguë de piqûre à l'endroit même du dégât tissulaire. Cette transmission rapide et précise d'information est à la base du réflexe de retrait permettant de se soustraire à la source de cette stimulation nociceptive (douleur protectrice). Dans un deuxième temps, les fibres **C** transmettent à leur tour l'information nociceptive qui conduit à une sensation plus diffuse de brûlure (8).

Les messages nerveux nociceptifs ainsi initiés rejoignent ensuite la moelle épinière par l'intermédiaire des racines postérieures des nerfs rachidiens (9).

2.3 Voies nociceptives et intégration des informations relatives à la douleur au niveau des centres supérieurs

Comme nous l'avons vu précédemment, les stimuli douloureux transmettent depuis la périphérie des informations qui seront analysées et traitées au niveau du système nerveux central, notamment au niveau du **cortex somatosensoriel**, de la **formation réticulée** et du **thalamus** (2).

Une stimulation nociceptive d'origine mécanique, chimique ou thermique recrute des nocicepteurs qui conduisent l'information par le 1^{er} neurone ou neurone primaire ou protoneurone, jusqu'aux cornes postérieures de la moelle épinière. Dans cette zone, ce neurone primaire, est en contact avec le 2^{ème} neurone ou neurone secondaire de projection supraspinale ou deutoneurone. Le neurone secondaire décusse immédiatement dans la moelle en passant sous le canal de l'épendyme pour former la voie **spinothalamique** et conduit l'information jusqu'à différentes régions du thalamus somatosensoriel. A ce niveau, il établit un contact synaptique avec le troisième neurone ou neurone tertiaire qui, lui, conduit les informations nociceptives vers le cortex (8). La voie spinothalamique se subdivise en deux principaux faisceaux : **le faisceau spinothalamique latéral** et **le faisceau spinoréticulaire** en position médiane (faisceau spinothalamique médian).

Le faisceau spinothalamique latéral se projette directement vers les noyaux thalamiques latéraux dont les neurones tertiaires se projettent à leur tour vers le cortex somatosensoriel.

Le faisceau spinothalamique latéral et les aires corticales associées sont principalement impliqués dans la composante sensori-discriminative de la douleur. Il permet à l'animal une localisation précise du stimulus douloureux. Il est responsable de la transmission de la **douleur superficielle** et de la sensation tactile (par l'intermédiaire des fibres A δ) (7).

Les fibres constituant le faisceau spinoréticulaire forment des synapses au niveau de la **formation réticulée** (notamment les noyaux du raphé magnus (NRM)), avant de se projeter vers les noyaux médians du thalamus et certaines structures du tronc cérébral dont la substance grise périacqueducale (SGPA). Leurs noyaux se projettent à leur tour vers différentes structures du système limbique (cortex cingulaire antérieur). Le faisceau spinoréticulaire et le système limbique sont impliqués dans la composante affective et émotionnelle de la douleur (3). Le faisceau spinoréticulaire constitué principalement de fibres C, est à l'origine de la transmission de la **douleur profonde** et de la sensation viscérale. Ce

faisceau, en raison de son trajet plus complexe, ne permet pas une localisation précise du point douloureux (7). Il est à l'origine d'une douleur diffuse.

Le **cortex somatosensoriel** possède des connections avec les voies ascendantes nociceptives et permet la perception consciente de la douleur. L'établissement d'une relation entre la sensation et la conscience est orchestré au niveau de **la formation réticulée** qui est une longue colonne de tissu nerveux s'étendant de la moelle cervicale au diencéphale (7). Elle occupe, au centre du tronc cérébral, l'espace situé entre les grandes voies descendantes et ascendantes et les noyaux des nerfs crâniens. Elle se présente comme un réseau très dense de fibres dans les mailles desquelles on trouve un grand nombre de cellules, dont certaines sont groupées en îlots et forment des noyaux. Elle forme un réseau multisynaptique non spécifique très complexe, placé au carrefour des trois grands systèmes sensitif, moteur et végétatif. Elle est responsable de la régulation des fréquences cardiaque et respiratoire, de l'attention sélective aux stimuli, du maintien de la conscience et de la vigilance corticale (10).

Les informations nociceptives sont simultanément envoyées en direction de **l'hypothalamus**. Ce dernier coordonne à l'étage cérébral les réponses autonomes élaborées et s'avère le premier système intégrateur des réponses émotionnelles et physiologiques. L'hypothalamus influence l'activité des centres métaboliques notamment au niveau de la formation réticulée. Ces centres contrôlent entre autres l'activité des muscles lisses viscéraux, des glandes et du myocarde (11).

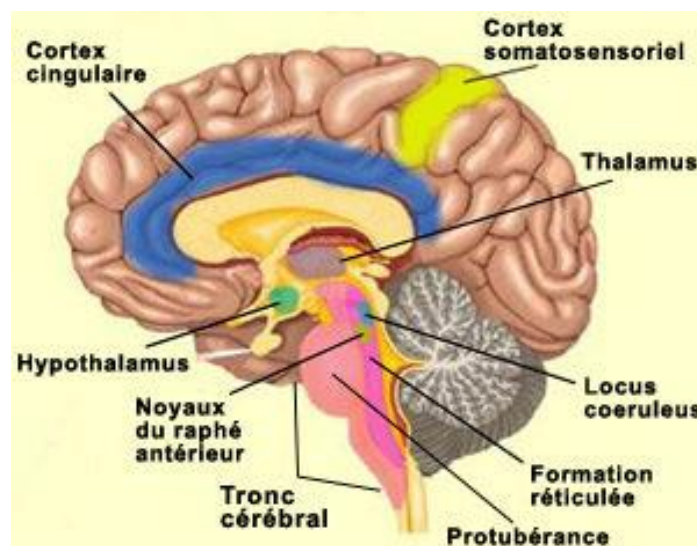


Figure 1 : Structures cérébrales impliquées dans la perception de la douleur (12)

A l'étage médullaire, il existe un important réseau de convergences synaptiques impliquant des fibres collatérales, des interneurons et des fibres des voies inhibitrices descendantes. Ainsi la moelle sensorielle représente une étape clef de la modulation des informations nociceptives avant qu'elles ne soient transmises vers les centres supérieurs (3).

Chaque fois qu'un neurone primaire, secondaire ou tertiaire établit une connexion synaptique, il existe une intégration de l'information transmise et celle-ci subit des influences inhibitrices et excitatrices. Ces régions d'intégrations sont le siège de phénomènes de modulation de la douleur (8).

Ceci illustre la complexité des voies nociceptives et les nombreuses possibilités de modulation de la douleur.

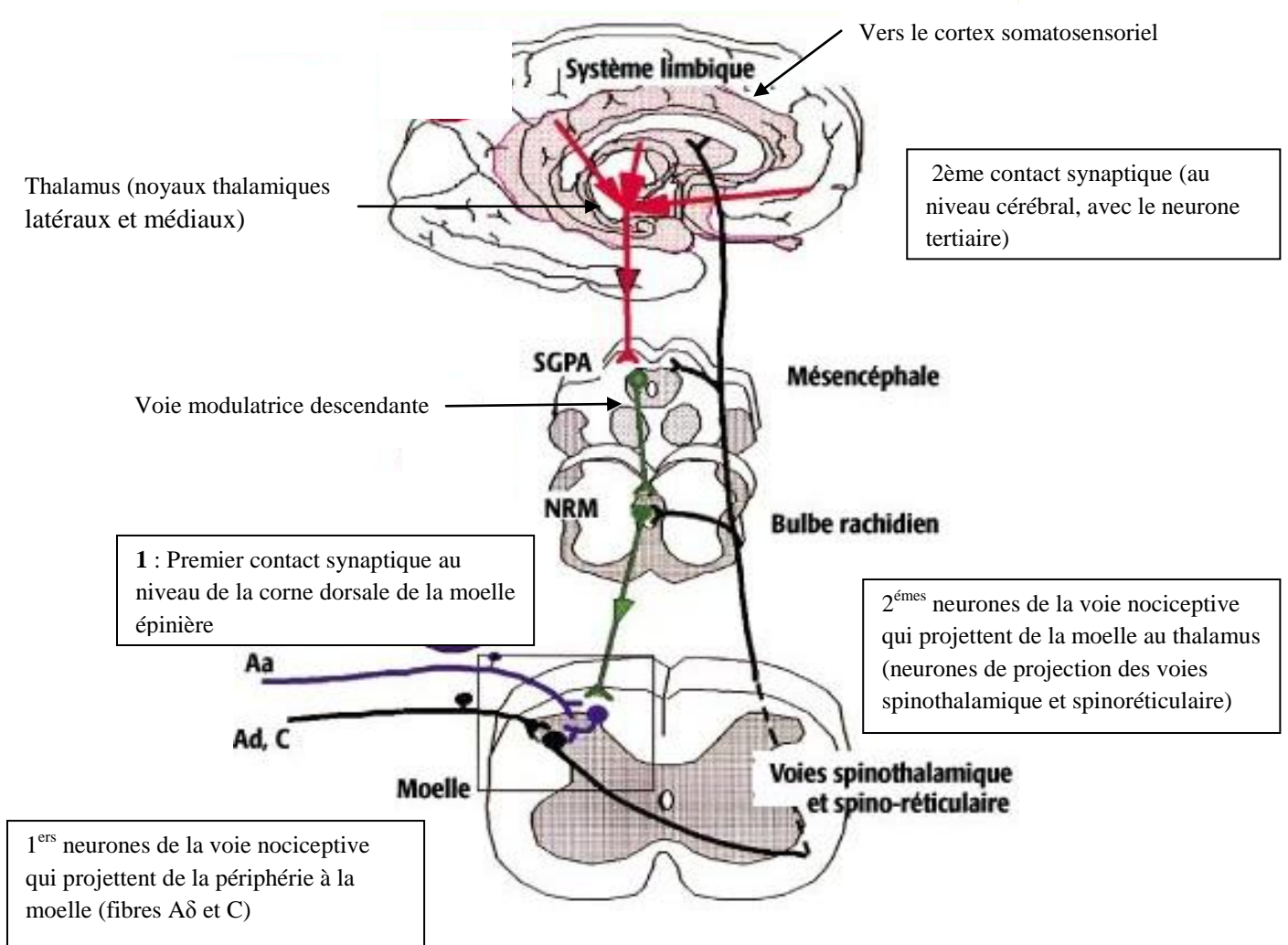


Figure 2 : Voies de la douleur : de l'agression périphérique à l'intégration cérébrale et modulation descendante (13). NRM : Noyau Raphe Magnus, SGPA : Substances Grises Périacqueducal, Aa,d,C : afférences nociceptives de type α , δ , C.

B . Modulation de la douleur :

L'information nociceptive ne circule pas de manière linéaire, elle est modulée dès son arrivée à l'étage spinal. Cette modulation peut être excitatrice et augmenter la réponse nociceptive ou inhibitrice et produire de l'analgésie (8).

La capacité d'un stimulus donné à générer une perception de douleur est une propriété hautement labile qui peut être modifiée en périphérie, au niveau de la moelle épinière, du tronc cérébral et/ou des centres supérieurs (7). Par conséquent les sites de modulation de la douleur sont à la fois périphériques et centraux (spinaux et supraspinaux) (6).

La nociception peut aboutir à une **sensibilisation** du système nerveux, c'est-à-dire à une sensibilité accrue à générer, transmettre ou percevoir un phénomène algique. Chez certains patients, une telle hyperexcitabilité du système de traitement de la douleur s'exprime notamment par une sensation douloureuse accrue suite à un stimulus donné. Ce phénomène est qualifié d'hyperalgésie (14).

1. Hyperalgésie et allodynie : définition

Comme nous l'avons précédemment évoqué, la sensation de douleur vise initialement à minimiser un dommage tissulaire potentiel. Cependant lorsque le dommage tissulaire est inévitable, une série de changements du système nociceptif (périphérique et central) est à l'origine d'une **hypersensibilité à la douleur**, dans les tissus enflammés et leurs périphéries. Ce processus participe indirectement à la réparation de la blessure car tout contact avec la zone lésée est évité jusqu'à ce que la guérison soit complète. En revanche, les syndromes de douleur persistante ne présentent aucun avantage biologique et cause de la « souffrance inutile », ils sont alors considérés comme pathologiques (5).

Cette douleur de nature pathologique se traduit par une modification de la sensibilité aux stimuli, caractérisée par **l'allodynie** et **l'hyperalgésie** (3).

On définit l'hyperalgésie comme une réponse douloureuse accrue à une stimulation douloureuse (15). Le stimulus douloureux est ressenti comme d'intensité augmentée.

Cette notion est à différencier de **l'allodynie** qui correspond à une douleur ressentie suite à une stimulation **qui n'est normalement pas douloureuse** (5).

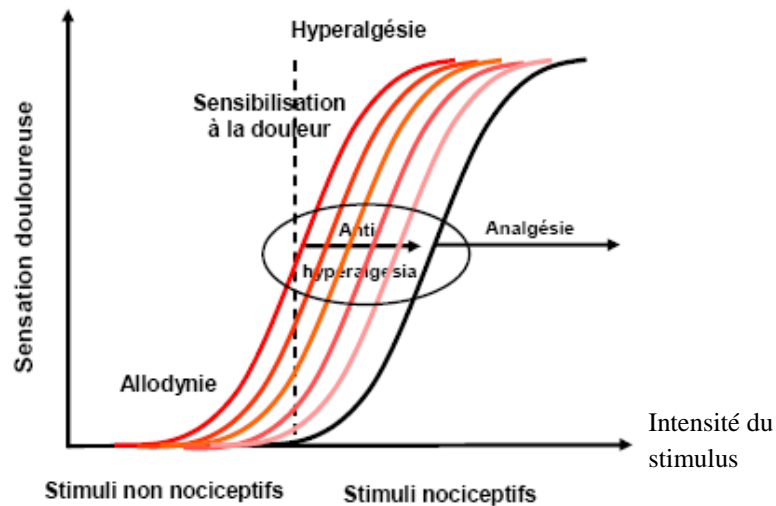


Figure 3 : Courbe représentant la sensation douloureuse en fonction de l'intensité du stimulus. L'hyperalgésie se caractérise par un déplacement vers la gauche de la courbe représentant la douleur en fonction de l'intensité du stimulus : un stimulus normalement douloureux induit une douleur de plus grande intensité. En revanche, lorsqu'un stimulus normalement non douloureux le devient, on parle alors d'allodynie (14)

Selon le type et l'étendue des dégâts tissulaires, les processus de sensibilisation à l'origine d'une hyperalgésie peuvent être observés tant au niveau du système nerveux périphérique que central (16). Par exemple, une lésion cutanée induit, au niveau du site lésé, une hyperalgésie à des stimuli mécaniques ou thermiques. On parle d'**hyperalgésie primaire** (par un mécanisme périphérique). Dans la zone qui entoure la lésion, on observe, en outre, une hyperalgésie mécanique, dite **hyperalgésie secondaire** (issue d'un mécanisme central) et à l'origine de douleur clinique (17).

2. Hyperalgésie primaire et sensibilisation périphérique

La **sensibilisation périphérique** se définit comme étant une **sensibilité accrue des terminaisons nerveuse nociceptives au niveau même de la lésion** (6). Elle s'observe le plus souvent en cas d'inflammation et de changements tissulaires pathologiques (tumeurs). Elle est à l'origine d'une hyperalgésie dite primaire (18).

L'**hyperalgésie primaire** est donc le résultat d'une sensibilité accrue des nocicepteurs à des stimuli douloureux thermiques ou mécaniques et reste **localisée** à la zone douloureuse.

Au niveau de tissus endommagés ou enflammés, des stimuli qui seraient normalement non douloureux peuvent provoquer l'activation de nocicepteurs et donc une sensation de douleur

(par exemple, la douleur ressentie au simple effleurement d'une brûlure illustre le phénomène d'allodynie). Le seuil d'activation des nocicepteurs n'est donc pas une constante mais varie en fonction du contexte, notamment inflammatoire.

Des études sur la douleur ont révélé l'existence de **nocicepteurs dits « silencieux »**. Le seuil d'activation élevé de ces récepteurs assure que dans des circonstances normales, ils sont relativement insensibles à toute sorte de stimuli. En revanche, suite à la libération de médiateurs de l'inflammation tissulaire, leur seuil d'activation est sensiblement diminué, et ces récepteurs auparavant « silencieux » peuvent alors être activés par une variété de stimuli thermiques et mécaniques (7). Leur présence démontre que diverses variations de l'environnement cellulaire, notamment des terminaisons nerveuses amyelinisées, peuvent modifier la sensibilité du récepteur à un stimulus (5). En outre, de nombreux médiateurs de l'inflammation (telles que les prostaglandines, les leucotriènes, les cytokines, la substance P, le CGRP...) sont qualifiés de **sensibilisateurs** car ils diminuent le seuil d'activation des nocicepteurs et l'intensité de leur réponse à un même stimulus nociceptif (par exemple, une claque dans le dos au niveau d'un coup de soleil illustre l'hyperalgésie!). (7)(19) La **substance P** entraîne en outre la dilatation des vaisseaux sanguins et la dégranulation de mastocytes, favorisant ainsi l'inflammation et donc la sensibilisation des nocicepteurs environnants (6). D'autres médiateurs de l'inflammation ou des substances libérées par les cellules endommagées peuvent aussi directement stimuler les nocicepteurs et sont alors qualifiés **d'activateurs** (7).

In fine, les lésions occasionnées à un tissu, par l'intermédiaire de différentes substances présentes dans l'environnement lésionnel, causent l'activation de canaux sodium et calcium-dépendants à l'origine de potentiels d'action spontanés remontant au SNC par les fibres A- δ et C (6)(19).

3. Hyperalgésie et douleur chronique :

La **douleur chronique** est une maladie conditionnant fortement la vie du patient en affectant son quotidien de manière parfois dramatique. La douleur chronique est invalidante.

Les douleurs chroniques peuvent être une conséquence de douleurs post-opératoires mal traitées et s'avèrent souvent réfractaires aux traitements antalgiques usuels. Ces douleurs constituent un vrai challenge thérapeutique pour les médecins. La **douleur post-opératoire** est un phénomène physiopathologique complexe et non pas un simple inconfort disparaissant

avec la cicatrisation de la plaie. En effet, si celle-ci n'est pas traitée correctement, elle peut être à l'origine de conséquences morbides influençant directement non seulement le devenir immédiat du patient (complications cardiovasculaires, retard à la cicatrisation...), mais aussi l'émergence de douleurs chroniques précarisant à plus long terme sa qualité de vie (20).

3.1. Hyperalgésie secondaire et sensibilisation centrale

La sensibilisation centrale est un élément caractéristique des états de douleur aiguë, car elle initie et surtout maintient les sensations douloureuses. Il a été démontré que, durant une anesthésie, ce type de sensibilisation est indépendant de la perception de la douleur et est souvent à l'origine du développement de la **douleur postopératoire**. (14) (18)

La **sensibilisation centrale** se définit comme **une augmentation physiopathologique de la sensibilité des neurones nociceptifs de la corne dorsale de la moelle épinière à une stimulation sensorielle** (6). Elle est à l'origine de **l'hyperalgésie dite secondaire** considérée comme la manifestation clinique d'une hyperexcitabilité centrale (17). Cliniquement, il existe alors une extension de la sensation douloureuse au-delà de la seule lésion.

Elle se caractérise par une intensification des entrées neuronales nociceptives et une expansion des domaines réceptifs des neurones des cornes dorsales de la moelle épinière (18). Il s'agit donc d'une modification de la plasticité neuronale du système nerveux central facilitant la perception de la douleur (20).

L'hyperalgésie secondaire peut se manifester de 3 manières différentes : par un élargissement de la zone périphérique dans laquelle un même stimulus activera des neurones nociceptifs, par une réponse accrue à une stimulation d'intensité supérieure au seuil initial de sensibilité. Enfin elle peut se manifester par la possibilité que les neurones nociceptifs transmettent une décharge de potentiel d'action suite à une stimulation d'intensité inférieure au seuil de sensibilité initial (5).

Le concept de sensibilisation centrale a été identifié au niveau de la première synapse dans la corne dorsale de la moelle épinière, entre les fibres afférentes primaires nociceptives et les neurones nociceptifs post synaptiques (NNPS). Les messages douloureux générés au niveau des nocicepteurs périphériques sont transmis par les fibres nociceptives aux NNPS par l'intermédiaire de la libération de substance P et de glutamate (9). Les fibres sensibles C admettent, notamment, le glutamate comme neurotransmetteur (19).

Les neurotransmetteurs excitateurs du SNC tels que le glutamate jouent un rôle fondamental dans la physiopathologie de l'hyperalgésie secondaire.

3.2. Mécanismes cellulaires et moléculaires de la sensibilisation centrale

Au niveau de la moelle épinière, il existe plusieurs types de récepteurs excitateurs recevant les informations provenant des fibres C : **les récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA)**, les récepteurs ionotropiques de l' α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionate (AMPA), ceux du kainate et le récepteur métabotrope (19) (21). Le premier, le récepteur NMDA, est un récepteur canal qui est fermé lorsque la membrane cellulaire est au potentiel de repos car un atome de magnésium (Mg) en bloque l'ouverture de telle manière que la fixation du glutamate ne provoque pas l'activation de la cellule. Cependant, lorsqu'une dépolarisation membranaire provoque l'ouverture de ce récepteur canal suite au départ de l'ion Mg^{2+} , l'activation par le glutamate devient alors possible (5).

La substance P et le glutamate, en se liant à leurs récepteurs respectifs, neurokinine-1 (NK-1) et AMPA ou NMDA exprimés par les NNPS, sont à l'origine de messagers chimiques responsables de la transmission de l'information nociceptive. Lors de situations physiologiques normales, les récepteurs NMDA bloqués par l'ion Mg^{2+} , ne sont pas activés par le glutamate, et seuls les récepteurs AMPA jouent alors un rôle dans la transmission nociceptive (c'est le cas lors de douleur aiguë) (9).

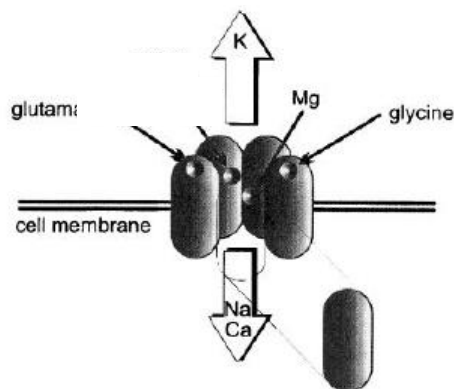


Figure 4 : Diagramme schématisé de la structure moléculaire du récepteur/canal NMDA au glutamate. Le récepteur est constitué de 5 sous-unités autour d'un canal ionique central perméable au Ca^{2+} , Na^{2+} , et K^{+} . Les sites de fixation de l'agoniste, le glutamate et du co-agoniste, la glycine, sont indiqués par des flèches. L'une des sous-unités a été enlevée pour permettre une visualisation de l'intérieur du canal ionique où sont situés les sites de fixation du Mg^{2+} et de la Kétamine. Ces composés bloquent le fonctionnement des récepteurs NMDA de manière non compétitive (22).

Un évènement crucial de la sensibilisation centrale est l'activation par le glutamate des récepteurs NMDA (14) (18).

En effet, lorsque la stimulation nociceptive est répétée ou intense, il existe alors une libération prolongée de substance P et de glutamate qui par l'activation de leur récepteurs respectifs (NK-1 et AMPA), dépolarisent peu à peu la membrane des NNPS, jusqu'à un seuil à partir duquel le blocage exercé par les ions Mg^{2+} sur les récepteurs NMDA est levé (9). Cette variété particulière de récepteurs au glutamate est unique dans la mesure où elle possède une conductance au calcium. Son activation est de ce fait associée à un influx d'ions calciques au sein du NNPS conduisant à une série de cascades intracellulaires considérée comme support de la sensibilisation centrale (21). Il s'ensuit une diminution du seuil de déclenchement de potentiel d'action et une augmentation de l'excitabilité neuronale se traduisant par des décharges spontanées, une potentialisation des stimuli nociceptifs et tactiles et un élargissement des champs récepteurs des neurones de la corne dorsale. Ceci caractérise la mise en place du phénomène dit de « wind up ».

3.3. Notion de « Wind up » : facilitation de la douleur au niveau de la moelle épinière

Le phénomène de « wind up » participe aux mécanismes de sensibilisation centrale (8).

Un traitement considérable des informations nociceptives a lieu au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Une population de neurones secondaires ou deutoneurone dédiée à la nociception, est qualifiée de neurones de projections nociceptifs spécifiques (NS). Un autre groupe plus petit, reçoit des données provenant d'afférences primaires transmettant des informations tactiles douloureuses ou non. Cette seconde population neuronale est qualifiée de neurones non spécifiques ou à large gamme dynamique (en anglais WDR pour wide-dynamic-range) car ils répondent à la fois à des stimuli douloureux et non douloureux, c'est-à-dire, ils reçoivent des afférences des fibres A- δ et C mais également de A- β (7) (8).

Ces neurones, avec les neurones NS sont probablement les cellules les plus importantes dans un phénomène de facilitation de la douleur au niveau de la moelle épinière qualifié de « wind up » (système d'amplification) (7)(8)(17).

Le phénomène de « wind up » est le résultat, déclenché suite à une lésion, d'une augmentation de la fréquence de décharges rapides et continues provenant des fibres C. Cette salve de potentiels d'actions de haute fréquence stimule la libération, au niveau du système nerveux

central, d'une grande quantité de **glutamate** et est aussi associée à la libération de **substance P** (7). Les neurones WDR et NS deviennent alors sensibles aux informations provenant des fibres A- β de seuil de sensibilité bas aux stimuli mécaniques (17). Le « wind up » est un phénomène biochimique passager et réversible qui peut produire un état de sensibilisation centrale à support cellulaire et devenir permanent (phénomène de sprouting) (8).

Ceci augmente la sensibilité des neurones de la corne dorsale médullaire à toutes les informations qu'ils reçoivent non seulement par les nocicepteurs endommagés ou sensibilisés mais également par les mécanorécepteurs (ne transmettant normalement pas d'informations douloureuses) (19). Ce phénomène conduit à l'apparition d'hyperalgésie et d'allodynie.

3.3.1. Cascade induite par l'ouverture des canaux NMDA

L'activation des récepteurs NMDA produit une variété de seconds messagers tels que l'oxyde nitrique (NO), l'Adénosine Mono-Phosphate cyclique (AMPC), le Guanosine-Mono-Phosphate cyclique (GMPc), ou l'acide arachidonique et active de nombreuses enzymes intracellulaires tels que la nitric oxyde synthase (NOS), la protéine kinase C (PKC), et la phospholipase A2, participant à une altération prolongée de la sensibilité cellulaire à la douleur (21).

L'ouverture des récepteurs/canaux NMDA provoque une augmentation du calcium intracellulaire. La forte concentration de calcium active notamment la NO synthase, source de production de NO intracellulaire et la cyclooxygénase de type 2 (COX 2) à l'origine de la synthèse de prostaglandines. Le NO et les prostaglandines peuvent diffuser dans les éléments présynaptiques ou dans les cellules gliales, et, par ce mécanisme, être à l'origine d'une augmentation de la libération présynaptique de glutamate et de substance P si bien que des boucles à rétrocontrôle positif s'installent et contribuent au développement d'une hyperexcitabilité centrale.

Le NO et le calcium agissent aussi au niveau transcriptionnel en modifiant l'expression de certains gènes, comme les gènes dits à expression immédiate (c-FOS, c-JUN et COX 2) et ceux à réponse tardive codant notamment pour la prodynorphine, le récepteur de la substance P (récepteur NK1), pour les neurotrophines tel que le BDNF (*brain derived nerve growth factor*), ou pour des récepteurs tel que le récepteur trkB sur lequel le BDNF se fixe. Ces protéines ainsi synthétisées sont responsables d'activations cellulaires à long terme à l'origine

d'une neuroplasticité centrale qui pourrait expliquer la chronicisation des douleurs postchirurgicales et les phénomènes de mémorisation de la douleur (3).

3.3.2. Rôle de la substance P

La substance P est un peptide neuromodulateur qui se lie à des récepteurs à 7 domaines transmembranaires, couplés à la protéine G. Elle active également des cascades intracellulaires conduisant à une augmentation de la sensibilité membranaire à des stimulations ultérieures (7). La substance P est synthétisée par les neurones afférents primaires et est libérée au niveau de la moelle épinière suite à une stimulation douloureuse. Elle se fixe de manière préférentielle aux récepteurs neurokinine-1 (NK-1) localisés au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. La fixation de la substance P provoque l'activation de ces récepteurs qui vont alors être rapidement internalisés puis recyclés par les neurones. Elle induit également une prolongation de la dépolarisation membranaire, et une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium à l'origine de l'activation de la PKC. Cette activation provoque la phosphorylation des récepteurs NMDA (au niveau des acides aminés Sérine et Thréonine), induisant le départ de l'ion Mg^{2+} et de ce fait augmentant l'excitabilité du récepteur (5) (23). Inversement, l'activation des récepteurs NMDA a été également impliquée dans l'activation et la translocation de la PKC du cytosol à la membrane cellulaire par augmentation du calcium intracellulaire. La PKC est une enzyme ubiquitaire, activée de manière synergique par le diacylglycerol (DAG) et par le calcium intracellulaire. En l'absence de DAG, l'activation de la PKC peut cependant avoir lieu mais alors seulement en présence d'un taux beaucoup plus élevé de calcium intracellulaire, comme cela est observé lors de l'ouverture des canaux NMDA (21). La PKC participe aux mécanismes de sensibilisation à la douleur par un rétrocontrôle positif sur ces récepteurs (15).

3.3.3. Rôle de la cellule gliale

A l'étage spinal, l'importance de l'activation des cellules gliales dans les mécanismes d'installation d'état douloureux, aigus et chroniques est un sujet qui suscite actuellement un grand intérêt (24). En effet, les cellules gliales participent à la synthèse de divers messagers chimiques. De ce fait, ces cellules non neuronales deviennent des partenaires à part entière dans les événements associés à l'hyperalgésie consécutive à la sensibilisation centrale (9).

Les cellules gliales représentent plus de 70% des cellules du SNC. Elles expriment des récepteurs pour de nombreux messagers chimiques neuronaux et synthétisent et libèrent de nombreux neurotransmetteurs. Elles expriment également des transporteurs membranaires qui favorisent la capture, ou au contraire la libération, de ces messagers chimiques, à partir ou vers les espaces synaptiques ou intracellulaires. Elles interviennent donc dans la communication neuronale et peuvent la moduler (9).

Les **cellules microgliales** sont les macrophages du SNC. Elles sont les premières cellules à intervenir après une lésion ou une perturbation du SNC. L'activation des cellules microgliales induit leur transformation en cellules phagocytaires.

Les **astrocytes** interviennent dans la régulation de la neurotransmission et participent à l'homéostasie, en particulier ionique, de l'environnement neuronal. Ces cellules expriment des canaux ioniques voltage-dépendant et des récepteurs sensibles à de nombreux neurotransmetteurs et cytokines pro-inflammatoires. Elles sécrètent de nombreux messagers chimiques notamment les chémokines (en particulier la Fractalkine). Les astrocytes participent au maintien constant d'une faible concentration extracellulaire de glutamate. En effet, les astrocytes possèdent des transporteurs à haute affinité pour le glutamate (TG) qui permettent une recapture efficace de ce dernier (9).

Les cellules gliales sont activées en réponse à une grande diversité de stimulations nociceptives. Cette activation est caractérisée par une libération parfois massive de glutamate, une mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire, une activation de seconds messagers intracellulaires et une surexpression des marqueurs d'activation gliaux. Ces cellules peuvent être activées entre autres par la substance P, le glutamate, tous deux libérés dans l'espace extracellulaire de la corne dorsale de la moelle épinière par les fibres nociceptives afférentes (C et A- δ), notamment à la suite de la libération de divers messagers chimiques tels que la Fractalkine et le NO, libérés par les NNPS. Les astrocytes et les cellules microgliales activées sont alors aptes à libérer des molécules excitatrices tels que le glutamate, le NO, des cytokines, des radicaux libres et des facteurs de croissance. Ces messagers chimiques gliaux vont à leur tour, dans un phénomène d'amplification, contribuer à la libération de facteurs neuroexcitateurs par les NNPS. L'ensemble de ces événements constitue des boucles rétroactives positives auto-entretenues entre les cellules gliales et les cellules nerveuses, à l'origine du renforcement de l'activité des NNPS. Ces deux types de cellules gliales contribuent donc à la sensibilisation centrale et à l'entretien de l'hyperalgésie (9).

Les cellules gliales ne sont donc pas à considérer comme des cellules de second ordre du SNC mais bien comme des partenaires neuronaux indispensables pour l'installation d'une douleur et d'une hyperalgésie. Ce constat est à l'origine de la notion de **synapse tripartite : les cellules astrocytaires et microgliales sont associées aux éléments nerveux pré et post-synaptiques en un seul ensemble fonctionnel** (9).

Cette série d'évènements est à l'origine d'un renforcement de la réponse du neurone secondaire à un potentiel d'action provenant des neurones afférents. Les neurones de second ordre développent une aptitude à répondre de manière plus intense à une stimulation (7).

4. Voies nociceptives descendantes inhibitrices ou facilitatrices

Selon la théorie du portillon ou « gate control theory », la stimulation des fibres afférentes non nociceptives induit le recrutement d'interneurones inhibiteurs situés dans la substance gélatineuse des cornes dorsales médullaires et bloque l'activité des fibres nociceptives. Dans ce cas, les afférences nociceptives de type A- δ et C, subissent la modulation inhibitrice d'interneurones stimulés par les fibres A β notamment. Selon le principe du gate control, les fibres afférentes non nociceptives exercent un certain effet d'analgésie locale (8).

L'activité des voies nociceptives spinales est également fortement influencée par les systèmes antinociceptifs provenant du tronc cérébral. On parle de **contrôle inhibiteur diffus induit par des stimulations nociceptives**. Le mésencéphale et le bulbe rachidien (ou myélocéphale) possèdent tous deux une série de noyaux qui modulent la transmission de la nociception. Ces noyaux sont activés par des signaux provenant des centres cérébraux supérieurs et/ou de voies collatérales provenant du système ascendant nociceptif. Parmi ces noyaux, deux s'avèrent particulièrement importants d'un point de vue physiologique : **la substance grise périaqueducale (SGPA)** (dans le mésencéphale) et le **noyau raphe magnus (NRM)** (dans la formation réticulée). Ces noyaux envoient des axones les uns vers les autres et en direction de la corne dorsale de la moelle épinière. La libération de neurotransmetteurs tels que des Endorphines, la Sérotonine ou la Noradrénaline module, au niveau de la corne dorsale, les voies ascendantes de la nociception (7). Ces voies recrutent des interneurones médullaires inhibiteurs et réduisent l'activité des afférences nociceptives. L'inhibition initiée

au niveau de la SGPA et du NRM est de nature diffuse sur l'ensemble du système pronociceptif et donc non limitée à la zone initialement stimulée (8).

L'inhibition par les voies descendantes débute au niveau de la SGPA du mésencéphale et de la **partie rostrale ventromédiale de la medulla oblongata** (ou bulbe rachidien) (RVM) (18). Le **funicule dorsolatéral** (FDL) est la principale voie efférente du système inhibiteur descendant (8).

La SGPA joue un rôle clef dans les mécanismes de modulation descendante (inhibitrice ou facilitatrice) en transmettant les données provenant des centres supérieurs cérébraux, tout en faisant relais au niveau de la RVM. Les neurones de la RVM envoient des projections dites bulbospinales via le funicule dorsolatéral (FDL) en direction de la corne dorsale de la moelle épinière (8).

Dans la RVM, trois classes de neurones peuvent être distinguées. Les neurones dits « Off-cells », inhibés par des stimuli douloureux, les neurones dits « On-cells », qui augmentent leur capacité de décharge suite à une stimulation douloureuse, et enfin les neurones dits « neutres » qui ne répondent pas aux stimuli douloureux. Les « Off-cells » et « On-cells » envoient des projections au niveau des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière afin d'inhiber ou de faciliter, respectivement, la transmission synaptique des entrées nociceptives(18). L'activité des « Off-cells » et « On-cells » peut être contrôlée de manière indépendante (25).

La cholecystokinine, molécule libérée par certains neurones de la RVM est connue pour ses propriétés pronociceptives et intervient sur les voies facilitatrices de la douleur. Ainsi, l'administration de Rémifentanil au niveau de la RVM provoque une hypersensibilité thermique et mécanique par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de la CCK, les récepteurs CCK₂ situés notamment dans le FDL. Cette hyperalgésie est donc le résultat d'une activation des voies de facilitation de la douleur initiée au niveau de la RVM et impliquant la CCK et les structures du FDL (25) (26).

En résumé **la sensibilisation centrale se définit par une augmentation de l'excitabilité et l'apparition de décharges spontanées au niveau des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière, un élargissement des champs récepteurs et une augmentation des**

réponses secondaires à une stimulation des fibres de petit calibre (hyperalgésie) et de grand calibre (allodynie) (8). La réponse au stimulus douloureux est ainsi initiée et la voie de facilitation descendante favorisée. La réponse algique est donc exacerbée et s'associe à une hyperalgésie non plus locale mais étendue (14)(27).

Il semblerait donc que l'hyperalgésie soit le résultat d'une **facilitation centrale ou descendante** directe et d'un **déficit des mécanismes inhibiteurs**. En effet, l'incapacité de l'organisme à produire une réponse inhibitrice (c'est-à-dire un rétrocontrôle négatif) peut contribuer à l'hyperalgésie (14).

Enfin **l'allodynie**, définie précédemment, peut se développer selon deux mécanismes distincts : par l'action des fibres myélinisées A- β dont le seuil d'activation est altéré ; ou par une réduction du seuil de sensibilité des terminaisons nociceptives périphériques. L'allodynie apparaît donc au plan sémiologique comme un des aspects d'un phénomène plus global, celui de l'hyperalgésie, qui représente un enjeu majeur dans le cadre du diagnostic clinique de la douleur tant chez l'homme que chez l'animal (5).

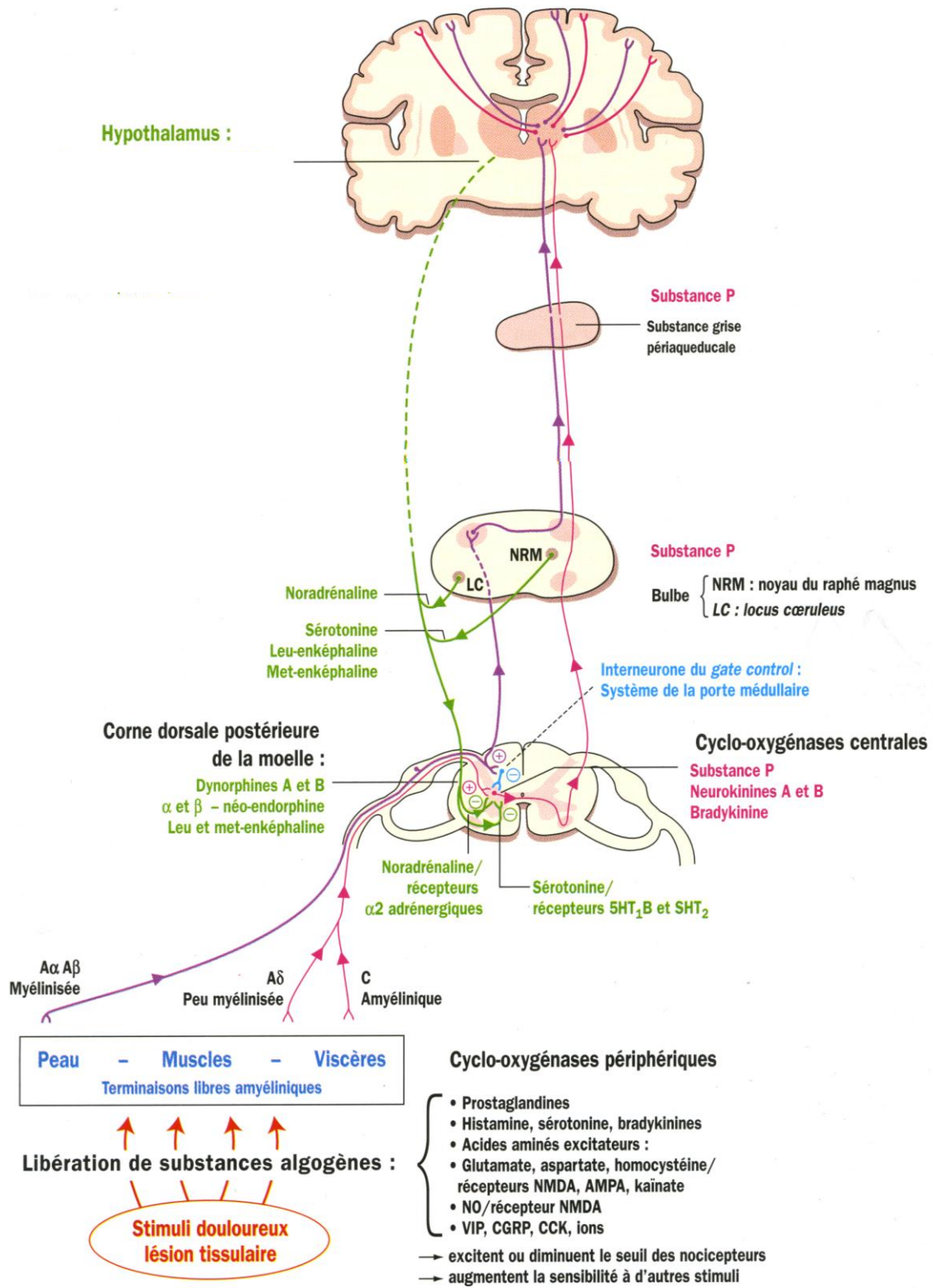


Figure 5 : Voies de la douleur et substances modulatrices (4)

II- Les opioïdes :

Depuis des millénaires, les dérivés de plantes tels que l'alcool, le cannabis, la mandragore et l'opium sont utilisés pour soulager la douleur. Ces produits étaient utilisés dans le cadre de l'analgésie chirurgicale il y a 2500 ans. Le *Sushruta Samhita*, texte fondateur de la médecine ayurvédique, écrit environ 400 ans avant J.C, conseille d'utiliser de l'alcool avant une chirurgie pour produire une insensibilité à la douleur. Enfin Celsus (14-37 avant JC) dans l'œuvre *De Medicina*, suggère l'utilisation de l'opium avant une chirurgie (1).

De nos jours, les dérivés de l'opium, les opioïdes, demeurent les principaux composés analgésiques utilisés dans le traitement médical de la douleur. On qualifie d'Opioïde **toute substance, endogène ou synthétique, qui produit des effets similaires à la morphine et qui est bloquée par un antagoniste (la naloxone) (28)**. On les nomme aussi **morphiniques**.

A- Histoires des opioïdes

Les substances influençant l'humeur et la pensée sont connues par l'homme au moins depuis le Néolithique, c'est-à-dire 8000 ans avant J.C. L'opium, notamment, est mentionné sur certaines inscriptions en écriture cunéiformes sur des tablettes sumériennes en argile datant d'environ 6000 ans. Au cours des siècles il a été utilisé principalement dans un but médical mais également récréatif, c'est-à-dire en tant que drogue. Un papyrus datant d'il y a 3500 ans le recommande « en prévention des pleurs excessifs des enfants ». Certains récits témoignent aussi de son utilisation dans l'Empire Romain. Les Arabes utilisaient également l'opium en tant que drogue tout en l'étudiant pour ses propriétés médicinales (29).

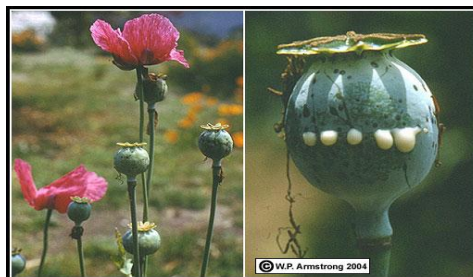
La première description de l'utilisation postopératoire d'opium revient à James Moore, chirurgien anglais en 1784. Benjamin Bell, chirurgien écossais, confirma que les dérivés de l'opium étaient de bons analgésiques en postopératoire (1).

Au milieu du 19^{ème}, à Paris, l'Opium était très populaire, notamment dans le milieu des artistes romantiques. Baudelaire écrivait : « O juste, subtil et puissant opium ! Toi qui, au cœur du pauvre comme du riche, pour les blessures qui ne cicatriseront jamais et pour les angoisses qui induisent l'esprit en rébellion, apporte un baume adoucissant ; éloquent opium ! ». Il précise que son usage à l'époque avait avant tout pour finalité de soulager la douleur, et que l'on se le procurait sous forme de teinture en pharmacie (30).

De nos jours, d'après le **rapport mondial de 2008 de l'ONU** sur les drogues, la production mondiale d'opium avoisine les 5000 tonnes alors que seulement 400 tonnes concernent l'opium cultivé pour usage médical. Le reste de la production s'avère une production illégale pour son utilisation « récréative » en tant que drogue. Parmi les pays producteurs, l'Afghanistan produit 89% de l'opium mondial, le reste est notamment issu d'une production birmane et laotienne. Des laboratoires clandestins présents dans ces pays synthétisent directement la morphine et l'héroïne avant de les exporter dans le reste du monde, notamment via l'Iran (31).

B- Source et variétés

Tous les opioïdes à propriétés analgésiques sont chimiquement associés à un groupe de composés purifiés provenant du latex exsudé par les capsules d'une espèce particulière de pavots : *Papaverum somniferum*, variété *album*, appartenant à la famille des Papavéracées(32). Le produit de sécrétion est issu de canaux spécialisés, les laticifères particulièrement abondants dans la capsule. Après incision des capsules encore vertes, le latex s'écoule par les scarifications sous la forme de gouttelettes blanches qui brunissent et se solidifient rapidement à l'air. Le latex est récupéré quotidiennement pendant quelques jours avec un grattoir jusqu'à épuisement de la tête. C'est l'opium brut.



Les opioïdes appartiennent à la catégorie des alcaloïdes. Les premiers alcaloïdes furent découverts au début du XIX^{ème} siècle, grâce au pharmacien Jean-Pierre Robiquet qui a apporté les premières données précises sur les alcaloïdes dérivés de l'opium (33).

L'opium contient approximativement 20 composants naturels pharmacologiquement actifs, dont la morphine et la codéine. Depuis les premières extractions, de nombreux analogues semi-synthétiques et synthétiques des opioïdes ont été développés en vue d'un usage thérapeutique. Ainsi, on parle souvent de « morphiniques » pour désigner de manière plus précise les composés dérivant de la morphine.

Les Opiïdes constituent une des bases de tout traitement efficace contre la douleur notamment en médecine vétérinaire. Il s'agit d'une classe thérapeutique à usages multiples de la prise en charge de la douleur chez les patients ayant subi des traumatismes aigus, ou subissant des chirurgies, ou encore souffrant de douleur chronique comme les douleurs cancéreuses et nécessitant un traitement de longue durée (32).

1. Particularités des récepteurs aux opioïdes

La découverte de récepteurs aux opioïdes au niveau du cerveau date de 1973. Snyder découvrit alors que les opioïdes exerçaient leur action via des récepteurs spécifiques situés à la fois dans le cerveau (notamment au niveau du système limbique et de la matière grise périaqueducule du tronc cérébral) et la moelle épinière (en particulier dans la substance gélatineuse). Ainsi l'analgésie induite par les opioïdes est d'origine spinale et supraspinale. Plus récemment, il a été démontré que les opioïdes exerçaient également leur effet analgésique en agissant au niveau de sites périphériques, particulièrement en cas d'inflammation (1).

Il existe trois types de récepteurs, le plus souvent désignés par les lettres grecques μ (mu), δ (delta), κ (kappa). Il existe un quatrième type de récepteur : le récepteur orphelin-1 à la Nociceptine (et à l'Orphanine FQ) (ORL-1). Des séquences d'ADN complémentaires distinctes ont été clonées pour ces 4 types de récepteurs, et chaque type s'est révélé avoir une distribution particulière dans le cerveau, la moelle épinière et la périphérie (32). Il existe, de plus, de nombreux sous-types pour chacun de ces récepteurs, que nous ne détaillerons pas dans cette approche bibliographique. Il semblerait que deux territoires du tronc cérébral, la RVM et SGPA expriment des quantités élevées de récepteurs μ , (δ et κ sont exprimés mais à des niveaux plus faibles) (34). Nous verrons par la suite que ces deux régions cérébrales sont impliquées dans les mécanismes d'apparition de l'hyperalgésie induite par les morphiniques.

Les récepteurs μ sont impliqués dans la majeure partie des effets analgésiques d'intérêt clinique, mais aussi dans la majeure partie des effets indésirables associés à l'administration d'opioïdes. Les médicaments agissant sur les récepteurs δ sont en général des analgésiques peu efficaces, même si, dans certaines circonstances, les récepteurs δ renforcent l'antinociception induite par les récepteurs μ . Les récepteurs κ induisent une analgésie par une influence antinociceptive exercée dans de nombreuses régions spécifiques du système

nerveux central et de la périphérie. La distinction des effets des analgésiques κ de ceux des récepteurs μ s'avère délicate. A l'opposé de ces trois types de récepteurs dits « classiques », le récepteur ORL-1, n'induit pas d'analgésie (antinociception) mais au contraire produit des effets opposés pronociceptifs (32).

2. Les morphiniques ou agonistes μ :

Pratiquement tous les opioïdes d'intérêt clinique exercent leur effet analgésique en agissant en tant qu'agonistes des récepteurs μ . Bien que quelques opioïdes agissent comme agonistes κ , ces substances ont également tendance à avoir des effets antagonistes ou agonistes partiels des récepteurs μ et/ou δ et ne seront ainsi pas qualifiées de « purs » agonistes μ . Les agonistes purs ou complets peuvent induire une activation maximale des récepteurs et de la cascade de transduction intracellulaire à l'origine d'une analgésie maximale. Cliniquement les agonistes μ sont des analgésiques plus puissants que les agonistes κ . Ces médicaments sont les analgésiques de choix pour le traitement des douleurs modérées à sévères dans de nombreuses espèces animales, à l'exception des oiseaux (32).

La différence pharmacodynamique majeure entre ces opioïdes est la puissance et le taux d'équilibration entre le plasma et le site d'action. Leur effet analgésique est lié à leur concentration plasmatique. Les morphiniques diffusent à travers la barrière hémato-méningée proportionnellement à leur liposolubilité et leur gradient de concentration (6).

S'il faut citer un opioïde de référence, il s'agira bien évidemment de la **Morphine**.

Le principe actif de l'opium fut découvert par Friedrich Sertuner (1805) et baptisé « Morphine » en référence à Morphée, célèbre divinité grecque des rêves (1).



Morpheus et Iris (*Pierre-Narcisse Guérin*)

L'extraction de la Morphine à partir de l'opium brut fut l'une des découvertes les plus importantes du 19^{ème} siècle dans le domaine de la médecine (1).

La Morphine est l'analgésique de base de la famille des Opioïdes et agit comme agoniste plein des récepteurs- μ mais également des récepteurs δ et κ (32).

La prescription de Morphine est justifiée en cas de douleurs intenses aiguës (traumatisme, acte opératoire, infarctus du myocarde...) et en cas de douleurs chroniques non soulagées par les antalgiques de palier I et II de la classification de l'OMS. Si l'indication préférentielle de la morphine est la douleur d'origine cancéreuse, elle est de plus en plus fréquemment utilisée contre les douleurs sévères non cancéreuses, y compris chez l'enfant et la personne âgée, notamment en post-opératoire. Son risque toxicomanogène, au demeurant minime, ne doit en rien retarder la mise en œuvre du traitement chez le patient qui souffre. Le métabolisme hépatique de la morphine produit des métabolites pharmacologiquement actifs tels que la morphine-6-glucuronide (M6G), 20 à 40 fois plus puissante que la Morphine (32).

Les analgésiques de type phénylpiperidine dont fait partie le **Fentanyl**, sont de puissants agonistes des récepteurs μ dotés d'une liposolubilité modérée à élevée et diffusant rapidement à travers les membranes lipidiques (6).

Les autres opioïdes μ -agonistes utilisés en médecine humaine et éventuellement vétérinaire sont : l'Oxymorphone, l'Hydromorphone, le Rémifentanyl, l'Alfentanyl, le Sufentanyl, la Codéine, l'Oxycodone, l'Hydrocodone, l'Etorphine, le Carfentanyl et la Méthadone qui possède en outre des propriétés antagonistes des récepteurs NMDA (32).

C- Mécanismes de l'analgésie induite par les opioïdes

La fixation d'un agoniste endogène ou exogène sur un récepteur morphinique neuronal, conduit à plusieurs événements qui permettent d'inhiber l'activation du neurone. L'analgésie induite par les opioïdes s'explique par une série de mécanismes impliqués dans ce que l'on appelle le **système antinociceptif**.

Les récepteurs aux opioïdes font partie d'une grande famille de récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés à des protéines G. De ce fait, ils sont structurellement et fonctionnellement associés aux récepteurs de divers neurotransmetteurs et neuropeptides agissant sur la modulation de l'activité des cellules nerveuses (32).

Les récepteurs des opioïdes induisent leur effet via l'activation d'une protéine liée au nucléotide de type guanine (protéine-G), et plus particulièrement, mais pas exclusivement, la **protéine G sensible à la toxine *pertussis* (protéine Gi/o)** (18). Les effets initiés par les récepteurs aux opioïdes sont les suivants.

- **Ils modulent le potentiel de membrane.** Suite à la fixation de l'opioïde sur son récepteur, la protéine G associée devient « activée » (34). La sous-unité β/γ des protéines-G génère un efflux de K^+ , par l'activation de récepteurs ioniques, et la fermeture des canaux Ca^{2+} voltage dépendants(18)(32). Au niveau présynaptique, la diminution de l'influx de Ca^{2+} prévient la libération de neurotransmetteurs, tels que la substance P. Ce phénomène existe au niveau des fibres afférentes primaires de la corne dorsale de la moelle épinière. Il y a ainsi une inhibition de la transmission synaptique des entrées nociceptives. Au niveau post-synaptique, l'augmentation de l'efflux de K^+ cause une hyperpolarisation et bloque les potentiels d'action provenant des fibres C. Il y a inhibition des voies nociceptives ascendantes (32) (35).

- **Ils entraînent une inhibition de l'adénylate cyclase.** L'activation des récepteurs opioïdes inhibe, par l'intermédiaire de la protéine Gi/o, l'adénylate cyclase. Il s'en suit une diminution de la quantité d'AMPc intracellulaire ce qui entraîne également une hyperpolarisation membranaire (par l'intermédiaire de la PKA) et une inhibition de la libération de neurotransmetteurs particuliers tels que le glutamate et la substance P. Cette transduction a été mise en évidence aux niveaux périphérique, spinal et supraspinal (18).

- Un autre mode d'action des opioïdes au niveau du système antinociceptif est la **surrégulation des voies descendantes antinociceptives** (ou inhibitrices) (32). L'effet analgésique central des agonistes- μ est attribué à l'inhibition des neurones dits « On-cells » et à l'activation des neurones « Off-Cells » au niveau de la RVM et de la SGPA (18). Cette activation produit de l'antinociception et ce phénomène est un élément majeur de l'analgésie induite par les opioïdes (25).

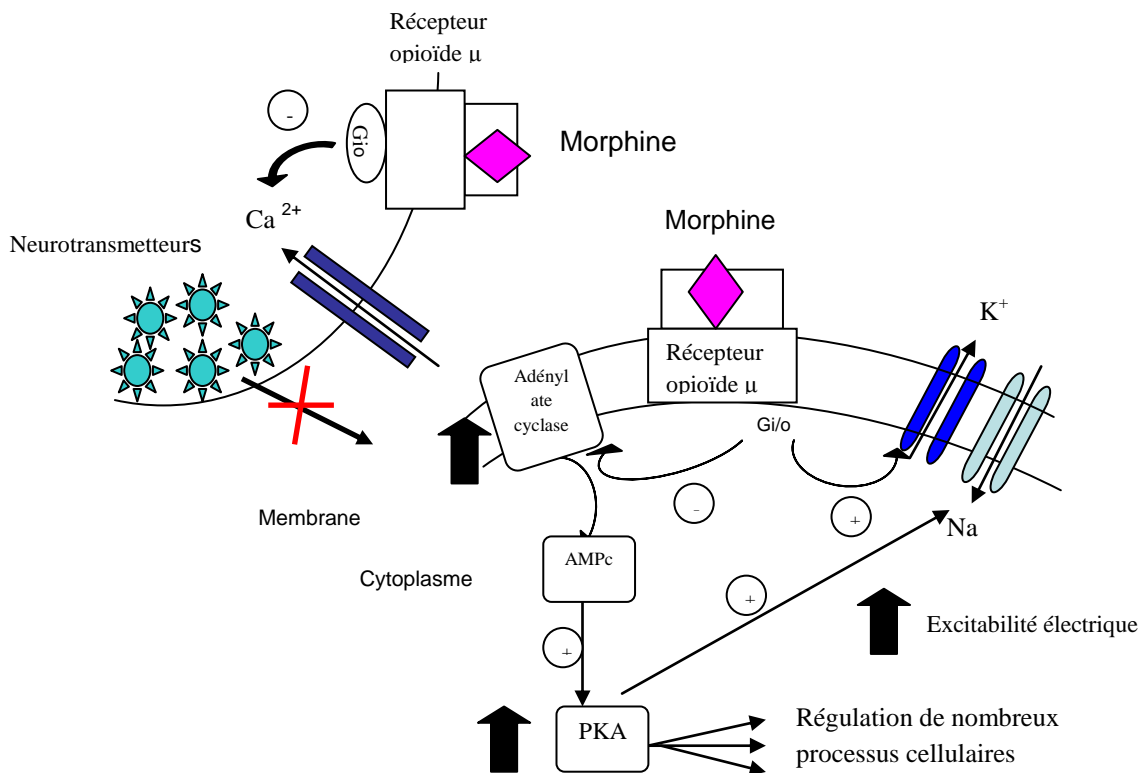


Figure 6 : Voies de signalisation intracellulaire des opioïdes (28).

Après son activation par un agoniste, les récepteurs aux opioïdes sont phosphorylés par une protéine kinase spécifique (GRK). Ainsi, le récepteur voit son affinité pour une protéine intracellulaire, la β -arrestine, s'accroître. Le complexe récepteur-arrestine ainsi formé peut initier l'endocytose du récepteur. Il s'agit d'un mécanisme classique de désensibilisation d'un récepteur par ses agonistes. Après internalisation, le récepteur est soit « recyclé » et réexprimé à la surface de la cellule, soit dégradé par des enzymes lysosomiales. Cette down-regulation homologue est un des mécanismes support du **phénomène de tolérance aux opioïdes** (34).

Cas particulier des opioïdes endogènes

Certains peptides endogènes agissent au niveau de ces mêmes récepteurs morphiniques et modulent également la douleur. On distingue entre autres, l'enképhaline, les dynorphines, la β -endorphine, la nociceptine ou orphakine FQ. Ces neurotransmetteurs possèdent des propriétés analgésiques propres dans les conditions physiologiques mais peuvent aussi favoriser le développement d'hyperalgésie dans diverses situations pathologiques (28).

D- Implications thérapeutiques

Il a été clairement établi que les effets analgésiques des opioïdes résultent de leur capacité à inhiber directement la transmission ascendante des informations nociceptives provenant de la corne dorsale de la moelle épinière et à activer les circuits de contrôle de la douleur qui descendent du cerveau moyen (ou mésencéphale) jusqu'à la moelle épinière via la RVM (32). L'administration systémique d'opioïdes par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée provoque un effet analgésique rapide. En revanche, des administrations orale, transdermique, rectale, ou transmucoale, connaissent une absorption systémique plus variable. Les administrations neuraxiale ou intrathécale, qu'elles soient dans l'espace subarachnoïde ou dans l'espace péri-dural, sont des voies particulièrement efficaces (32).

E- Effets indésirables:

Bien que les opioïdes possèdent d'indéniables propriétés analgésiques, ils peuvent en outre être à l'origine d'effets indésirables pan-tropes.

On distingue ceux d'ordre psychologique (dépendance psychologique et addiction) de ceux d'ordre physiologique ou pharmacologique (constipation, nausées...) (36).

Les plus fréquents sont la sédation, les vertiges, les nausées, les vomissements, la constipation, la dépendance physique, la tolérance et la dépression respiratoire. De façon moins fréquente, il est possible d'observer un retard à la vidange gastrique, des dysfonctionnements immunologiques et hormonaux et bien sûr de l'hyperalgie (37).

- Au niveau du système nerveux central, les opioïdes influencent l'état de vigilance et provoquent une sédation et des vertiges plus ou moins intenses, notamment chez le chien, le singe et chez l'homme. A l'inverse, une excitation ou des mouvements involontaires peuvent apparaître chez le chat, le cheval, la chèvre, le mouton, le porc et les bovins après une administration systémique de morphiniques, en particulier de Morphine. Il semblerait que ces réponses différentes soient liées à des différences interspécifiques de la distribution et du nombre de récepteurs μ , κ , δ dans les diverses régions cérébrales (32).

- Les opioïdes peuvent également agir au niveau des centres thermorégulateurs induisant le plus souvent une hypothermie, notamment lors d'une utilisation peropératoire. Dans certaines circonstances, une hyperthermie peut s'observer, en particulier chez le chat, les suidés et les

ruminants. L'augmentation de la température corporelle est en partie attribuée à une augmentation de l'activité musculaire associée à l'excitation du SNC. Un mécanisme hypothalamique central serait également mis en jeu.

- Les **nausées et vomissements** associés à l'administration d'opioïdes résultent de la stimulation directe de la CTZE (Chemoreceptor trigger zone for emesis). Le facteur espèce mais aussi le facteur sexe, ont, pour ces effets indésirables, une influence déterminante. L'homme et le chien apparaissent particulièrement sensibles. Un travail récent, présenté en 2009 au congrès européen de réanimation vétérinaire, a ainsi démontré qu'environ 30% des chiennes, 20% des chiens et 10% des chats présentaient un phénomène de nausées/vomissements à la première administration de morphine (38).

- Les effets gastro-intestinaux des opioïdes sont générés par les récepteurs μ et δ localisés au niveau du plexus mésentérique du tractus gastro-intestinal. Des spasmes des muscles lisses gastro-intestinaux prédisposent à l'iléus et à la **constipation** (32). Chez l'homme, cet effet indésirable se développe chez 40 à 95% des patients traités avec un morphinique et peut même apparaître après l'administration d'une seule dose. Les conséquences à long terme de la constipation sont une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité (37). Les effets indésirables gastro-intestinaux se révèlent plus fréquents lors d'administration prolongée notamment chez les chiens et les chats souffrant de douleur chronique.

- Les opioïdes sont à l'origine d'une dépression respiratoire dose dépendante. Cet effet résulte d'une perte de sensibilité des chémorécepteurs centraux (bulbaires) au dioxyde de carbone. A dose faible, cet effet peut être observé lors d'administration conjointe de médicaments de l'anesthésie ou de la sédation. L'homme reste l'espèce la plus sensible à cette dépression en comparaison avec les espèces animales (32). Cette dépression ne s'observe chez les carnivores domestiques qu'aux doses les plus élevées.

- La plupart des opioïdes ont peu d'effets indésirables sur la sphère cardiovasculaire. Une bradycardie peut éventuellement être observée lors de l'administration de doses élevées. Bien que parfois intense, cette bradycardie est aisément maîtrisable par l'injection de substances anticholinergiques. La morphine peut, en outre, induire une libération d'histamine. Cette histaminolibération s'avère dose dépendante et s'observe après une administration rapide par voie intraveineuse, sous la forme d'une vasodilatation et d'une hypotension.

Cependant ces phénomènes restent rares et relativement bénins aux doses thérapeutiques usuelles, et les opioïdes restent à la base des protocoles anesthésiques chez des patients présentant une faiblesse cardiovasculaire connue (32) (37).

- Les opioïdes, particulièrement lors d'administration par voie neuraxiale, peuvent être à l'origine de rétention urinaire résultant d'une suppression dose-dépendante du tonus et de la contractibilité du muscle détroisor et d'une diminution de la sensation du besoin d'uriner (37).
- **La tolérance** est l'une des complications les plus fréquentes des traitements opioïdes. A l'origine d'une diminution de la puissance analgésique d'une dose donnée d'un morphinique donné, elle impose au clinicien de réajuster régulièrement les doses au cours du temps. Certains mécanismes de la tolérance sont communs avec ceux de l'hyperalgésie induite par les opioïdes (37).
- Les opioïdes auraient également un rôle immunomodulateur qui reste controversé. (37)
- Enfin les opioïdes génèrent des changements hormonaux qualifiés d'endocrinopathie induite par les opioïdes. Ces phénomènes ont été documentés lors de la prise orale, ou d'administration par voie transdermique, intraveineuse, et intrathécale, d'opioïdes. Ils peuvent provoquer une diminution du taux de nombreuses hormones telles que la testostérone, les oestrogènes, le cortisol...

Cependant il faut constater que ces effets indésirables ont souvent été amplifiés et utilisés à tort pour justifier une moindre utilisation des opioïdes pour l'analgésie de l'homme et des animaux (6). Il n'en reste pas moins que la démarche raisonnée de tout clinicien s'inscrit dans une logique de balance bénéfices/risques et que les risques imputables à l'utilisation des morphiniques s'avèrent bien inférieurs aux bénéfices résultant de l'analgésie induite. En outre, le bénéfice des morphiniques est amplifié par la réduction drastique de la morbi-mortalité induite par la douleur. Il y a moins de risque à utiliser un morphinique qu'à laisser évoluer une douleur même légère. L'établissement correct d'une balance bénéfices/risques requiert néanmoins de tenir compte de l'ensemble des effets indésirables. Or, depuis quelques années, un effet indésirable « paradoxal » des morphiniques a été décrit chez le rat, la souris et l'homme : l'hyperalgésie morphinique.

III. L'hyperalgésie induite par les opioïdes

L'administration de morphiniques serait à l'origine d'un phénomène « paradoxal » désigné par le terme **d'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO)**. Ainsi l'utilisation des morphiniques pour la gestion de la douleur serait à double tranchant. Ils fournissent initialement de réels effets analgésiques et antihyperalgiques mais induisent parallèlement l'expression d'une hyperalgésie (39).

Depuis quelques années, il a en effet été observé que certains patients recevant des morphiniques à visée analgésique deviennent, paradoxalement, plus sensibles à la douleur (39). Dans le cas notamment de traitements prolongés, ou à fortes doses d'opioïdes, ces patients rapportent ainsi une sensation de douleur anormale dans des zones autres que celles associées à la douleur initiale (40).

Ainsi l'utilisation d'opioïdes peut être associée non seulement à une perte de l'efficacité analgésique qualifiée de tolérance, mais également à une sensibilité accrue à la douleur, dite hyperalgésie (14).

L'HIO a été initialement mise en évidence chez les rongeurs et chez l'homme. Ces études expérimentales et cliniques révèlent l'existence de ce phénomène, mais tentent aussi de préciser ses différentes circonstances d'apparition et ses mécanismes intimes.

De nombreux travaux témoignent de l'existence d'une HIO lors d'administration continue ou lors d'un sevrage brutal aux opioïdes. D'autres publications la décrivent après l'administration de très fortes doses ou de très faibles doses de morphiniques (39).

Après une analyse de la bibliographie détaillant les données cliniques concernant l'HIO nous aborderons les connaissances actuelles sur ses mécanismes intimes de mise en place et d'entretien.

A. Notion d'HIO et mise en évidence

D'après DuPen et ses collègues, l'hyperalgésie induite par les opioïdes apparaît **après une administration prolongée d'opioïdes et conduit à une augmentation paradoxale de la sensation de douleur s'exprimant de façon atypique et non liée au stimulus douloureux initial** (34). Cliniquement, l'HIO se manifeste par de l'hyperalgie (c'est-à-dire une augmentation de l'intensité algique d'un stimulus douloureux) et/ou par de l'allodynie (une sensation de douleur déclenchée par un stimulus non douloureux). Certains différencient cependant ces 2 phénomènes : hyperalgésie et allodynie. Ainsi, une précision de terminologie s'impose dans la mesure où, selon les études, des termes différents sont utilisés pour désigner ce que nous qualifions, conformément à l'IASP, d'hyperalgésie.

Certains auteurs parlent d'**hyperalgie** (37) ou d'**hyperpathie** (4) mais également de **sensibilité anormale à la douleur** (41) ou à la nociception (42), d'**hypersensibilité sensorielle** induite par les opioïdes (43), de **douleur anormale paradoxale** induite par les opioïdes(23) (44), d'hyperalgésie thermique et mécanique induite par les opioïdes(26). Tous ces termes sont des synonymes de l'HIO.

Comme nous l'avons détaillé dans la première partie, il est possible de distinguer l'hyperalgésie périphérique, primaire, au site de la lésion (mécanique ou thermique) et l'hyperalgésie centrale, secondaire, dans la zone entourant la lésion (mécanique) (17). La distinction entre l'hyperalgésie thermique ou mécanique repose sur le type de stimulation mis en œuvre pour observer cette hyperalgésie (45). Certains auteurs parlent ainsi d'hyperalgésie thermique dans le cas d'une augmentation de la sensibilité basale à la chaleur ou d'**allodynie mécanique** lors d'une augmentation de la sensibilité basale au toucher (non douloureux) (24) (46) (47). Dans notre étude, ces deux termes seront regroupés sous l'expression d'une hyperalgésie induite par les opioïdes en précisant si nécessaire la nature thermique ou mécanique du stimulus.

Des rapports cliniques datant de la fin du 19^{ème} siècle documentent l'hyperalgésie associée à la dépendance toxicomaniaque aux opioïdes. Plus tard, diverses observations cliniques ont suggéré que la sensibilité à la douleur différait entre les personnes toxicomanes et celles qui ne le sont pas. En 1940, l'hyperalgésie est décrite comme faisant partie du syndrome de sevrage aux opioïdes. Depuis ces dix dernières années, des recherches ont révélé que

l'hyperalgésie pouvait apparaître en dehors de la toxicomanie, dans des contextes d'usage médical des morphiniques (34).

Il importe de distinguer l'HIO du phénomène de tolérance aux opioïdes. En effet si la **tolérance** représente une **baisse d'efficacité de l'analgésie** aux opioïdes, **l'hyperalgésie** représente une **augmentation de la sensibilité à la douleur** (34).

1. Observations cliniques chez l'Homme :

De nombreuses preuves cliniques indirectes d'hyperalgésie induite par les opioïdes ont été obtenues chez des patients en postopératoire, des patients en douleurs chroniques et chez d'anciens toxicomanes. Il apparaît ainsi que l'HIO constitue un réel problème clinique (48).

Le diagnostic clinique d'hyperalgésie est cependant délicat à établir sur la seule base des symptômes. La définition stricte de l'hyperalgésie – une douleur plus forte suite un stimulus donné – souligne que sa détection est fondée sur la construction et la comparaison de courbes représentant la réponse algique en fonction de stimuli appliqués avant et après une délivrance de médicament. De cette manière, le diagnostic et la quantification de l'hyperalgésie requièrent l'établissement formel et en série de courbes stimulus-réponse dans des conditions standardisées. Un tel procédé, baptisé « test quantitatif sensoriel » (quantitative sensory testing) ou QST a été récemment établi (14).

En 2003, après avoir constaté qu'il existait assez peu de preuves directes de l'existence d'HIO chez l'homme, Angst et ses collègues ont évalué chez des sujets volontaires sains, l'existence ou non de signes d'hyperalgésie à la suite d'une perfusion de courte durée d'un opioïde agoniste- μ . Cette étude bien menée, évalue en outre la pertinence d'une co-administration d'un antagoniste des récepteurs NMDA pour prévenir l'HIO (48).

Dans cette étude clinique, la douleur est provoquée soit par un stimulus thermique appliqué sur une peau saine, soit par des stimuli mécaniques ponctuels appliqués sur une peau rendue hyperalgique par des stimulations électriques intradermiques. Les objectifs de cette étude s'avèrent multiples mais visent notamment à démontrer le développement d'une **hyperalgésie induite par la chaleur**, qualifiée d'**hyperalgésie thermique**, au niveau d'une peau saine et de la comparer, après une exposition aux morphiniques, à une hyperalgésie mécanique.

Cette étude montre que :

1) L'administration en monothérapie de Rémifentanil ou de Kétamine réduit significativement le score de douleur thermique. L'analgésie à un stimulus thermique induite par ces deux traitements, n'apparaît pas significativement différente. En outre, l'administration conjointe de Rémifentanil et de S-kétamine atténue significativement plus la douleur induite par la chaleur. Aucune hyperalgésie thermique induite par les morphiniques n'est observée dans ces conditions expérimentales qui se caractérisent notamment par l'absence d'une « pré-sensibilisation » aux stimuli thermiques.

2) Concernant l'hyperalgésie mécanique, les observations de cette étude s'avèrent très différentes. L'administration de placebo/Rémifentanil, S-kétamine/Rémifentanil, et S-kétamine/placebo réduit la zone cutanée hyperalgique de manière équivalente. L'efficacité anti-hyperalgique de la kétamine observée à 25 minutes n'est pas significativement différente de celle observée avec l'administration conjointe Kétamine/Rémifentanil.

Cependant, après l'arrêt de l'administration du morphinique, cette étude révèle que le groupe ayant reçu le Rémifentanil seul (placebo/Rémifentanil), présente une augmentation d'environ 130% de la surface cutanée hyperalgique (figure 7). Cette augmentation est significative par rapport au traitement placebo/placebo et révèle le développement d'une **hyperalgésie mécanique induite par un traitement à base d'opioïde** chez les patients.

3) Cette HIO n'est pas observée lors d'une co-administration de kétamine avec le Rémifentanil ou lorsque la kétamine est administrée seule. La kétamine semble donc abolir le phénomène d'hyperalgésie observé lors de l'administration de Rémifentanil (Fig.7).

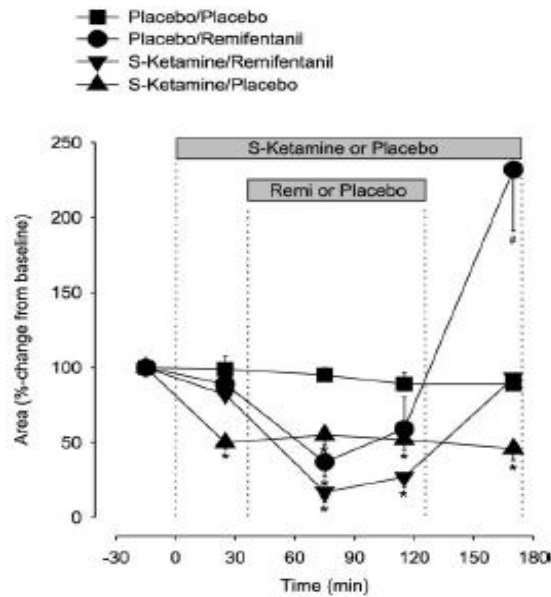


Figure 7 : Hyperalgésie mécanique induite par le Rémifentanyl (44)

Ainsi, cette étude réalisée chez des volontaires sains, révèle deux éléments cliniques importants. Le premier est qu'une zone cutanée rendue hyperalgique à des stimuli mécaniques avant l'administration d'un morphinique agoniste- μ s'étend significativement **après arrêt du traitement morphinique**. En revanche, la réponse à la douleur induite par la chaleur n'est pas influencée autrement que par une analgésie induite par l'administration de Rémifentanyl. Le deuxième enseignement clef de cette étude est que la co-administration d'un antagoniste des récepteurs NMDA comme la S-kétamine prévient l'apparition de cette hyperalgésie.

Cette étude fournit donc la preuve directe en faveur de l'existence clinique d'une hyperalgésie de type **mécanique** après une **exposition brève** à un agoniste pur des récepteurs μ -opioïdes.

Sachant que la kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA, l'hypothèse d'une implication de ces récepteurs dans l'apparition d'une hyperalgésie induite par les opioïdes est alors envisageable.

De nombreuses autres études menées chez l'homme ont permis de mettre en évidence l'existence d'HIO survenant dans différents autres contextes : lors de traitements morphiniques de douleurs chroniques, lors de l'utilisation de doses élevées d'opioïdes chez des patients en peropératoire, ou encore lors de l'utilisation d'autres morphiniques μ -agonistes pleins (48)(18)(15). L'HIO a été également mise en évidence chez l'enfant (49).

2. Chez les rongeurs :

Parallèlement à ces études réalisées chez l'homme, diverses études expérimentales conduites dans des modèles rongeurs de douleur, ont permis de valider l'existence de ce phénomène d'HIO mais aussi d'en identifier une partie des mécanismes.

Ainsi par exemple, en 2005, Richebé et ses collaborateurs ont démontré dans un modèle de douleur incisionnelle que des rats opérés développent une hyperalgésie postopératoire perdurant près de 7 jours après l'administration de Fentanyl alors que le groupe d'animaux n'ayant reçu aucun traitement analgésique développe une hyperalgésie de moindre intensité et de plus courte durée (3 jours) après la chirurgie (Fig.7bis) (50).

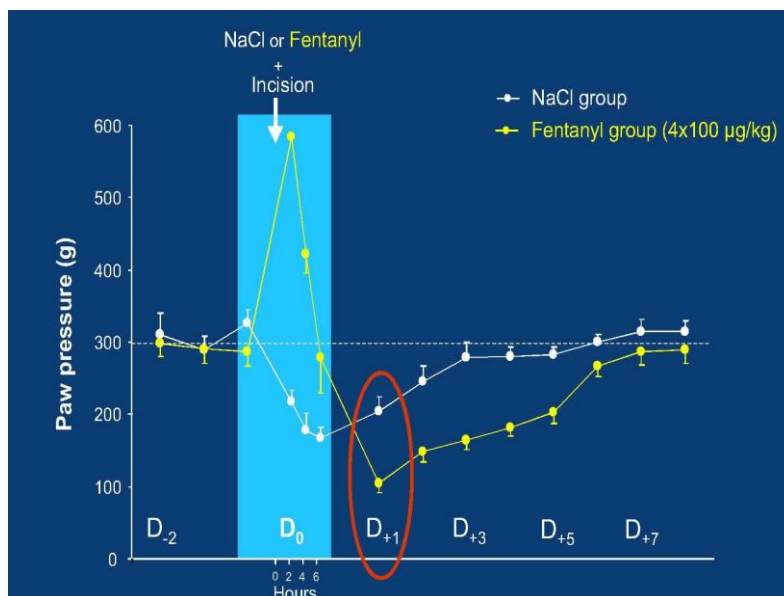


Figure 7bis : Hyperalgésie mécanique induite par un traitement au Fentanyl chez le rat, suite à une incision de la patte (50).

Antérieurement, Li et ses collaborateurs avaient, dans plusieurs études réalisées chez la souris, caractérisé un modèle murin d'hyperalgésie induite par les morphiniques et évalué l'impact de l'HIO non seulement sur les seuils de base aux stimuli douloureux mécaniques et thermiques mais aussi sur les comportements algiques acquis dans un modèle de douleur inflammatoire. Ils ont ainsi apporté la preuve de l'implication des récepteurs μ -opioïdes et des récepteurs NMDA dans la mise en place de l'HIO (Fig.8) (36)(45)(51). Les souris KO pour les récepteurs μ -opioïdes ne manifestent pas de signe d'hyperalgésie thermique ni d'allodynie mécanique induites par les μ -agonistes. Ce fait confirme le rôle clé des récepteurs μ -opioïdes dans la genèse de l'HIO (51).

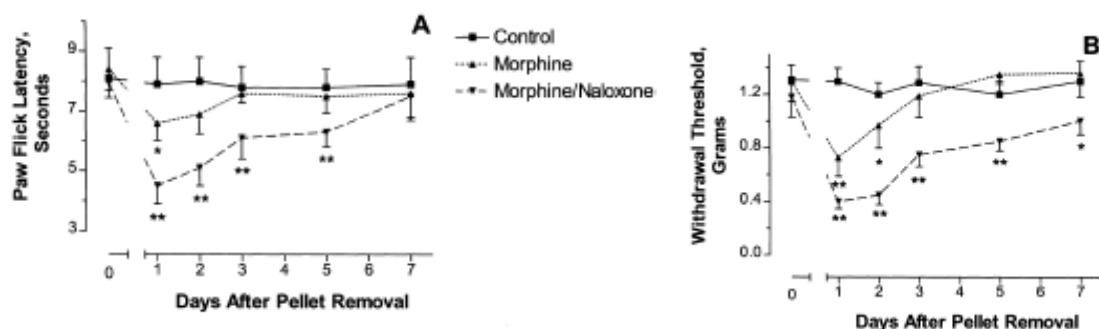


Figure 8 : Les souris traitées 6 jours avec la Morphine ou Morphine/Naloxone présentent de manière statistiquement significative de l'hyperalgésie thermique (A) et mécanique (B) après arrêt du traitement.

De plus, Richebé en 2005, de même que différents autres auteurs, a montré que malgré un apparent retour à la normale de la sensibilité algique, l'administration d'un antagoniste non sélectif (la naloxone) des récepteurs μ -opioïdes induit le renforcement ou la réapparition d'une hyperalgésie chez des rongeurs ayant présentés une hyperalgésie induite par les morphiniques (50). Il est à remarquer que les mécanismes d'hyperalgésie induite par la chirurgie et ceux de l'HIO diffèrent sensiblement car la naloxone n'induit pas de résurgence d'hyperalgésie chirurgicale alors qu'elle majore l'hyperalgésie induite par les morphiniques.

Les études expérimentales réalisées chez les rongeurs permettent en outre d'aborder différentes méthodes d'évaluation de la douleur et de l'hyperalgésie. Certaines pouvant avoir un intérêt dans le diagnostic clinique de l'hyperalgésie chez les carnivores domestiques – moyennant quelques adaptations- il apparaît intéressant de détailler les différentes méthodes utilisées en conditions expérimentales.

Techniques d'évaluation de l'hyperalgésie chez les rongeurs:

Tests de retrait de la patte :

→ **Méthode de Chaplan pour évaluer l'hypersensibilité tactile (52):** ce test permet d'évaluer l'**allodynie mécanique**. Pour cela on utilise des filaments de Von Frey en nylon. Des fibres de raideur séquentiellement croissante sont appliquées perpendiculairement au centre de la surface plantaire de la patte arrière, juste en arrière de la première rangée de coussinets. Elles y sont laissées durant 5 secondes. Un retrait volontaire de la patte au contact

de la fibre est considéré comme une réponse. Lorsque aucune réponse n'est obtenue, la fibre de rigidité supérieure est alors appliquée. Lorsqu'au contraire, une réponse est obtenue, c'est la fibre de raideur inférieure qui est alors appliquée. Le test continue jusqu'à ce que quatre fibres aient été appliquées après la première suscitant une réponse de retrait, ceci permettant une détermination d'un seuil de retrait suite à une stimulation mécanique (51). **Une réduction significative dans le seuil de retrait de la patte par rapport à la valeur mesurée avant le début du traitement opioïde est considérée comme indicatrice d'une hypersensibilité tactile** (40).

→ **La méthode de Hargreaves (53) :**

Cette méthode évalue la latence de réponse à une stimulation thermique nocive et donc évalue le développement d'une **hyperalgésie thermique**. Cette méthode apparaît très sensible pour détecter des changements même subtils dans la latence de retrait de la patte (15). Le temps de latence entre le début de la stimulation et le retrait volontaire de la patte est mesuré par un détecteur de mouvement qui interrompt le faisceau laser et le chronomètre lorsque la patte est retirée (40). Une pause de quelques secondes est respectée afin de prévenir d'éventuels dommages tissulaires. Afin de quantifier l'hyperalgésie thermique, l'intensité initiale du faisceau lumineux est ajustée de manière à obtenir un temps de réponse de base de 8-9 secondes. Cette latence initiale permet de faciliter la détection d'une hyperalgésie (51). L'hyperalgésie thermique se caractérise par une diminution marquée de la latence à retirer la patte stimulée.

Une variante de cette méthode permet d'étudier le lien entre l'HIO et la douleur dite incisionnelle. Pour cela les mêmes stimuli sont appliqués sur la patte de l'animal sur laquelle une incision cutanée et musculaire a été préalablement réalisée sous anesthésie volatile. Une attention particulière est accordée à l'asepsie de la plaie et à la non déhiscence des sutures (36).

Autres méthodes d'étude :

→ **Le tail flick test, une variante du test de Hargreaves :**

Ce test est similaire à celui de Hargreaves décrit plus haut à la différence que la source de chaleur est appliquée au niveau de la queue, l'animal étant placé dans un dispositif de contention. On mesure alors le temps de latence entre le début de la stimulation et le retrait de

la queue. Ce test est surtout adapté à l'étude de la puissance antinociceptive des opioïdes et à la détection d'un phénomène de tolérance (15)

→ Méthode de Randall-Selitto ou test de vocalisation par pression de la patte : évaluation de l'hyperalgésie mécanique.

Ce test a été développé en 1957 dans le but d'établir une méthode pertinente pour comparer l'efficacité de différents analgésiques. L'hyperalgésie mécanique peut être évaluée par ce test de vocalisation par pression de la patte. Le principe est qu'une pression croissante est appliquée sur la patte arrière du rat jusqu'à ce que celui-ci vocalise de façon stridente. Le but de cette méthode est de déterminer la pression minimale nécessaire pour provoquer une réponse nociceptive évidente et en déduire ainsi les variations du seuil de nociception mécanique selon le traitement administré (46)(54)(55)(47). Une diminution de ce seuil par rapport à la valeur initiale est considérée comme un signe **d'hyperalgésie mécanique**.

B. Caractéristiques cliniques de l'HIO :

Un très grand nombre d'études ont été réalisées afin de déterminer les caractéristiques de l'Hyperalgésie Induite par les Opioïdes. Angst et ses collègues, ont publié en 2006 une revue et définissent le phénomène d'HIO en terme de modalités nociceptives provoquant l'hyperalgésie et de circonstances d'apparition. Ils décrivent les structures neuro-anatomiques et les voies de signalisations impliquées (39).

Cette revue souligne qu'il convient non pas de parler de l'hyperalgésie induite par les opioïdes mais plutôt employer ce terme au pluriel tant ses formes et ses modalités sont multiples. Une HIO se caractérise en effet par le type de stimulus douloureux la révélant (mécanique, thermique), sa vitesse d'apparition (immédiate ou retardée), sa durée (brève ou prolongée), la nature et la dose du morphinique l'induisant, et par des facteurs individuels encore mal identifiés (génétiques, psychosociaux...). L'hyperalgésie aux morphiniques au sens large est rencontrée dans une grande variété de circonstances cliniques telles que des procédures chirurgicales, des inflammations périphériques, et même des désordres métaboliques comme le diabète (15). Elle peut se développer parallèlement au phénomène de tolérance aux opioïdes bien que l'association ne soit pas systématique. En effet, certaines études rapportent, chez la souris, le développement d'une tolérance aux effets analgésiques de

la morphine en l'absence d'hyperalgésie et inversement d'une HIO en l'absence de tolérance (56)

1. Caractéristiques temporelles : Hyperalgésie immédiate ou retardée

On distingue deux types d'hyperalgésies selon leur apparition dans le temps. La première, mise en évidence chez l'homme et les rongeurs, est qualifiée **d'hyperalgésie retardée** car elle apparaît plusieurs heures voire plusieurs jours après le début du traitement morphinique (57). Cette HIO apparaît après l'administration répétée de **fortes doses** de morphiniques (55). Cependant, elle a également été observée après l'administration **d'une seule faible dose de Morphine** chez le rat (par voie sous cutanée ou neuraxiale) (46). De même une simple administration de **Fentanyl** induit chez le rat une hyperalgésie retard d'intensité et de durée dose-dépendante (54).

Une **hyperalgésie dite immédiate** est parfois observée quelques minutes à quelques heures après l'administration de faibles doses d'opioïde μ -agoniste (43)(48)(57).

2. Hyperalgésie et voies d'administrations

Les voies sous-cutanée et intrathécale sont les principales voies utilisées chez les rongeurs pour l'étude de l'HIO. Une hypersensibilité thermique et une hyperalgésie mécanique retardées et durables sont observées lors d'administration d'agonistes μ -opioïde par **voie systémique (sous cutanée)** ou par **voie intrathécale** (56)(55)(51)(46)(47). La diminution du seuil de sensibilité à la douleur s'avère plus importante et plus rapide après une injection spinale que lors d'une injection sous-cutanée (46). La **voie intrathécale** est associée au développement rapide d'une hyperalgésie chez des animaux traités quotidiennement pendant 8 jours, avec ou sans augmentation progressive des doses ou lors de perfusion intrathécale continue (15)(43).

Chez l'Homme, des perfusions continues par **voie intraveineuse** de morphiniques μ -agonistes peuvent également être associées au développement d'une hyperalgésie thermique et mécanique (48)(49).

3. Hyperalgésie et type d'opioïde

Morphine

Une **très faible dose** de Morphine administrée une seule fois produit une hyperalgésie mécanique retard (après 1 à 2 jours), durable, plus marquée après une injection spinale que lors d'une injection sous-cutanée (46). Cet effet ne s'observe pas lors de l'administration d'une dose « normale » (chez les rongeurs) (55).

Sur la nociception, un effet biphasique de la Morphine est observé. En effet, après l'injection d'une faible dose de Morphine, une analgésie précoce apparaît pendant les 3 à 5 premières heures, puis une hyperalgésie retard s'installe après 24h et dure 1 à 2 jours (46).

L'administration **continue** de Morphine, ou une **alternance de période d'abstinence et de traitement** conduit à une analgésie transitoire suivie 7 à 8 jours plus tard par l'apparition de signes d'une HIO thermique qui apparaissent exacerbés lors de l'alternance de phases de sevrage et de traitement (51). Chez le rat, des hyperalgésies thermiques et mécaniques ont été observées après 7 jours d'administration continue de Morphine par voie sous-cutanée (44).

De plus, la Morphine s'est révélée être à l'origine d'une hyperalgésie mécanique chez des enfants ayant reçu des doses croissantes lors du traitement de douleurs cancéreuses (49).

Ainsi une **hyperalgésie thermique et mécanique intense, retardée et de longue durée** peut s'installer après un traitement **récurrent** par voie **sous cutanée** ou **intraveineuse** à la **Morphine, associé ou non à des périodes d'abstinences intermittentes**. Cette hyperalgésie est plus marquée lors du sevrage (51).

Fentanyl

Chez le Rat, des faibles doses, de fortes doses, ou des **administrations répétées** sur une courte période (4 fois en 15min) de Fentanyl, un agoniste μ -opioïde plus puissant que la Morphine, induit initialement une analgésie puissante suivie d'une hyperalgésie **mécanique immédiate de faible intensité dose dépendante et relativement brève** (quelques heures) (55) (54). Cette hyperalgésie initiale qui n'est pas toujours observée est suivie, 1 ou 2 jours après la dernière injection, d'une hyperalgésie **mécanique retardée dose-dépendante et**

prolongée (41)(54)(55)(47). La durée et l'intensité de cette hyperalgésie sont accrues par l'administration de Morphine (50)(55). L'administration de Kétamine en pré-traitement prévient l'apparition de ces deux phases d'hyperalgésie (54).

Une **hyperalgésie thermique et mécanique** a été mise en évidence chez la souris après arrêt d'un traitement biquotidien de quelques jours de Fentanyl à faible dose (51).

Rémifentanyl

Ce morphinique μ -agoniste de dernière génération a été décrit chez l'homme et l'animal comme à l'origine d'une **hyperalgésie mécanique** survenant rapidement après l'arrêt de son administration en perfusion (48).

Méthadone

Une étude de Holtman en 2007 (57) a porté sur les propriétés hyperalgiques et antinociceptives des différentes formes isomériques de Méthadone. La Méthadone s'avère être un morphinique très original car il présente, dans sa forme racémique, à la fois un effet agoniste des récepteurs μ -opioïdes et un effet antagoniste des récepteurs NMDA. La molécule possède un atome de carbone asymétrique à l'origine des deux formes énantiomères. Les isomères d et l possèdent des propriétés pharmacologiques différentes. Le mélange racémique (l,d-méthadone) est la forme communément utilisée en secteur médical (58). Les effets antinociceptifs et hyperalgiques dose-dépendants de la l,d-méthadone sont clairement démontrés. L'hyperalgésie est plus intense avec la l-méthadone qu'avec le mélange racémique. En revanche, la d-méthadone (responsable de l'effet antagoniste des récepteurs NMDA) n'induit pas d'hyperalgésie lorsqu'elle est administrée seule. Elle potentialise en outre les effets analgésiques de la Morphine et prévient même l'hyperalgésie induite par la Morphine. Sur ces observations reposent l'hypothèse que l'activité de type opioïque (analgésie/hyperalgésie) du mélange racémique serait due essentiellement à la l-méthadone, alors que la d-méthadone serait, elle, responsable des effets antagonistes des récepteurs NMDA. Si les propriétés hyperalgiques de la l-méthadone peuvent s'expliquer par son action sur les récepteurs μ -opioïde, l'absence d'hyperalgésie après administration de d-méthadone, quelque soit la dose, s'explique non seulement par sa faible activité sur ces récepteurs (faible pouvoir analgésique) mais aussi par un antagonisme NMDA (57). En outre, l'affinité de la

l-méthadone pour les récepteurs μ -opioïdes est 10 fois supérieure à celle de l'isomère d et 2 fois supérieure à celle du mélange racémique (58).

Héroïne

Bien que l'héroïne ne fasse pas partie des opioïdes d'usage médical, comme tout agoniste μ -opioïde, elle peut également être à l'origine d'hyperalgésie. Chez l'homme, d'anciens héroïnomanes ont, en effet, rapportés une hypersensibilité à la douleur observée après sevrage. Chez le rat, ce phénomène a été reproduit par l'injection quotidienne d'héroïne pendant une quinzaine de jours. Cette hyperalgésie est de type retard, durable (et disparaît après une dizaine de jours). Une simple injection d'héroïne même après la résolution clinique apparente provoque à nouveau une hyperalgésie, cette fois-ci immédiate et de plus courte durée (59).

4. Hyperalgésie et modalités thérapeutiques

Si le type d'opioïde et la voie d'administration influencent largement le développement de l'HIO, les modalités de traitements, à savoir la dose, la fréquence d'administration, l'administration conjointe d'autres molécules, jouent également un rôle majeur dans la mise en place et le maintien de l'HIO.

Effet dose et durée du traitement

Il a été découvert que les systèmes inhibiteurs et facilitateurs de la douleur impliqués dans la mise en place de l'HIO peuvent être étudiés indépendamment en utilisant soit des doses élevées (antinociceptives) soit des doses faibles (subantinociceptives) d'opioïdes tels que la Morphine (57).

Une hyperalgésie retardée, et durable apparaît de manière dose-dépendante après **une exposition même unique** aux morphiniques. Elle s'observe chez des animaux naïfs vis-à-vis des opioïdes ou chez des animaux ayant déjà subi un traitement morphinique. La latence d'apparition et la durée du maintien de l'HIO augmentent lorsque la dose augmente (46) (54) (60). Avec certains morphiniques comme la l-méthadone ou le Rémifentanyl, cette hyperalgésie apparaît **immédiatement** après une seule injection et s'avère parfois inversement proportionnelle à la dose (57).

De nombreuses études ont souligné l'existence d'une HIO après un **sevrage brutal ou spontané** chez des animaux ayant subi une **exposition chronique** aux morphiniques. Elle apparaît d'autant plus intense que les phases de traitement alternent avec des périodes d'abstinences. Son intensité augmente également avec la dose administrée. Ces observations suggèrent que l'HIO se développerait indépendamment du phénomène de sevrage mais s'exprimerait cliniquement de façon particulièrement marquée à sa suite. En effet ses manifestations cliniques ne seraient alors plus contrebalancées par un effet analgésique des morphiniques. Chez l'homme, des sujets naïfs vis-à-vis des opioïdes développent une hyperalgésie durable et parfois intense après l'arrêt d'un traitement, même de courte durée (36) (48)(51)(56).

Globalement, l'administration de faibles doses d'opioïde de manière discontinue chez les animaux est le paradigme mimant le mieux l'usage fait des morphiniques chez des patients souffrant de douleurs chroniques ou chez les héroïnomanes (59). Ces modalités d'administration sont alors pleinement compatibles avec le développement d'une HIO retardée et durable.

Entre deux administrations espacées d'opioïdes ou après l'arrêt d'une administration continue, **une hyperalgésie thermique et mécanique** peut donc être observée chez **l'homme** et chez **les rongeurs**. Ce type d'hyperalgésie est dite « induite par l'abstinence d'opioïdes » ou **Opioid-abstinence hyperalgesia** (45).

Contexte d'apparition

Les manifestations de l'hyperalgésie s'avèrent plus importantes et durent plus longtemps lorsqu'une **incision chirurgicale** est réalisée sur la patte arrière préalablement au traitement morphinique. Cet excès d'hyperalgésie et d'allodynie peut être supprimé par l'administration préchirurgicale de naloxone (antagoniste des opioïdes) ou par le maintien d'une administration continue de morphine dans la période postopératoire et cela même si l'animal s'est déjà montré tolérant à la morphine (36).

Ces observations supportent l'une des règles de bonnes pratiques d'analgésie postopératoire à savoir l'administration précoce et préventive d'un analgésique.

L'hyperalgésie post-chirurgicale peut, en effet, se développer à la suite d'une sensibilisation du système nerveux par la nociception chirurgicale (hyperalgésie nociceptive), ou à la suite de l'administration de médicaments anesthésiques (hyperalgésie médicamenteuse). Ces hyperalgésies constituent des effets indésirables parfois sévères et partagent des mécanismes sous-jacents assez similaires impliquant les neurotransmetteurs excitateurs et les récepteurs AMPA/NMDA (14).

Les situations de stress précédant le traitement peuvent également majorer l'incidence des HIO. Si le stress peut induire une courte analgésie via la libération d'opioïdes endogènes chez des animaux naïfs, il semble aussi participer au développement d'une HIO lorsque les animaux ont subi une exposition chronique aux morphiniques, par le Fentanyl par exemple. De même l'administration d'une dose très faible d'opioïde provoque l'apparition d'une hyperalgésie chez des sujets préalablement traités par des opioïdes. Ainsi, même si la sensibilité à la douleur peut apparaître normale sans stimulation, des animaux ayant eu une « histoire » de douleur, de stress et/ou de traitement opioïde (individus apparemment guéris), peuvent présenter, à l'occasion d'une nouvelle expérience algogène, une réponse algique exagérée traduisant une hyperalgésie durable dépassant largement la durée de la stimulation nociceptive. Cette hypersensibilité latente peut donner naissance à un ressenti douloureux, en réponse à des **stress environnementaux non nociceptifs**. Ainsi, un stress même bref, chez des animaux ayant vécu une « histoire opioïde ou lésionnelle » peut induire le développement d'une hyperalgésie de longue durée (plusieurs jours) amplifiée par un stress répété (60).

Ainsi, ces études démontrent que le contexte dans lequel est réalisé le traitement morphinique influence significativement l'HIO. En pratique, le stress hospitalier, notamment chez les chats, pourrait être un facteur aggravant l'incidence de l'HIO.

5. Hyperalgésie et facteurs individuels

Les effets antinociceptifs et pronociceptifs seraient notamment influencés par le statut hormonal du sujet. Ainsi, la Morphine à une dose de 1mg/kg induit une antinociception stable, plus intense chez les rats mâles que les femelles. De même la Morphine à 20 µg/kg produit une hyperalgésie plus intense chez les femelles que chez les mâles. Ainsi la morphine à faible dose conduit à une augmentation de la sensibilité aux stimuli douloureux **dépendante du sexe du sujet**, plus intense chez les femelles que chez les mâles (57).

Cet effet du sexe n'est pas observé avec tous les morphiniques. En effet, une forte dose de l,d-méthadone induit des effets antinoceptifs puissants sans différence entre les mâles et les femelles. De même, **L'effet hyperalgique de la l,d-méthadone est sans relation avec le sexe**. L'utilisation conjointe du mélange racémique à dose subanalgésique et de Morphine à forte dose augmente considérablement les effets analgésiques indépendamment du sexe (57).

Par contre, l'étude des deux énantiomères montre des tendances différentes. Ainsi la l-méthadone génère une hyperalgésie supérieure chez les rats femelles. En effet, une exposition répétée à des doses variables de l-méthadone produit, uniquement chez les femelles, une augmentation progressive de la sensibilité à la douleur. Enfin une hyperalgésie de longue durée s'observe après l'administration d'une dose unique (1 µg/kg) de l-méthadone chez les femelles et n'est pas observée chez les mâles. **L'effet hyperalgique de la l-méthadone dépend du sexe de l'animal** (57).

Ces études confirment, en outre, l'implication du système NMDA dans l'HIO et ses variations intersexuelles. Il a ainsi été montré que la kétamine et la d-méthadone, deux antagonistes des récepteurs NMDA, abolissent les différences sexuelles observées pour l'analgésie et l'hyperalgésie induites par la morphine (57).

Divers facteurs **génétiques** seraient responsables des différences inter-individuelles observées dans la réponse à un traitement morphinique et la susceptibilité de développer une HIO. Une étude révèle qu'il existe des différences entre plusieurs souches murines concernant le développement d'HIO. Une augmentation de l'expression des récepteurs β -2-adrénergiques (β -2-AR) apparaît comme un changement adaptatif lors d'une exposition chronique aux opioïdes et serait à la base de ces différences génétiques. Cette étude a montré qu'un allèle différait au niveau du gène β -2-AR entre les souches ayant une forte tendance à développer une HIO et les souches ayant une sensibilité plus faible. De plus, les souris mutantes pour le gène ne développent pas d'HIO à la suite d'un traitement chronique à la morphine. Le gène β -2-AR semble donc être impliqué dans les mécanismes de l'HIO. Ainsi, les variabilités génétiques sont susceptibles d'influencer la sensibilité d'un individu à développer une HIO (61).

En résumé, **une hyperalgésie induite par les opioïdes** peut se développer lors d'un traitement avec des **agonistes purs des récepteurs μ -opioïde, quelque soit la voie d'administration et la durée du traitement (une dose unique ou chronique)**. Elle est

globalement de type « **retard** », **cliniquement réversible** et **dépendante** de divers **facteurs individuels** encore mal identifiés.

Si l'hyperalgésie apparaît dans des conditions très variables, il semble pourtant que l'on puisse décrire des mécanismes physiopathologiques globaux supportant l'apparition d'une hyperalgésie induite par les morphiniques.

C. Mécanismes d'apparition de l'hyperalgésie induite par les opioïdes

En se basant sur un grand nombre d'études, l'HIO est souvent considérée comme un phénomène antagoniste physiologique de l'analgésie, contrebalançant de manière permanente les systèmes antinociceptifs selon un processus modulé par les opioïdes, ou bien apparaissant comme une réponse adaptative à une stimulation prolongée par les morphiniques (56).

Bien que le processus d'installation de l'HIO ne soit pas encore totalement élucidé, de nombreux travaux de recherche ont déjà révélé quelques uns des mécanismes complexes associés à ce phénomène.

1. Mécanismes cellulaires :

Des changements cellulaires associés à l'HIO ont été identifiés à différents étages anatomiques des voies de la douleur. Les neurones afférents, la moelle épinière, le cerveau et les voies efférentes (dites descendantes) modulatrices apparaissent impliqués dans le support cellulaire de l'HIO (34). Ainsi, sans rentrer dans l'ensemble des détails encore mal compris, il apparaît que l'expression nucléaire de la protéine Fos, souvent utilisée comme index de l'activation des neurones nociceptifs de la corne dorsale de la moelle épinière, est augmentée chez des animaux rendus hyperalgiques par un traitement opioïde. Il est ainsi démontré que les neurones médullaires exprimant les récepteurs opioïdes s'avèrent paradoxalement plus facilement activés et donc sensibilisés à la transmission nociceptive. La place centrale de la moelle épinière dans les processus d'apparition de l'HIO est clairement établie (45).

2. Mécanismes moléculaires :

Wilder-Smith, dans sa revue publiée en 2006 (14), distingue trois mécanismes physiopathologiques majeurs impliqués dans l'hyperalgésie induite par les opioïdes. Le premier implique le système glutamatergique central, principalement via les récepteurs NMDA (mais également AMPA et kainate), couplé de manière homéostatique au système opioïdérique. Le second mécanisme opère via la libération d'acides aminés excitateurs, et de substances hyperalgiques, au niveau de la moelle épinière. La facilitation spinale descendante avec intervention des neurones On-Cells sensibles aux opioïdes situés dans la RVM représente le 3^{ème} mécanisme majeur de la mise en place de l'HIO (14).

2.1. Activation du système pronociceptif

Bien avant la découverte des récepteurs aux opioïdes, on savait déjà que les traitements morphiniques de longue durée pouvaient engendrer une recrudescence de la douleur initiale. Ce phénomène était attribué alors à une perte des capacités analgésiques des opioïdes qualifiée de tolérance aux opioïdes (18). Récemment, de nouvelles hypothèses ont vu le jour proposant pour explication l'activation du système pronociceptif par les opioïdes.

Les morphiniques possèdent des effets synergiques avec les neurotransmetteurs excitateurs et jouent un rôle majeur dans l'initiation et la maintenance de la sensibilisation centrale. De façon indirecte, il a en effet été démontré une libération accrue de neurotransmetteurs excitateurs au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière lors du développement d'HIO(40).

L'activation initiale des récepteurs μ -opioïdes couplés à la protéine Gi/o induit une diminution du taux d'AMPc dans le neurone. En revanche, **une stimulation de longue durée des récepteurs μ peut conduire à une activation de l'adénylate cyclase induisant une augmentation de la quantité intracellulaire d'AMPc.** Dans cette situation, les récepteurs μ -opioïdes se coupleraient à des protéine-Gs (sensibles à la toxine du choléra) formant un complexe excitateur (et non plus inhibiteur lorsque les récepteurs sont couplés à la protéine de type Gi/o) de l'adénylate cyclase. Donc l'utilisation d'opioïdes favoriserait l'expression de sous-type de récepteurs μ -opioïdes couplés à la protéine Gs et non pas à la protéine Gi/o (14). L'augmentation de l'AMPc intracellulaire issue de l'activation présynaptique, favorise la libération de neurotransmetteurs excitateurs tels que le glutamate ainsi que l'activation de la

PKC. Ce phénomène survient au niveau spinal et conduit à une sensibilisation des neurones à une augmentation secondaire des transmissions au niveau de la matière grise périacqueducale et d'autres régions du mésencéphale (16). Bien que moins abondants que les récepteurs couplés à la protéine Gi/o à l'origine de l'analgésie, les sous-types couplés aux protéines Gs s'avèrent particulièrement affins et activés par de très faibles doses d'opioïde (de l'ordre du microgramme) et provoque de l'hyperalgésie (56). Cette observation justifie le fait qu'une HIO puisse se développer même lors de l'administration d'une très faible dose de morphine.

2.1.1. Activation de la PKC

L'activation de la PKC induit la phosphorylation de divers types de récepteurs et canaux ioniques et notamment celle des récepteurs opioïdes et des récepteurs NMDA (18). Bien que l'on n'ait pas encore identifié l'ensemble des conséquences de telles phosphorylations, une modulation de l'affinité des récepteurs pour leurs agonistes spécifiques est clairement établie.

2.1.2. Activation des récepteurs NMDA : une étape cruciale

La voie de transmission impliquant les récepteurs NMDA présents à l'étage spinal est un système pronociceptif fonctionnellement essentiel pouvant être activé par les morphiniques(56).

Les voies impliquant les récepteurs NMDA et le glutamate sont connues comme étant un système facilitateur de la douleur. L'administration d'antagonistes de ces récepteurs NMDA tels que la kétamine, le MK801 ou la d-méthadone, prévient l'apparition d'une hyperalgésie (immédiate ou retardée) induite par les opioïdes. Le blocage NMDA permet également d'inverser le processus après son installation, notamment à la suite d'un traitement continu à la Morphine ou au Rémifentanyl (48) (51) (54).

Comme nous l'avons évoqué en première partie de ce travail, le magnésium exerce un blocage physiologique du récepteur NMDA et peut prévenir l'induction de la sensibilisation centrale. Son administration conjointe aux morphiniques s'est révélée efficace pour partiellement prévenir une HIO chez le rat (47). La perte d'affinité du canal pour le Mg^{2+} est à l'origine de l'activation des récepteurs NMDA et de la série d'évènements favorisant l'HIO.

L'activation de la protéine kinase C (PKC) induit la phosphorylation des récepteurs NMDA qui entraîne une neutralisation du magnésium obstruant le canal et un afflux intracellulaire de

calcium dans le neurone (62)(63). Une augmentation de l'excitabilité des récepteurs NMDA couplée à une augmentation de la disponibilité du glutamate au niveau synaptique rend possible l'activation de ces récepteurs malgré l'effet inhibiteur global induit par les opioïdes (15).

L'activation des récepteurs NMDA génère un influx massif de calcium contribuant à diverses phosphorylations de protéines intracytoplasmiques et à l'inactivation des récepteurs aux opioïdes. Comme nous l'avons décrits dans la première partie, l'augmentation du calcium intracellulaire initie de nombreux changements métaboliques au sein de la cellule, notamment l'activation de la nitric oxyde synthase (NOS), conduisant à la production d'oxyde nitrique (NO), molécule excitatrice (64). Ce phénomène réduirait la puissance antinociceptive des opioïdes μ -agonistes (18).

L'activation des récepteurs NMDA provoque une série de cascades moléculaires à l'origine d'une sensibilisation centrale et de l'apparition d'une hyperalgésie selon les modalités décrites dans la première partie (phénomène de wind up et facilitation descendante).

L'activation des récepteurs NMDA conduit en outre à une neurotoxicité des systèmes inhibiteurs (interneurones). L'induction d'une apoptose neuronale a été associée aux traitements chroniques à la morphine. Cette mort apoptotique a été observée au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Les cellules les plus concernées par cette apoptose seraient des neurones GABA-ergiques dont le rôle inhibiteur est bien connu. Il apparaît que des cellules gliales sont également concernées par ces processus d'apoptose. Il a été, en outre, observé une hyperalgésie thermique chez le rat présentant des zones d'apoptose neuronale. L'activité du glutamate médullaire et des récepteurs NMDA joue un rôle clef dans l'apoptose neuronale induite par la morphine. L'administration prolongée de morphine provoque une up-régulation des facteurs proapoptotiques comme les protéines Bax et Caspase-3 et à l'inverse une down-régulation des facteurs anti-apoptotiques tel que le Bcl-2 (42).

Ces processus neuronaux excitotoxiques conduisent à des remaniements des circuits neuronaux spinaux impliqués dans la douleur et sa modulation et favorisent une augmentation de la sensibilité à la douleur (42). Cette neuroplasticité provoque des modifications permanentes des voies de la douleur (par mort de certains neurones et dégénérescence d'axones) à l'origine de l'apparition d'états de douleurs chroniques.

2.1.3. Les transporteurs au glutamate influencent sa quantité péri-synaptique

Les transporteurs de glutamate (TG) situés au niveau des neurones ou des cellules gliales, ont été impliqués dans les mécanismes de l'HIO. En effet l'administration chronique de morphine est à l'origine d'une down-régulation des transporteurs au glutamate situés dans la moelle épinière. Ce mécanisme participerait au développement d'une hyperalgésie en contribuant au phénomène de sensibilité anormale à la douleur par défaut de régulation de l'homéostasie du glutamate dans une région spinale donnée. La concentration extracellulaire en glutamate est en effet étroitement régulée par ces transporteurs. Les TG jouent un rôle essentiel dans la prévention des effets neurotoxiques du glutamate en conditions physiologiques et pathologiques. Or, suite à un traitement morphinique, des réductions d'expression de ces TG ont été observées. Une hyperalgésie thermique se développe en parallèle de la down-régulation des TG spinaux chez les animaux traités à la morphine. Il existe donc une corrélation entre l'apparition d'une hyperalgésie thermique et la diminution de l'expression des TG. Des arguments pharmacologiques directs ont été obtenus dans diverses études et attestent de l'implication des TG dans le développement d'une hyperalgésie. Ainsi, un inhibiteur des TG, le PDC (diminution de l'activité), ou un activateur, la Riluzole (augmentation de l'activité) ou encore la morphine (diminution de l'expression) modifient l'homéostasie des concentrations neuronales en glutamate et modulent ainsi l'apparition d'une hyperalgésie thermique induite par la morphine (41).

Pour relier ce mécanisme à ceux décrits plus haut dans le développement de l'HIO, on peut postuler que la down-régulation, induite par la morphine, des transporteurs au glutamate conduit à une augmentation de la disponibilité extracellulaire du glutamate détectable notamment par microdialyse. Ceci augmente la possibilité d'activation des récepteurs au glutamate dont les récepteurs NMDA (41).

Le mécanisme intime à l'origine de la down-régulation des TG par la morphine reste à ce jour inconnu. Deux hypothèses sont envisagées. La première est que l'expression des TG serait stimulée par le glutamate extracellulaire lui-même. Ainsi une diminution des concentrations en glutamate du fait de l'effet inhibiteur des morphiniques provoquerait une down-régulation simultanée de ses transporteurs. Ce phénomène contribuerait ainsi au maintien de l'homéostasie globale du glutamate. Une autre possibilité serait que la morphine régulerait les

TG en induisant des changements intracellulaires AMPc-dépendants à la suite de la stimulation des récepteurs μ -opioïdes. Ces deux hypothèses peuvent cependant coexister dans cette régulation complexe.(41).

2.1.4. La libération de substances neuroexcitatrices a un effet hyperalgique direct

La libération de substance P et de CGRP (calcitonin gene-related peptide) à l'étage de la corne dorsale de la moelle épinière a été observée dans les états hyperalgiques induits par l'administration d'opioïdes. De même, une augmentation de l'expression du CGRP, de la substance P, et de ses récepteurs NK-1 au niveau des afférences primaires sensorielles a été décrite lors des mécanismes de l'HIO (23)(40)(44). L'apparition d'une hyperalgésie induite par la Morphine peut être prévenue par l'administration d'un antagoniste des récepteurs au NK-1 chez les rongeurs. De même, l'hyperalgésie ne se développe pas chez des souris KO en récepteurs NK-1. Ces récepteurs et leur ligand, **la substance P**, par la modification de la neurotransmission de type excitatrice (impliquant les fibres C) jouent un rôle essentiel dans les mécanismes d'apparition de l'HIO (23).

Parallèlement, il a été démontré que la libération de neurotransmetteurs excitateurs au niveau des nerfs afférents primaires, est dépendante de l'influx de calcium extracellulaire par les canaux calciques voltages dépendants. Le blocage de certains de ces canaux par l'amlodipine, antagoniste des canaux calcium, prévient efficacement le développement d'HIO. L'amlodipine atténue de manière indirecte la libération d'acides aminés excitateurs et la cascade biochimique calcium-dépendante (43). Ces observations soulignent le rôle majeur du calcium et de la libération de molécules excitatrices dans les mécanismes de mise de place de l'HIO.

Pour comprendre l'apparition du phénomène d'hyperalgésie morphinique en situation de stress, divers auteurs ont proposés l'implication physiopathologique de certains opioïdes endogènes. En effet, certains opioïdes endogènes ont un rôle pronociceptif favorisant l'apparition d'HIO (44). L'administration à long terme d'opioïdes peut induire la libération d'opioïdes endogènes comme la **nociceptine** (ou orphanine FQ), ligand endogène des récepteurs ORL-1. La nociceptine possède des propriétés à la fois antinociceptives et pronociceptives probablement par l'intermédiaire de la substance P et peut favoriser l'émergence d'une HIO endogène (65) (66). En outre, la morphine induit une up-régulation

médullaire de la **dynorphine** qui augmente la libération de Calcitonine Gene Related Peptide (CGRP) et de substance P au niveau des fibres afférentes primaires de type C.

Au-delà de l'implication des cellules nerveuses dans l'HIO, des travaux récents ont montré que les cellules gliales de la moelle épinière contribuent également au développement de tolérance morphinique et de l'HIO. L'administration récurrente de morphine par voie systémique active les cellules gliales et induit la libération, au niveau de la moelle épinière, de cytokines et de chemokines pro-inflammatoires. L'administration d'inhibiteurs du métabolisme glial et d'antagonistes des cytokines prévient le développement d'une hyperalgésie et de l'allodynie induites par les opioïdes. Les cytokines telles que l'IL-1 et les chemokines telles que la Fractalkine, modulent le développement d'HIO probablement en favorisant la sensibilisation des nocicepteurs (24). A l'inverse les cytokines anti-inflammatoires tels que l'IL-10 atténuent les changements de sensibilité à la douleur (24). D'un point de vue thérapeutique, il est à souligner que des études récentes ont démontré l'existence d'un effet anti-pro-inflammatoire de la Kétamine (67).

2.2. La facilitation descendante (spinale) au niveau de la RVM met en jeu les neurones On-cells

Une facilitation des transmissions synaptiques au niveau des neurones de la corne dorsale peut s'observer après une administration continue de μ -agonistes. Il a été ainsi supposé puis démontré qu'une administration prolongée de morphiniques, induit également une inversion du schéma d'activation des neurones « On -cells » et « Off-cells » de la RVM et favorise ainsi l'apparition d'hyperalgésie. Les molécules excitatrices comme la cholecystokinine (CCK), sécrétée par les neurones de la RVM, facilitent également ces mécanismes pronociceptifs en inhibant l'activation par les μ -agonistes des neurones « Off » et en favorisant la libération de dynorphine (18) (34). La CCK est, de ce fait, souvent qualifiée « d'anti-opioïde » endogène (26). L'administration continue de morphine induit une augmentation des concentrations en CCK au niveau de la RVM. L'administration d'un antagoniste de récepteurs CCK₂, supprime l'HIO fréquemment observée. Si la CCK est connue pour son effet anti-opioïde en bloquant l'augmentation des émissions de potentiel d'action par les « Off-cell », elle possède également un rôle direct pronociceptif en favorisant l'émission de potentiels d'action par les neurones « On-Cell » (25). Ainsi, l'activité de la CCK au niveau de la RVM possède une place

physiopathologique dans la modulation des systèmes de facilitation descendante et des mécanismes de l'HIO (26).

Le funicule dorsolatéral (FDL) participe à la modulation des voies descendantes et jouerait ainsi un rôle dans les phénomènes de facilitation issus de la RVM. En effet, il est avéré que des animaux présentant des lésions bilatérales du FDL ne développent pas d'hypersensibilité à la douleur même après l'administration continue d'opioïdes (40)(44). La facilitation descendante de la douleur issue de la medulla rostro-ventrale (RVM) participe au développement de l'HIO. L'un des mécanismes identifiés repose sur l'augmentation des concentrations en dynorphine au sein de la RVM et du FDL facilitant la libération de neuroexcitateurs (34).

La formation réticulée et plus précisément son noyau dorsal, est une structure impliquée dans le contrôle supraspinal de la douleur. Des effets hyperalgiques intenses ont pu être en effet observés lors de l'instillation de micro-doses de morphine dans ce noyau. Cette zone cérébrale pourrait donc participer à la mise en place d'HIO. Il a été démontré que les récepteurs μ -opioïdes peuvent contrôler de manière directe et indirecte les voies de facilitation de la douleur provenant du noyau réticulé dorsal par l'intermédiaire de voies GABA-ergiques. Ainsi l'interaction entre les systèmes GABA-ergique et opioïdique est un élément du système spinal de modulation descendante de la douleur et de l'apparition d'HIO (68).

3. Mécanismes accessoires :

3.1. Le récepteur TRPV1

L'HIO peut être révélée par une sensibilité accrue à une stimulation thermique nociceptive. Cette observation suggère l'implication physiopathologique des récepteurs TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) (40). Ces récepteurs participent à la transduction des variations d'une grandeur physique, la chaleur. Il s'agit de récepteurs-canaux cationiques spécifiques activés par la chaleur (un seuil de réponse à 44 °C). Le canal peut également être activé directement par des protons (issus de la « soupe inflammatoire »). Sur ces récepteurs, les protons ont en outre un effet facilitateur car les récepteurs TRPV1 peuvent être activés en milieu acide par des températures inférieures à 44°C (69). Le récepteur TRPV1 est un capteur des stimuli thermiques nocifs et chimiques comme les vanilloïdes ou les acides. Il a été

clairement établi que le récepteur TRPV1 participe au développement de l'hyperalgésie induite par l'inflammation. Or l'inflammation et l'hypersensibilité induite par les morphiniques partagent de nombreuses caractéristiques telles que l'hyperalgésie, l'allodynie, et des changements neuroadaptatifs pronociceptifs similaires. Les premières études portant sur le rôle du TRPV1 dans le développement de l'HIO indiquent que ce récepteur est à la base d'un mécanisme périphérique essentiel dans l'expression de l'HIO. Ces données suggèrent en outre que ces récepteurs participent aux changements périphériques neuroadaptatifs qui conduisent à un état douloureux plus important (c'est-à-dire à de l'hyperalgésie) notamment lors d'administration continue de morphine (40). Certains auteurs postulent que l'hyperexcitabilité observée au niveau des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière puisse être en partie induite par des informations nociceptives plus nombreuses provenant des nocicepteurs périphériques, faisant suite notamment à l'augmentation d'activité des canaux TRPV1 (40).

3.2. Le neuropeptide FF

Le neuropeptide FF (NPFF) a été impliqué dans la régulation de multiples processus physiologiques tels que la libération d'insuline, la prise de nourriture, la mémoire, la pression sanguine et les équilibres électrolytiques. Il a été également impliqué dans la nociception et l'analgésie induite par les opioïdes. Or une injection intracérébroventriculaire de NPFF provoque chez le rat, une hyperalgésie transitoire. Conjointement, il apparaît que l'administration d'opioïdes peut déclencher une libération de NPFF au niveau médullaire. L'administration d'un antagoniste des récepteurs au NPFF prévient le développement de l'hyperalgésie retardée et durable observée notamment à la suite d'une injection d'héroïne. Si le blocage des récepteurs au NPFF peut prévenir efficacement l'HIO, il apparaît alors probable que ce peptide puisse jouer également un rôle dans les mécanismes de mise en place cette hyperalgésie (59).

4. Facteurs individuels

Des facteurs liés au patient tel que son âge, son sexe, et ses caractéristiques génétiques sont également susceptibles d'influencer le développement d'une hyperalgésie notamment postopératoire. Le polymorphisme génétique des récepteurs μ -opioïdes peut en partie

expliquer les différences inter-individuelles concernant la sensibilité à la douleur, la réponse analgésique aux opioïdes mais également le risque de développement de dépendance psychologique. Cependant des recherches dans ce domaine restent encore nécessaires pour préciser leur place et leur influence exacte (34).

5. Homéostasie vs Allostasie

Le mécanisme de l'HIO implique non seulement une baisse du pouvoir antinociceptif des opioïdes mais aussi une activation des systèmes pronociceptifs (16) (34).

Plusieurs études ont démontré que, suite à la résolution d'une HIO chez l'homme ou chez les rongeurs, l'administration d'une seule dose d'opioïde induit la réapparition rapide d'une hyperalgésie de courte durée. Chez les héroïnomanes, l'administration de naloxone, même 2 mois après le sevrage à l'héroïne provoque une hyperalgésie marquée (59). Ces données suggèrent que la résolution clinique de l'HIO ne signe pas un retour à l'équilibre initial stable (homéostasie) mais plutôt la mise en place d'un nouvel équilibre instable facilement perturbable. On parle alors d'allostasie. Ce nouvel équilibre est le résultat d'une opposition entre le système pronociceptif devenu hyperactivé, et le système antinociceptif ayant progressivement augmenté son activité afin de contrebalancer les mécanismes de facilitation de la douleur.

La figure 9 illustre les changements neuro-adaptatifs induisant l'apparition puis la résolution de l'hyperalgésie induite par les opioïdes. Les systèmes antinociceptifs (barres blanches) et pronociceptifs (barres noires) sont en équilibre à un faible niveau d'activité neuronale avant l'exposition aux opioïdes. Après l'exposition aux morphiniques μ -agonistes, la sensibilisation des systèmes pronociceptifs se développe parallèlement à une diminution ou une non modification des systèmes antinociceptifs. Ce déséquilibre est à l'origine de l'HIO qui s'exprime à l'arrêt du traitement opioïde. Avec le temps, les systèmes antinociceptifs se renforcent aboutissant alors à un nouvel équilibre métastable entre les deux systèmes, qui présente un niveau d'activité neuronale élevé. Cliniquement, il est alors possible d'observer la résolution de l'HIO. Cependant cet équilibre reste fragile et facilement perturbé. Cet état, de durée inconnue, est à l'origine d'une vulnérabilité à la douleur sur le long terme (39).

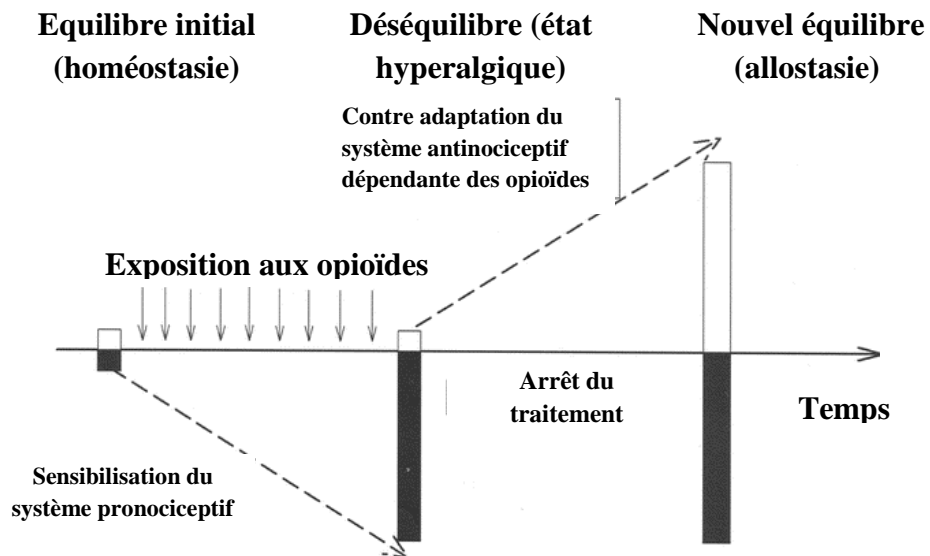


Figure 9: Un modèle des changements neuro-adaptatifs induisant l'apparition puis la résolution de l'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) (39).

L'hyperalgésie induite par les opioïdes est le **résultat de cascades intracellulaires et moléculaires complexes** survenant à **différents étages du système nerveux** et dont certaines modalités restent encore mal comprises (Fig.10).

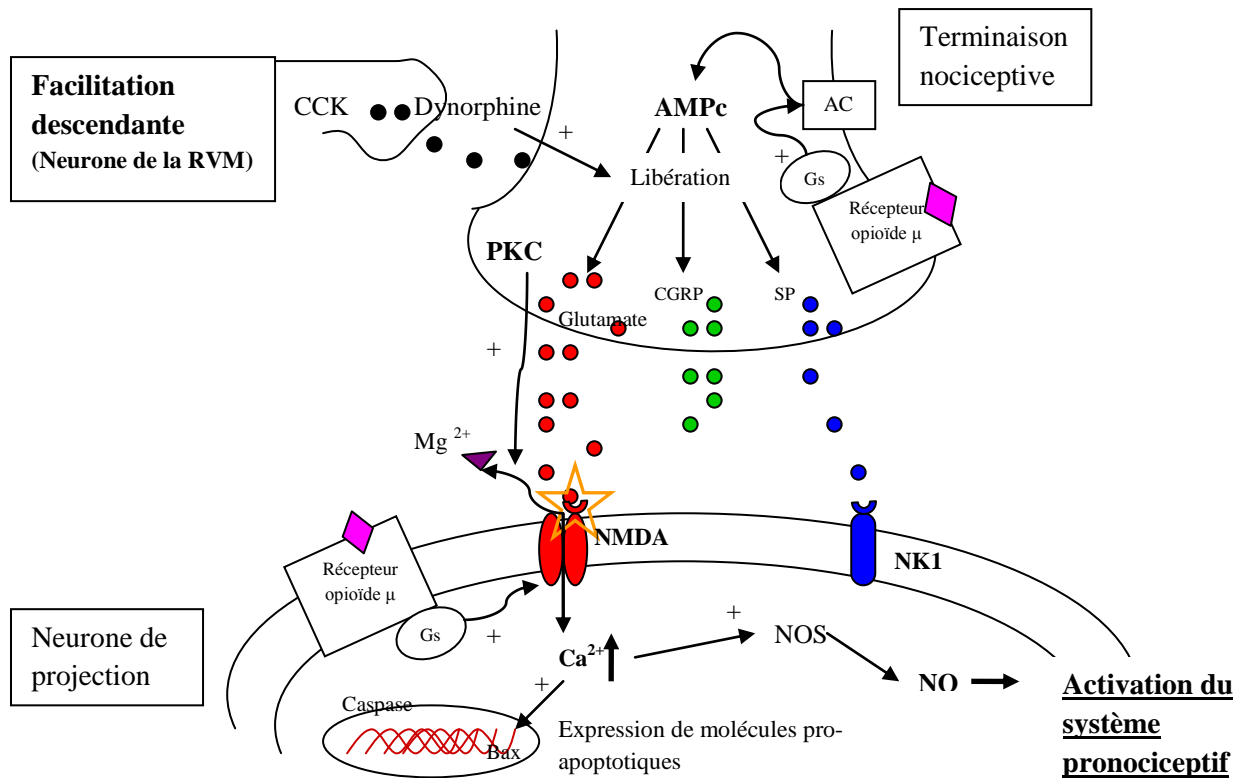


Figure 10 : Récapitulatif des mécanismes moléculaires principaux de l'HIO

Comme nous venons de le détailler, l'apparition d'une hyperalgésie induite par l'analgésie morphinique est actuellement une réalité essentiellement expérimentale qui peut constituer un des effets indésirables paradoxal de l'analgésie morphinique en monothérapie. Pouvant représenter une limite objective aux recours systématiques aux morphiniques en clinique, il convient donc de faire le point sur les différentes implications cliniques et thérapeutiques que ce phénomène, de mieux en mieux connu, peut présenter.

D. Implications cliniques et thérapeutiques :

1. Hyperalgésie induite par les morphiniques et douleur chronique

La présence d'une hyperalgésie a un impact majeur sur les processus de traitements primaire et secondaire des informations douloureuses par le cerveau. Une persistance anormale de la sensibilisation du système nerveux suite à la nociception, à l'origine d'une neuroplasticité de type excitatrice s'exprimant par de l'hyperalgésie, est considérée comme un facteur majeur de développement de la douleur chronique (14).

Par exemple, la neuroplasticité centrale, induite par les stimulations nociceptives intenses dans la période périopératoire, s'avère durable et peut devenir irréversible. Elle représente la cause première du passage à la chronicité d'une douleur postopératoire. La conjonction des lésions neurologiques créées par l'acte chirurgical et des phénomènes de sensibilisation centrale induite par les influx nociceptifs périphériques durant la période périopératoire fait le lit des douleurs chroniques postchirurgicales. Paradoxalement, les morphiniques administrés comme analgésiques durant la période périopératoire peuvent majorer l'hyperalgésie centrale provoquée par la chirurgie. Ainsi, il importe de limiter l'agression chirurgicale et de prévenir et/ou de traiter efficacement les douleurs postopératoires avec la mise en place rapide de traitements à visée antihyperalgésique (3).

La neuroplasticité accompagnant la chronicisation de la douleur se manifeste cliniquement de trois manières : tout d'abord par une prédominance croissante des phénomènes excitateurs, puis par la dépendance décroissante de la sensation douloureuse par rapport à l'information algique initiale, enfin par un remaniement plus ou moins intense des voies de la douleur. Initialement, l'ensemble de ces phénomènes est supporté par des modifications biochimiques profondes des systèmes de traitement de l'information. A long terme, notamment par la neurotoxicité des acides aminés neuroexcitateurs, ces remaniements sont à l'origine d'une modification structurale et architecturale des voies de la douleur, notamment par l'implication du phénomène de **sprouting** (14). Ce phénomène de type cellulaire, et non plus biochimique, justifie la plus grande difficulté thérapeutique de prise en charge des douleurs chroniques.

2. Phénomène de Sprouting ou bourgeonnement neuronal :

Ce phénomène à l'origine de la douleur chronique, résulte de l'altération des systèmes de régulation et du remaniement des connectivités cellulaires associés à l'apoptose neuronale (14).

Une composante très importante des syndromes de douleur persistante est l'activation constante et la sensibilisation multimodale (thermique, mécanique) des afférences primaires de type C. Ces fibres libèrent des neuropeptides excitateurs tels que la substance P et le CGRP qui produisent de l'inflammation au niveau des neurones périphériques, et favorisent le phénomène de wind up (70).

Lorsque le « wind up » persiste, le rôle excitotoxique de certaines molécules libérées entraîne une perte des systèmes inhibiteurs au niveau médullaire (dégénérescence des fibres GABA-ergique et glycinergique). Les fibres C perdent le contact synaptique avec la moelle épinière et subissent alors une dégénération axonale. De manière compensatoire, les fibres myélinisées de type A- β , se mettent à bourgeonner et à remplacer la perte synaptique. On parle de « sprouting » collatéral (70).

Les fibres C lésées sont également le siège de mécanismes de croissance axonale « anarchique ». Il y a un bourgeonnement de nouveaux axones au site de la lésion (70).

Le neurome, ou névrome correspond à un épaississement des terminaisons nerveuses et contient des bourgeons d'axones en voie de régénération qui présentent une très forte sensibilité aux stimulations mécaniques. Au niveau de ce neurome, le long de l'axone et du corps cellulaire des neurones sensoriels endommagés, des foyers d'hyperexcitabilité et de potentiels d'action ectopiques sont observés et proviendraient des nocicepteurs des fibres C et des mécanorécepteurs des fibres A- β . Les lésions nerveuses périphériques ou médullaires, peuvent également induire le bourgeonnement d'axones appartenant au système sympathique. Ils forment alors un cortège axo-dendritique entourant les corps cellulaires des neurones sensoriels et peuvent constituer un mécanisme par lequel l'activité sympathique peut provoquer l'activation de fibres sensorielles (5).

Le recrutement des fibres A- β à l'origine sensibles aux stimuli mécaniques non douloureux est un événement important dans l'apparition d'une hyperalgésie et d'une douleur chronique. Parmi les mécanismes expliquant la douleur induite par les fibres A- β , on distingue le bourgeonnement ou sprouting de ces fibres nerveuses vers les corps cellulaires des fibres C, au niveau de la moelle épinière et plus précisément de la lamina II, et des modifications phénotypiques de ces fibres résultant de lésions nerveuses périphériques. L'importance fonctionnelle du bourgeonnement des fibres A- β , repose sur le fait que la lamina II qui traite les informations nociceptives, se met à recevoir également des informations provenant de stimuli non douloureux qui sont alors mal interprétés par le système nerveux. Ce phénomène de sprouting constitue le fondement de l'allodynie mécanique.

Les neurotransmetteurs excitateurs tels que la substance P et le CGRP sont normalement exprimés par les fibres C et A- δ . Or, lors de lésions nerveuses périphériques, les fibres A- β se mettent aussi à exprimer ces substances. Ainsi, des stimuli non douloureux activant les fibres A- β peuvent conduire à une libération de substance P au niveau de la corne dorsale de la

moelle épinière et générer un état d'hypersensibilité centrale normalement produit par des stimulations douloureuses (5).

En résumé, la section d'un nerf produit une dégénérescence axonale, avec une repousse de fibres au profit des fibres C (véhiculant l'information douloureuse) et la création de court circuit ayant une électrogenèse spontanée. Survenant à l'étage périphérique mais également central, ce remodelage de la neurochimie dans la corne dorsale de la moelle s'accompagne d'une hypersensibilité secondaire reposant notamment sur une modification de la densité des récepteurs opiacés en présynaptique, un changement d'affectation des fibres sensitives tactiles de type A-β qui véhiculent alors la douleur, et une modification du contrôle inhibiteur ascendant. Ces phénomènes sont à l'origine de douleur de type « membre fantôme » (4).

La gestion de l'hyperalgésie et de l'allodynie représente donc une étape clef de la prévention des douleurs chroniques.

3. Stratégies thérapeutiques anti-hyperalgésiques

L'HIO peut se développer dans certains cas notamment lors de discontinuité dans un traitement à base d'opioïdes. Hors, il n'est pas rare de voir des patients se présenter pour une chirurgie avec un passé d'usage chronique de morphiniques à des fins médicales ou « récréatives ». De plus les opioïdes administrés de manière chronique font souvent l'objet d'une mauvaise gestion dans la période périopératoire notamment à cause d'un mauvais usage de la part du patient, d'une crainte d'overdose ou encore d'une indisponibilité temporaire de la voie orale pour la prise du médicament. Le personnel hospitalier peut donc avoir à gérer un grand nombre de situations dans lesquelles le développement d'une HIO est à redouter (45) (39).

Les stratégies cliniques pour prévenir et gérer l'hyperalgésie induite par les opioïdes débutent par une identification rapide du problème. Elles doivent s'appuyer sur les connaissances actuelles dont on dispose concernant les mécanismes complexes de développement de l'HIO. Bien que les preuves scientifiques manquent encore pour justifier les pratiques, les stratégies telles que l'utilisation de thérapies de rechanges ou l'alternance de morphiniques, sont les moyens actuels de lutte contre la tolérance et l'hyperalgésie induites par les morphiniques.

Les opioïdes réduisent les réponses initiales algiques mais ne préviennent pas le « wind up ». Lors de stimuli nociceptifs prolongés ou répétés, un nombre croissant de canaux ioniques s'ouvrent du fait de l'activation des récepteurs NMDA ce qui conduit à une augmentation de la perception de la douleur jusqu'à provoquer une hyperalgésie et une allodynie. Les antagonistes NMDA ne peuvent lutter contre la douleur initiale mais préviennent le « wind up » en bloquant l'activation des récepteurs NMDA (67). D'autres stratégies comme l'utilisation conjointe d'un agoniste μ -opioïde avec de faibles doses d'antagonistes semblent prometteuses pour supprimer l'inversion du type de protéine G couplées aux récepteurs μ -opioïdes (34)(71). Cette approche originale nécessite cependant d'être validée par des études cliniques larges.

Comme nous avons pu le montrer, les mécanismes supportant les phénomènes d'HIO impliquent de nombreux systèmes récepteurs-activateurs/amplificateurs des HIO. Ainsi, lors de la mise en place d'une analgésie à base d'agoniste μ -opioïde, de très nombreux antagonistes peuvent, en polythérapie analgésique, permettre une prévention au moins partielle de l'apparition d'une HIO : les antagonistes des récepteurs NMDA, CCK, CGRP, NK1, NPPF, de même que les inhibiteurs de la dynorphine, des NOS, des PKC, des mouvements calciques...

Cependant les substances agissant sur les systèmes des neurotransmetteurs peuvent à long terme induire des effets indésirables au niveau de la fonction cérébrale. Les recherches actuelles s'orientent donc vers la découverte de nouvelles molécules antagonistes des récepteurs anti-opioïques (RF9, antagoniste de la dynorphine...). Cette stratégie de traitement serait éventuellement plus sûre puisque ces récepteurs possèdent une plus faible expression au niveau du système nerveux central et seraient donc associés à de plus faibles effets indésirables (59).

L'une des stratégies les plus utilisées pour prévenir l'apparition de tolérance et d'hyperalgésie est l'administration concomitante d'autres médicaments tels que des anticonvulsivants (Gabapentine), des antidépresseurs (Amitriptyline), des anti-inflammatoires (AINS), des α -2 agonistes, des anesthésiques locaux... L'administration d'un analgésique de type opioïde avec un second agent non nécessairement analgésique pour atteindre une analgésie combinée est un concept qui est exploité depuis de nombreuses années. Le second agent est qualifié de « coanalgésique » ou d'« analgésique adjuvant » et permettrait selon sa classe médicamenteuse de réduire significativement l'HIO (71).

L'utilisation concomitante de thérapies non médicamenteuses, à savoir la chaleur, le froid, l'exercice et même la nutrition est une démarche thérapeutique qui s'avère efficace (72) (34). Cette approche est le fondement du principe d'utilisation des morphiniques avec parcimonie, le but étant de minimiser les doses tout en prodiguant un soulagement optimal de la douleur. Une approche rationalisée des morphiniques, notamment dans le cadre d'une polythérapie, reste un des points clef des bonnes pratiques analgésiques notamment en médecine vétérinaire.

Conclusion

La douleur est « une expérience désagréable, sensorielle et émotionnelle associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel ou décrite en ces termes » (2). Elle ne doit pas être considérée comme un simple fait physiologique, c'est-à-dire une sensation, simple reflet d'un niveau de nociception mais comme un fait d'existence plus général et plus complexe prenant en compte toute la dimension de l'individu, c'est-à-dire relevant de sa propre histoire.

Presque 5000 ans après la première apparition de l'opium et sa récolte par les Sumériens, l'opium et ses dérivés demeurent les meilleurs analgésiques. Ainsi les propos de Thomas Sydenham vantant les mérites de l'opium il y a 300 ans restent toujours d'actualité : « Aucun d'entre nous ne serait assez fou pour exercer sa profession sans l'utiliser ».

Malgré des propriétés analgésiques avérées, les opioïdes présentent un comportement paradoxal dans la mesure où ils ont été incriminés dans l'apparition d'hyperalgésie et de sensibilisation latente à la douleur chez certains individus traités avec ces composés. La possibilité que, suite à l'administration d'analgésique de nature morphinique, la sensation douloureuse soit exacerbée par un processus de sensibilisation (hypersensibilité à la douleur) et conduise à une hyperalgésie, représente un véritable et nouveau challenge thérapeutique.

Il existe diverses modalités d'apparition de cette hyperalgésie induite par les morphiniques. L'HIO est le produit d'une foule de mécanismes dont certains sont d'importance majeure : le recrutement des récepteurs NMDA au glutamate, la libération de substances excitatrices et l'activation des voies de facilitation descendante de la douleur. Mais le développement d'HIO dépend aussi de facteurs individuels tels que le sexe ou le phénotype (et donc le génotype) et de situations vécues par l'individu comme un traitement antérieur, un stress non nociceptif... Ainsi l'efficacité d'un médicament comme un analgésique opioïde, dépend très étroitement de l'histoire de l'individu.

La multiplicité des systèmes impliqués dans le transfert et la modulation des informations nociceptives et dans les mécanismes physiopathologiques des différents types de douleurs reflète probablement la complexité inhérente à l'expérience de la douleur et la difficulté à trouver des traitements efficaces contre certaines d'entre elles. La douleur pathologique est la résultante d'activations, de sensibilisations, de surexpressions de gènes, d'inhibitions de contrôles inhibiteurs, de renforcements de contrôles facilitateurs et de réorganisations

cellulaires dans le système nerveux central depuis la corne postérieure de la moelle jusqu'au cortex. Un traitement analgésique précoce le plus rapidement efficace (multimodal) est nécessaire afin que les mécanismes de la douleur ne deviennent pas irréversibles. Les phénomènes de neuroplasticité centrale sont notamment à l'origine de la chronicisation des douleurs postopératoires si celles-ci ne sont pas traitées de façon pertinente dès la période périopératoire (3).

En réalité, quel que soit le type de douleur, le fondement de nouvelles stratégies thérapeutiques de prise en charge de la douleur, repose notamment sur des stratégies anti-hyperalgiques qui ne requièrent pas d'être anti-nociceptive per se (72). Les stratégies qui ciblent directement cette hyperalgésie et plus précisément les mécanismes de sensibilisation décrits plus haut comme l'utilisation à long terme et de manière sûre d'antagonistes des récepteurs NMDA tels que la kétamine, nécessitent donc des investigations plus poussées car on leur connaît déjà divers effets indésirables. Les méthodes non médicamenteuses sont également à favoriser, l'objectif premier étant bien sûr une réduction des doses analgésiques administrées pour en diminuer les effets délétères.

Les opioïdes présentent finalement une double activité : ils peuvent être à la fois inhibiteurs et facilitateurs de la douleur.

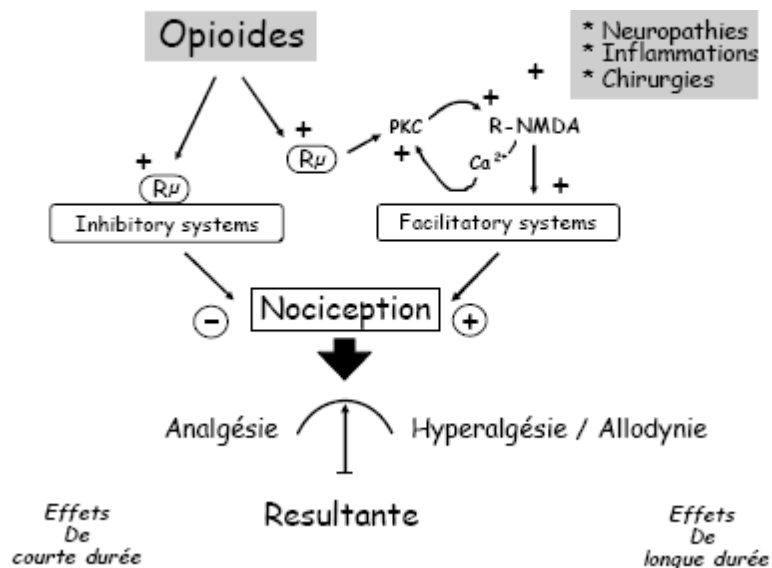


Figure 11 : Dualité des systèmes inhibiteurs et facilitateurs de la douleur (72).

En tant que vétérinaire, il est facile de comprendre que si l'hyperalgésie induite par les opioïdes s'observe chez l'homme et les rongeurs, elle peut potentiellement se développer chez les autres mammifères et notamment les carnivores domestiques. Hellyer et ses collègues en apportent la justification : « Il existe des populations particulières telles que les nouveaux-nés humains, les adultes non verbaux ou encore les animaux qui ne peuvent exprimer leur douleur ouvertement. Cependant tous les mammifères possèdent les composants neuroanatomiques et neuropharmacologiques nécessaires à la transduction, la transmission et la perception de stimuli douloureux ; de ce fait, il est ainsi sous-entendu que les animaux ressentent la douleur même s'il ne la perçoivent ni ne l'expriment exactement de la même manière que les hommes » (7). Donc si les voies de la douleur sont similaires chez les différentes espèces de mammifères, les mécanismes de mise en place de l'HIO retrouvent les mêmes supports chez d'autres espèces que celles présentées dans notre étude bibliographique. L'HIO doit donc être une notion connue du praticien vétérinaire et des méthodes d'identification et de prévention de ce phénomène, doivent être développées au profit des animaux qu'il est amené à traiter. On peut en effet faire l'hypothèse qu'une thérapie à base d'opioïdes, particulièrement si celle-ci ne respecte pas correctement les rythmes d'administrations, peut être à l'origine d'une sensibilité accrue à la douleur et peut éventuellement aggraver la douleur préexistante. L'intérêt clinique et pratique d'une analgésie multimodale combinant des stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses chez nos animaux de compagnie (rééducation fonctionnelle, kinésithérapie, réduction du stress...) prend alors toute sa pertinence.

Est-il possible que ce patient souffre, si c'est le cas, quel est le meilleur moyen pour prévenir et gérer au mieux cette douleur ? C'est la question essentielle que tous les vétérinaires devraient se poser et ce de manière routinière. En utilisant cette approche, le vétérinaire adhère à la philosophie qui est d'assurer les meilleurs soins possibles à son patient : c'est de pratiquer une bonne médecine (73).

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que
Melle CASTEL Aude, Marie-Hélène
a été admis(e) sur concours en : 2005
a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 9 juillet 2009
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, Patrick VERWAERDE, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
autorise la soutenance de la thèse de :
Melle CASTEL Aude, Marie-Hélène

intitulée :

« L'HYPERALGESIE INDUITE PAR LES MORPHINIQUES : Une synthèse des connaissances actuelles ».

**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Docteur Patrick VERWAERDE**



Patrick VERWAERDE
D.M.V. M.Sc. PhD
Maître de Conférence
Anesthésie-Réanimation

Vu :
**Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON**



Vu :
**Le Président de la thèse :
Professeur Christian VIRENQUE**

SAMU 31
Professeur Ch. VIRENQUE
Hôpital PURPAN
TSA 40031
31059 TOULOUSE CEDEX 9

Vu le :
**Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Gilles FOURTANIER**



LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Structures cérébrales impliquées dans la perception de la douleur (12)

Figure 2 : Voies de la douleur : de l'agression périphérique à l'intégration cérébrale et modulation descendante (13).

Figure 3 : Courbe représentant la sensation douloureuse en fonction de l'intensité du stimulus. (72)

Figure 4 : Diagramme schématique de la structure moléculaire du récepteur/canal NMDA au glutamate (22).

Figure 5 : Voies de la douleur et substances modulatrices (4)

Figure 6 : Voies de signalisation intracellulaire des opioïdes (28).

Figure 7 : Hyperalgésie mécanique (48)

Figure 7bis : Hyperalgésie mécanique induite par un traitement au Fentanyl chez le rat, suite à une incision de la patte (50).

Figure 8 : Les souris traitées 6 jours avec la Morphine ou Morphine/Naloxone présentent de manière statistiquement significative de l'hyperalgésie thermique (A) et mécanique (B) après arrêt du traitement (51).

Figure 9 : Un modèle des changements neuro-adaptatifs induisant l'apparition puis la résolution de l'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) (39).

Figure 10 : Récapitulatif des mécanismes moléculaires principaux de l'HIO.

Figure 11 : Dualité des systèmes inhibiteurs et facilitateurs de la douleur (72).

LISTE DES ABBREVIATIONS :

AMPA : Ionotropique α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate

AMPC : Adénosine Monophosphate cyclique

BDNF : Brain Derived Nerve growth Factor

CCK : Cholecystokinine

COX 2 : Cyclooxygénase de type 2

CGRP : Calcitonin-Gen-Related-Peptide

DAG : Diacylglycérol

FDL : Funicule Dorsolatéral

GABA : Acide γ -Aminobutyrique

GMPc : Guanosine Monophosphate cyclique

HIM : Hyperalgésie induite par les Morphiniques

HIO : Hyperalgésie Induite par les Opioides

MGPA : Matière Grise Périaqueductale / **SGPA** : Substance Grise Périaqueductale

NK-1 : récepteur Neurokinine-1

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NNPS : Neurone Nociceptif Post Synaptique

NO : Oxyde Nitrique (Nitric-oxyde)

NOS : Nitric-Oxyde Synthase

NPFF : Neuropeptide FF

NRM : Noyau Raphe Magnus

NS : Neurone de projection nociceptif Spécifique

PKC : Protéine Kinase C

RVM : Medulla Rostro-Ventrale ou Rostroventral Medulla

SNC : Système Nerveux Central

TG : Transporteur au Glutamate

TRPV1 : Transient receptor potential vanilloid 1

WDR : Wide Dynamic Range ou neurone à large gamme dynamique

Références bibliographiques:

1. **Hamilton GR, Baskett TF.** History of Anesthesia. In the arms of Morpheus: the development of morphine for postoperative pain relief. Dans : *Canadian Journal of Anesthesia*. 2000;(47:4):pp 367-374.
2. **Hellebrekers LJ.** Pathophysiology of pain in animals and its consequence for analgesic therapy. Dans : *Animal pain: a practice-oriented approach to an effective pain control in animals*. Utrecht, The Netherlands: 2001.
3. **Chauvin M.** Physiologie et Pharmacologie de la Douleur. *Les Essentiels 2006*; 2006.
4. **Giniès P.** Atlas de la Douleur, de la douleur imagée à la prescription commentée. Houdé. LEN Médical; 1999.
5. **Woolf CJ, Mannion RJ.** Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet*. 1999 Jun 5;353 1959-1964.
6. **Budsberg SC.** Pain Management. Dans : *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Ettinger & Feldman*. Elsevier Saunders; 2005. p. 22-23.
7. **Hellyer PW, Robertson SA, Fails AD.** Pain and Its Management. Dans: *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia de William J. Tranquilli*. Blackwell Publishing; 2007. p. 31-55.
8. **Marchand S.** Neurophysiologie de la Douleur. Dans: *Pharmacologie de la Douleur, sous la direction de Pierre Beaulieu*. p. 3-37.
9. **Calvino B.** Intéraction système nerveux/système immunitaire [Internet]. Dans: *Douleur, Inflammation et Intéraction Système Nerveux/Système Immunitaire*. Institut UPSA de la Douleur; http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id136/0_douleur__inflammation_et_int_ractions.igwsh
10. **De La Hunta A, Glass E.** Upper Motor Neuron. Dans: *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. Saunders Elsevier; 2009. p. 192-219.
11. **De La Hunta A, Glass E.** Lower Motor Neuron: General Visceral Efferent System. Dans: *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. Saunders Elsevier; 2009. p. 168-190.
12. Institut des Neurosciences, de la santé mentale et des toxicomanies du Canada. Vers une cartographie cérébrale des états de conscience [Internet]. Available from: http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_12/i_12_cr/i_12_cr_con/i_12_cr_con.html
13. **Marchand S, Lavignolle, Charest, Chenard.** Le contrôle inhibiteur diffus dans Phénomène de la douleur. Cours de l'École du Dos [Internet]. Available from: <http://uriic.uqat.ca/cours/Module2/1.2.2.html>
14. **Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L.** Postoperative Hyperalgesia: Its Clinical Importance and Relevance. *Anesthesiology*. 2006 Mar ;104(3):601-607.
15. **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. *The Journal of Neurosciences*. 1994 Avr ;14(4):2301-2312.

16. **Koppert W.** Opioid-induced hyperalgesia – Pathophysiology and clinical relevance. . *Acute Pain.* 2007 ;(9):21-34.
17. **Warncke T, Stubhaug A, Jorum E.** Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man : a double blind cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain.* 1997 ;(72):99-106.
18. **Koppert W, Schmelz M.** The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology.* 2007 ;21(1):65-83.
19. **Bennett GJ.** Update on the Neurophysiologie of Pain Transmission and Modulation : Focus on the NMDA-Receptor. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2000 Jan ;19(1):2-6.
20. **De Kock M.** Ketamine for paediatric anaesthesia: useful, fool or...? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 2007 Jun ;26(6):p 524-528.
21. **Meller S, Dykstra C, Gebhart G.** Acute Thermal Hyperalgesia In the Rat is Produced by Activation of N-Methyl-D-Aspartate Receptors and Protein Kinase C and Production of Nitric Oxide. *Neuroscience.* 1996 ;71(2):327-335.
22. **Kohrs R, Durieux M.** Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesthesia Analgesia.* 1998 ;87:1186-93.
23. **King T, Gardell LR, Wang R, Vardanyan A, Ossipov MH, Malan Jr. TP, Vanderah TW, Hunt SP, Hruby VJ, Lai J, Porreca F.** Role of NK-1 neurotransmission in opioid-induced hyperalgesia. *Pain.* 2005 Aoû ;116(3):276-288.
24. **Johnston IN, Milligan ED, Wieseler-Frank J, Frank M, Zapata V, Campisi J, Langer S, Martin D, Green P, Fleshner M, Leinwand L, Maier SF, Watkins LR.** A Role for Proinflammatory Cytokines and Fractalkine in Analgesia, Tolérance, and Subsequent Pain Facilitation Induced by Chronic Intrathecal Morphine. *The Journal of Neuroscience.* 2004 ;
25. **Heinricher MM, Neubert MJ.** Neural basis for the hyperalgesic action of Cholecystokinin in the Rostral Ventromedial Medulla. *Journal of Neurophysiology.* 2004 ;
26. **Xie JY, Herman DS, Stiller C, Gardell LR, Ossipov MH, Lai J, Porreca F, Vanderah TW.** Cholecystokinin in the Rostral Ventromedial Medulla Mediates Opioid-Induced Hyperalgesia and Antinociceptive Tolerance. *Journal of Neuroscience.* 2005 Jan ;25(2):409-416.
27. **Ren K, Dubner R.** Pain facilitation and activity-dependent plasticity in pain modulatory circuitry: role of BDNF-TrkB signaling and NMDA receptors. *Molecular Neurobiology.* 2007 ;35:224-235.
28. **Chauvin M, Beaulieu P.** Pharmacologie des Opioides. Dans: *Pharmacologie de la Douleur, sous la direction de Pierre Beaulieu.*
29. **Vetulani J.** Drug Addiction. PART 1. Psychoactive Substances In the Past And Presence. *Polish Journal of Pharmacology.* 2001 ;(53):pp 201-214.
30. **Baudelaire C.** Un Mangeur d'Opium. Dans: *Les Paradis Artificiels.* 1860.
31. **World drug report.** Opium/Heroin Market [Internet]. United Nation Organisation; 2008. Available from: http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2008/WDR2008_Opium_heroin_market.pdf

32. **Lamont LA, Mathews KA.** Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories and Analgesic adjuvants. Dans: *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia de William J. Tranquilli.* 2009. p. 241-252.
33. **Bruneton J.** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 3 éd. Tec & Doc; 1999.
34. **DuPen A, Shen D, Ersek M.** Mechanisms of Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *Pain Management Nursing.* 2007 Sep ;8(3):113-121.
35. **Leung A, Wallace MS, Ridgeway B, Yaksh T.** Concentration-Effect Relationship of Intravenous Alfentanil and Ketamine on Peripheral Neurosensory Thresholds, Allodynia and Hyperalgesia of Neuropathic Pain. *Pain.* 2001 ;91:177-187.
36. **Li X, Angst MS, Clark J.** Opioid-induced Hyperalgesia and Incisional Pain. *Anesthesia Analgesia.* 2001 ;93:204-209.
37. **Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, Glaser SE, Vallejo R.** Opioid Complications and Side Effects. *Pain Physician: Opioid Special Issue.* 2008 ;11(105-120):
38. **Verwaerde P.** factors influencing Morphine induced nausea and vomiting in dogs and cats EVECCS Berlin 2009. 2009 ;
39. **Angst MS, Clark DJ.** Opioid-induced Hyperalgesia: A Qualitative Systematic Review. *Anesthesiology.* 2006 Mar ;104(3):570-587.
40. **Vardanyan A, Wang R, Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J, Porreca F, King T.** TRPV1 receptor in expression of Opioid induced hyperalgesia. *The Journal of Pain.* 2008 ;
41. **Mao J, Sung B, Ji R, Lim G.** Chronic Morphine Induces Downregulation of Spinal Glutamate Transporters: Implications in Morphine Tolerance and Abnormal Pain Sensitivity. *The Journal of Neuroscience.* 2002 Sep ;22(18):8312-8323.
42. **Mao J, Sung B, Ji R, Lim G.** Neuronal Apoptosis Associated with Morphine Tolérance: Evidence for an Opioid-Induced Neurotoxic Mechanism. *The Journal of Neuroscience.* 2002 Sep ;22(17):7650-7661.
43. **Dogrul A, Bilsky EJ, Ossipov MH, Lai J, Porreca F.** Spinal L-Type Calcium Channel Blockade Abolishes Opioid-Induced Sensory Hypersensitivity and Antinociceptive Tolerance. *Anesthesia Analgesia.* 2005 ;101:1730-1735.
44. **Gardell LR, Wang R, Burgess SE, Ossipov MH, Vanderah TW, Malan Jr. TP, Lai J, Porreca F.** Sustained Morphine Exposure Induces a Spinal Dynorphin-dependent Enhancement of Excitatory Transmitter Release from Primary Afferent Fibers. *The Journal of Neuroscience.* 2002 Aoû ;22(15):6747-6755.
45. **Li X, Clark J.** Hyperalgesia during opioid abstinence: Mediation by glutamate and substance P. *Anesthesia Analgesia.* 2002 ;95:979-984.
46. **Van Elstraete AC, Sitbon P, Trabold F, Mazoit J, Benhamou D.** A Single Dose of Intrathecal Morphine in Rats Induces Long-Lasting Hyperalgesia: The Protective Effect of Prior Administration of Ketamine. *Anesthesia Analgesia.* 2005 ;101:1750-1756.

47. **Van Elstraete AC, Sitbon P, Mazoit J, Conti M, Benhamou D.** Protective Effect of Prior Administration of Magnesium on Delayed Hyperalgesia Induced by Fentanyl in Rats. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2006 ;53(12):1180-1185.
48. **Angst MS, Koppert W, Clark DJ, Schmelz M.** Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanyl in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain*. 2003 ;10649-57.
49. **Heger S, Maier C, Otter K, Helwig U, Suttorp M.** Morphine induced allodynia in a child with brain tumour. *British Medical Journal*. 1999 Sep ;319(7210):627-629.
50. **Richebé P, Rivat C, Laulin J, Maurette P, Simonnet G.** Ketamine improves the management of exaggerated postoperative pain observed in perioperative fentanyl-treated rats. *Anesthesiology*. 2005 ;102(2):421-428.
51. **Li X, Angst MS, Clark DJ.** A murine model of opioid-induced hyperalgesia. *Molecular Brain Research*. 2001 ;8656-62.
52. **Chaplan S, Bach F, Pogrel J, Chung J, Yaksh T.** Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *Journal of Neuroscience Methods*. 1994 ;5355-63.
53. **Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J.** A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain*. 1988 ;32(1):77-88.
54. **Célèrier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, Simonnet G.** Long-Lasting Hyperalgesia Induced by Fentanyl in Rats : Preventive effet of Ketamine. *Anesthesiology*. 2000 Fév ;92(2):465-472.
55. **Laulin JP, Maurette P, Corcuff J, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G.** The Role of Ketamine in Preventing Fentanyl-Induced Hyperalgesia and Subsequent Acute Morphine Tolerance. *Anesthesia Analgesia*. 2002 ;941263-1269.
56. **Juni A, Klein G, Kest B.** Morphine hyperalgesia in Mice is unrelated to opioid activity, analgesia, or tolerance : evidence for multiple diverse hyperalgesic systems. *Brain Research*. 2005 Jan ;1070(1):35-44.
57. **Holtman JR, Wala EP.** Characterization of the antinociceptive and pronociceptive effects of Methadone in rats. *Anesthesiology*. 2007 ;106563-571.
58. **Davis AM, Inturrisi CE.** D-methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-Aspartate-Induced Hyperalgesia . *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1999 ;289(2):1048-1053.
59. **Simonin F, Schmitt M, Laulin JP, Laboueyras E, Jhamandas JH, MacTavish D, Matifas A, Mollereau C, Laurent P, Parmentier M, Kieffer BL, Bourguignon J, Simonnet G.** RF9, a potent and selective neuropeptide FF receptor antagonist, prevents opioid-induced tolerance associated with hyperalgesia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006 Jan ;103(2):466-471.
60. **Rivat C, Laboueyras E, Laulin J, Le Roy C, Richebe P, Simonnet G.** Non-Nociceptive Environmental Stress Induces Hyperalgesia, Not Analgesia, in Pain and Opioid-Experienced Rats. *Neuropsychopharmacology*. 2007 ;32 p 2217-2228.
61. **Liang D, Liao G, Wang J, Usuka J, Guo Y, Peltz G, Clark J.** A Genetic Analysis of Opioid-Induced Hyperalgesia in Mice. *Anesthesiology*. 2006 Mai ;104(5):1054-1062.

62. **Chen L, Huang LM.** Sustained potentiation of NMDA receptor-mediated glutamate responses through activation of protein kinase C by a μ -opioid. . *Neuron*. 1991 ;7(2):319-326.
63. **Chen L, Huang LM.** Protein kinase C reduces Mg²⁺ block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature*. 1992 Avr ;356:521-523.
64. **Elliott K, Kest B, Man A, Kao B, Inturrisi CE.** N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptors, Mu and Kappa Opioid Tolerance, and perspectives on new analgesic drug development. *Neuropsychopharmacology*. 1995 ;13(4):347-356.
65. **Inoue M, Kawashima T, Takeshima H, Calo G, Inoue A, Nakata Y, Ueda H.** In Vivo Pain-Inhibitory Role of Nociceptin/Orphanin FQ in Spinal Cord. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2003 ;305(2):495-501.
66. **Lufty K, Maidment NT.** Blockade of μ -opioid receptors reveals the hyperalgesic effect of orphanin FQ/ nociceptin in the rat hot plate test. *British Journal of Pharmacology*. 2000 ;131:1684-1688.
67. **Bréchar d S.** La Kétamine , un ancien médicament, de nouvelles indications en médecine vétérinaire des carnivores domestiques. *Thèse vétérinaire*, Toulouse. 2009 ;p57.
68. **Pinto M, Castro AR, Tshudy F, Wilson SP, Lima D, Tavares I.** Opioids modulate pain facilitation from the dorsal reticular nucleus. *Molecular and Cellular Neurosciences*. 2008 ;39:508-518.
69. **Calvino B.** L'hypersensibilité à la chaleur au cours de l'inflammation: le rôle du récepteur TRPV1. *Médecine Sciences*. 2003 Juin ;19(6-7):649-651.
70. **Walker K, Fox AJ, Urban LA.** Animal models for pain research. *Molecular Medicine Today*. 1999 Jul ;5
71. **Smith HS.** Combination Opioid Analgesics.
72. **Simonnet G.** Approche Nutritionnelle de la Douleur: Régime alimentaire appauvri en polyamines. 2008 ;
73. **Hellyer PW.** Pain Identification. Dans: *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Ettinger & Feldman. Elsevier Saunders*; 2005. p. 16-21.