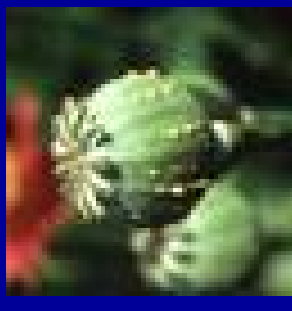


RUE HAUTE • 1000 BRUXELLES • TÉL: 02/535.31.11

# **DREPANOCYTOSE ET DOULEUR**

**Maurice SOSNOWSKI MD, PhD**



# Cas clinique

Jeune fille de 16 ans/35 Kg connue du service présentant des douleurs dans les cotes, bas du dos, genoux.

## Antécédents médicaux :

➤ hypertension et insuffisance rénale.

## Traitements médicamenteux :

➤ Folate, Ibuprofène + codéine, vitamine B12

# **Il s'agit d'une crise vaso-occlusive drépanocytaire car**

- 1. D+ toujours dans les côtes**
- 2. D+ toujours dans les lombes**
- 3. D+ toujours aux mêmes endroits**
- 4. En fait, il s'agit d'une grippe**
- 5. Non, il s'agit d'une pyélonéphrite**

# Douleur

- Typique
- 5 % patients responsables d'1/3 des hospitalisations
- Extrémités – thorax – abdomen – lombes

# Codeine

- Analgésie dépend du métabolisme hépatique de la codéine en morphine
- Convertie par cytochrome P450 2D6
- 70 variants génétiques de l'isoenzyme 2D6
  - extensive metabolizers (EM)
  - intermediate metabolizers (IM)
  - poor metabolizers (PM)

## Cas clinique (suite)

Initialement, ses douleurs sont soulagées par une PCA d'hydromorphone à 0,003 mg/kg/h avec un bolus de 0,003 mg/kg toutes les 10 minutes.

Malgré l'hydratation et transfusion de 2 unités de globules rouges, ses douleurs s'aggravent.

**Pourquoi la transfusion  
n'améliore t-elle pas sa condition ?**

**2 sachets sont insuffisants**

**Pourquoi la transfusion  
n'améliore t-elle pas sa condition ?**

**2 sachets sont insuffisants**

**Viscosité augmentant avec HCT  
déplace vers la forme S-S**

# Gestion de la Crise Aigue

- Transfusion
- Opiacés: Bolus IV → PCA
- Nsaids : Synergie avec les opiacés  
= **Balanced Analgesia**

# Balanced analgesia

- Combine two or more analgesic drugs and/or techniques to provide additive or synergistic analgesic effects.
- Anticipation when possible (pharmacokinetics)
- Aims :
  - ◆ To improve analgesia
  - ◆ To reduce the requirement of one analgesic component and its side effects

# Balanced analgesia

- Nonsteroidal antiinflammatory drugs
  - Reduction in opioid consumption (30-50%)
  - Reduction in opioid-related side effects (PONV)
  - Improvement of pain scores
  - Anti-hyperalgesic effect (mobilisation)

—→ *play a major role in the treatment of acute pain*

AINS	analgésie	anti-inflammatoire	antipyrétique
kétorolac	0.7	2	0.9
indométhacine	3	4	2.1
diclofenac	8	7	0.4
naproxène	13	56	0.5
ibuprofen	45	10	7
piroxicam	100	3	1.7
tenoxicam	100	5	1.7
aspirine	228	162	18

ED50 = mg/kg

# Opioids

- **Effective**
- **Quick onset**
- **IV titration**
- **Side effects**

# Conversion morphiniques

INDICATIVES

Morphine mg	60	120	240	360
Méthadone mg	6	12	24	36
Hydromorphone mg	8	16	32	48
Fentanyl µg/h	<25	50	75	100
Buprénorphine µg/h	<35	70	140	(280)

# Opioids : side effects

- *Respiratory depression*
- *GI-tract side effects*
- *Pruritus*
- *Urinary retention*
- **Sedation**
- **Static vs dynamic analgesia**
- **Unpleasantness vs pain intensity ?**
- **Immune depression**
- **« acute tolerance »**

# Opioid Limitations

- **DEPENDANCE**
- **ADDICTION**
- **TOLERANCE**
- **OPIOID INDUCED HYPERALGESIA**

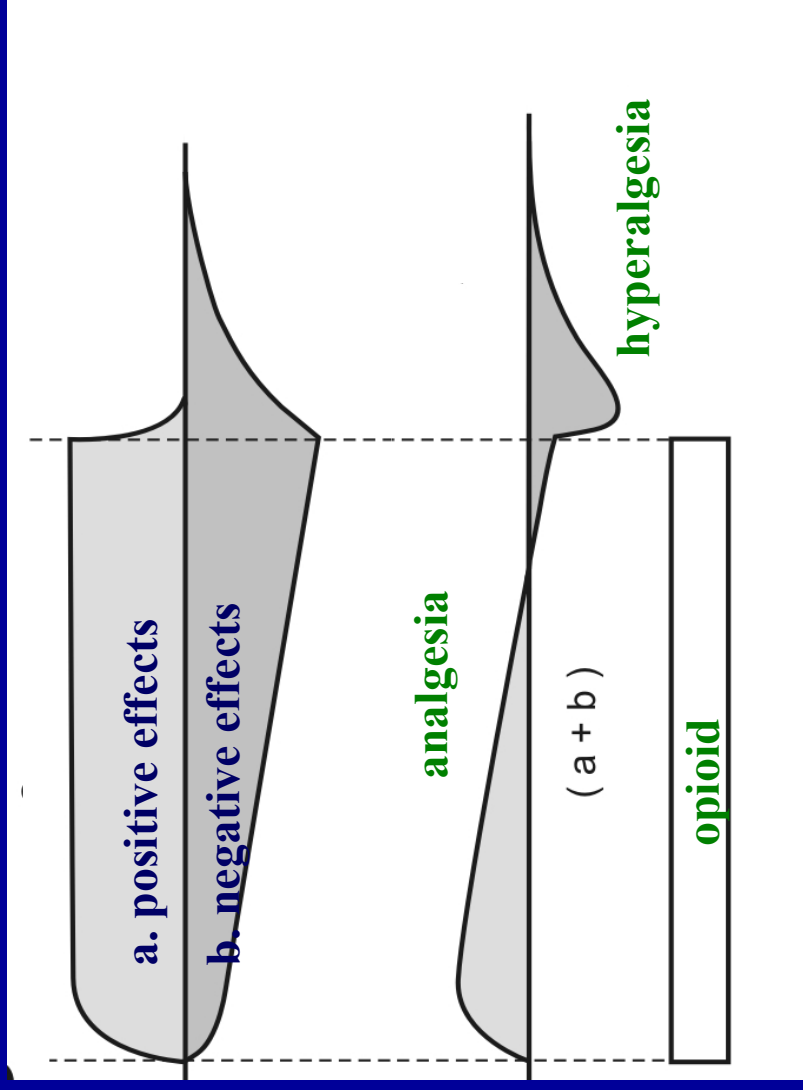
# Cas clinique (suite)

Escalade dans le dosage d'Oxycodone

A J8 : 45 mg d'Oxycodone (1,25 mg/kg/j).

Elle est incapable de dormir. La nuit suivante, elle présente une crise convulsive et des mouvements myocloniques. Son Hb est à 6,8 et sa Cr à 1,9. La douleur continue à s'amplifier, les myoclonies semblent augmenter avec les doses d'Oxycodone. La patiente est en mydriase.

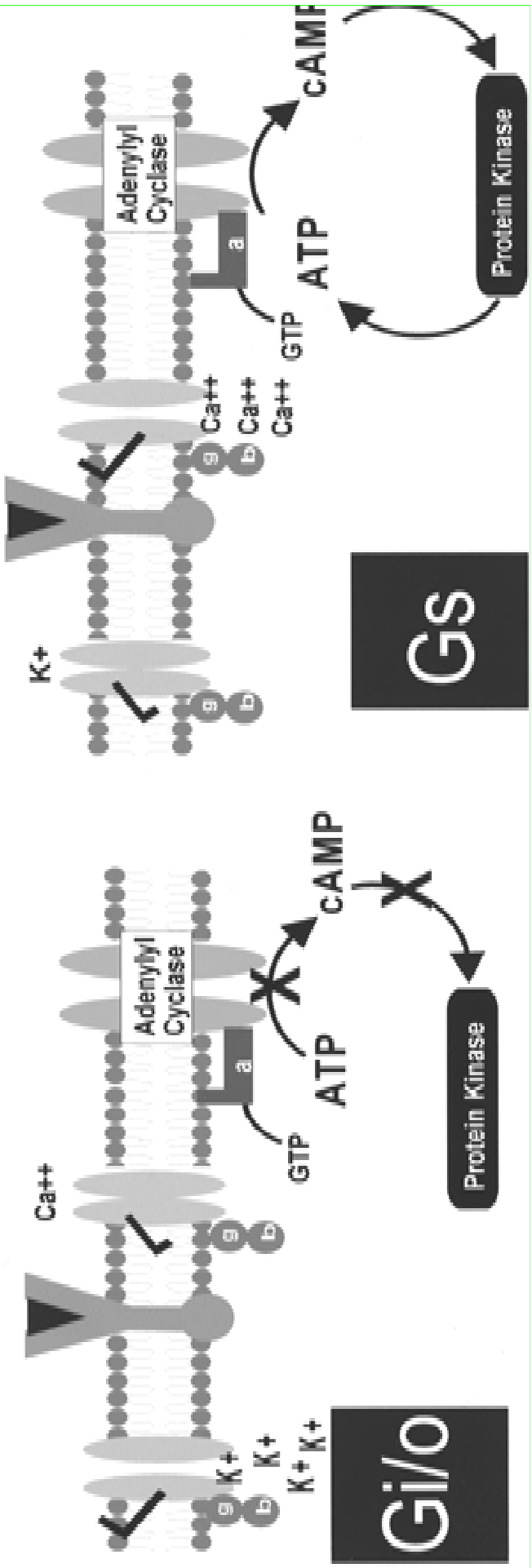
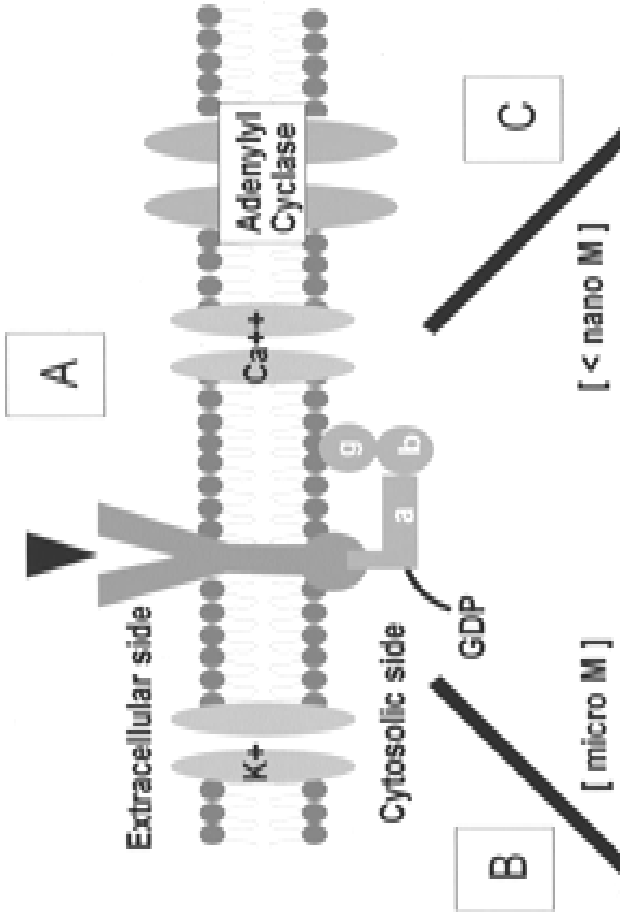
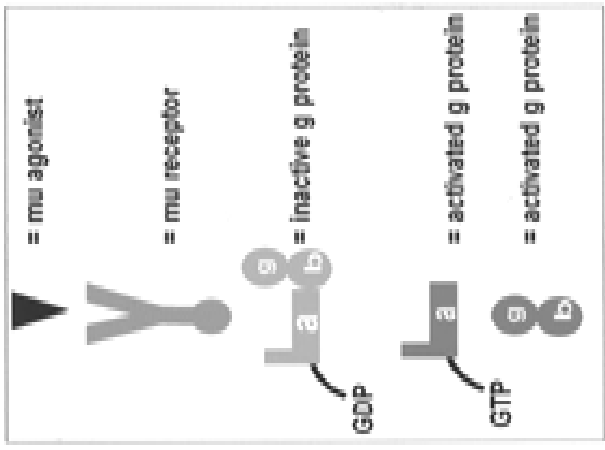
# Opioid Analgesia



Opioids induce simultaneous positive (analgesia) and negative (HA) effects

Analgesia is observed immediately, followed by delayed HA, that increases with repeated dosing of Opioids with repeated dosing

(Modified from Solomon, 1971 *The Opponent Process Theory*)



# Opioid-Induced Hyperalgesia

Tissue injury, and opioid-administration, induce similar changes in structure and function of the central and peripheral nervous system : **Neuronal Plasticity**

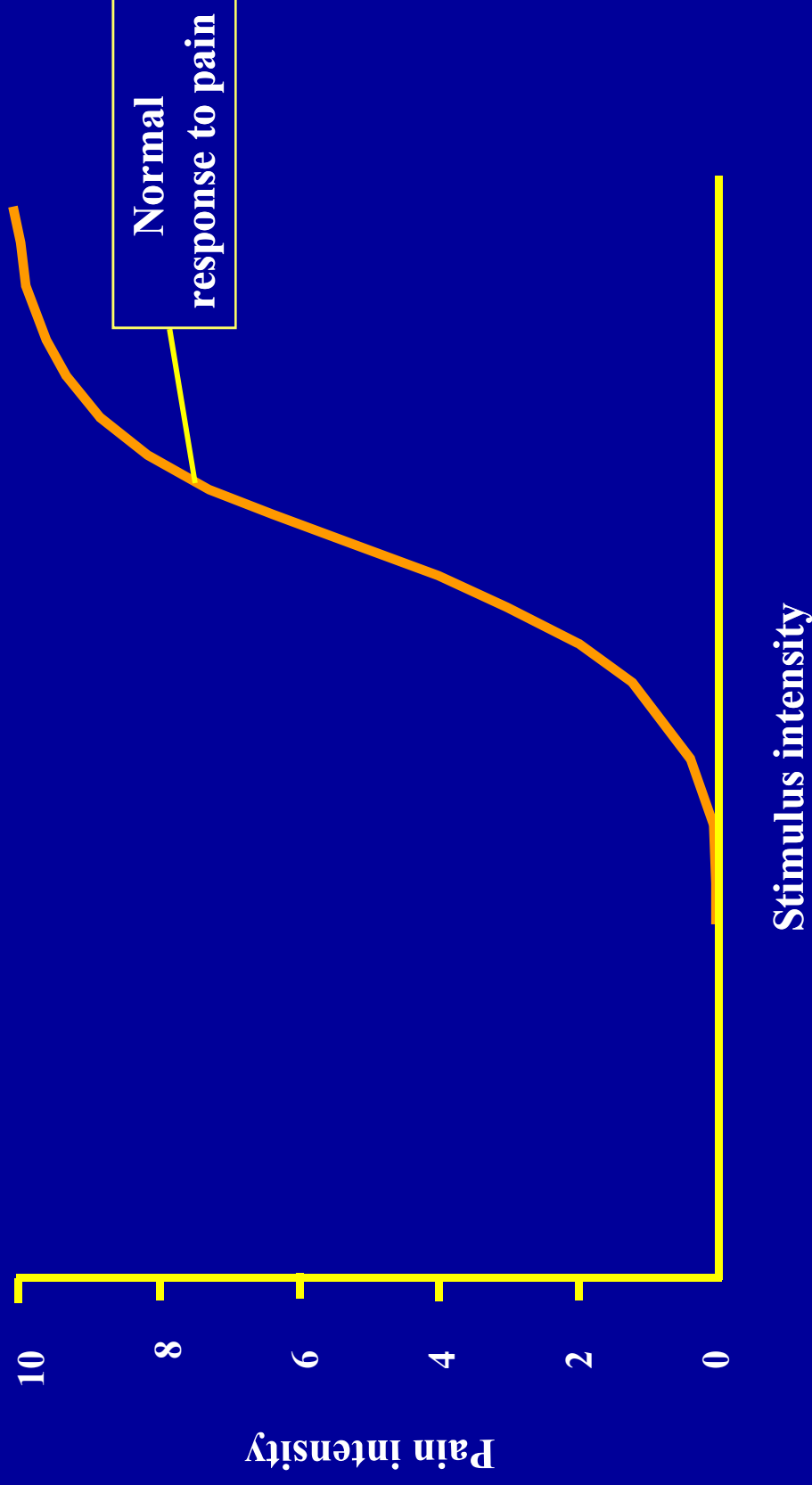


Consequences : **central & peripheral pain sensitisation**



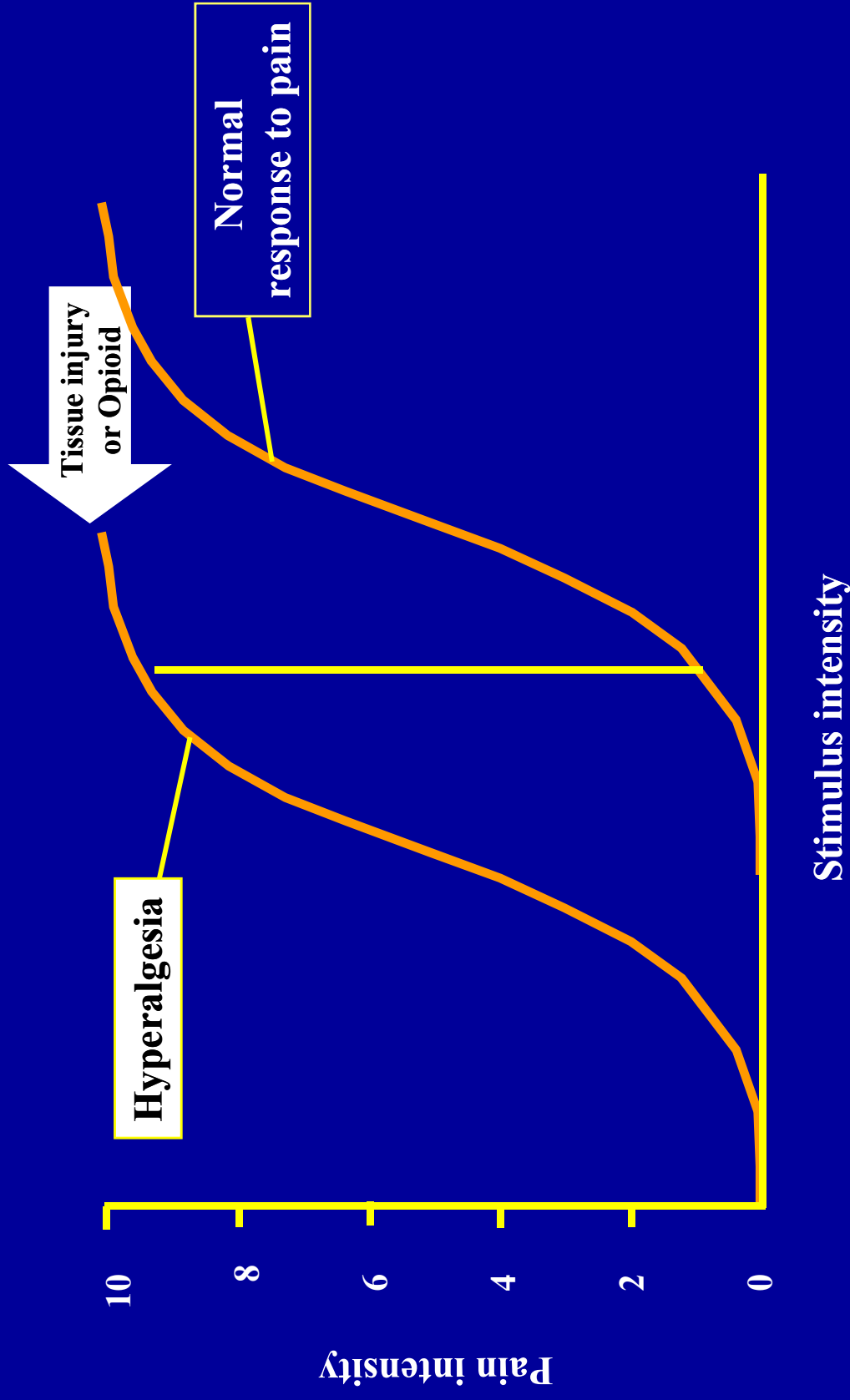
Abnormal pain : **hyperalgesia, allodynia**

# Pain Sensitization : Consequences



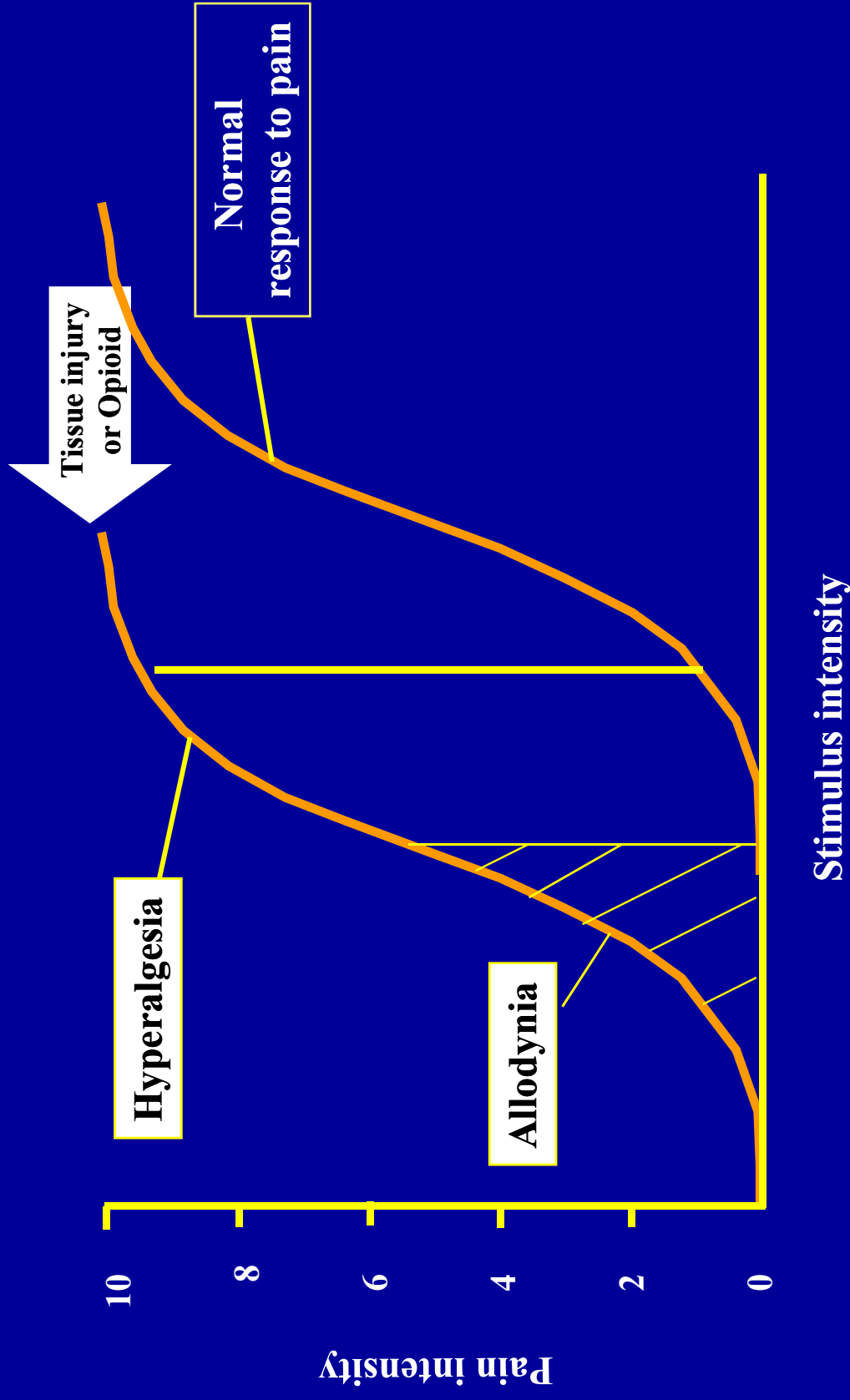
*(Modified from Gottschalk & Smith, 2001)*

# Pain Sensitization : Consequences

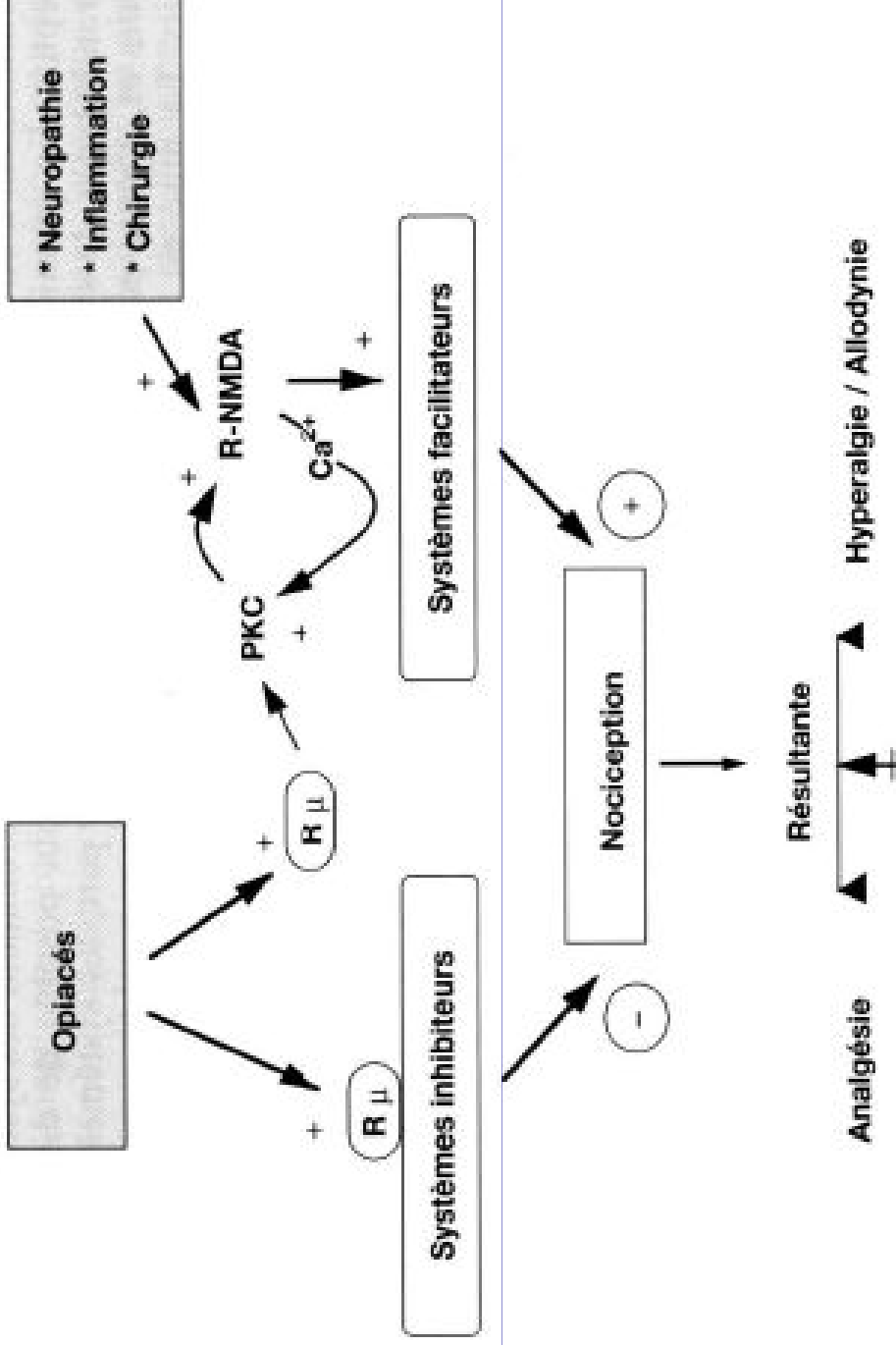


*(Modified from Gottschalk & Smith, 2001)*

# Pain Sensitization : Consequences



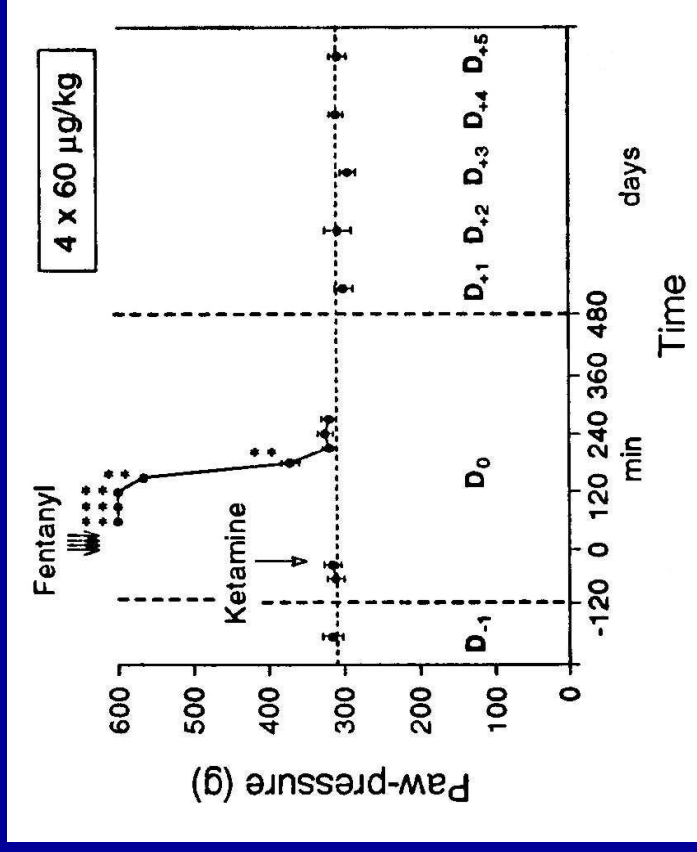
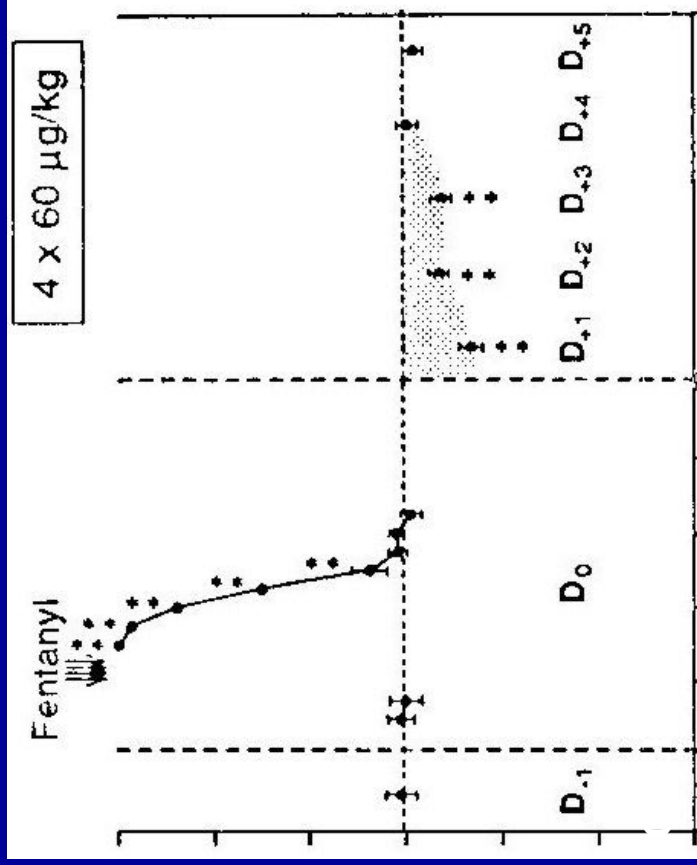
*(Modified from Gottschalk & Smith, 2001)*



**Effet de  
courte durée**

**Effet de  
longue durée**

# Hyperalgesia



MU<sub>R</sub>

PKC

NMDA<sub>R</sub>

Lift Mg<sup>++</sup>  
Block Ph

Ca<sup>++</sup>

# **Hyperalgesia and Tolerance**

**Neurological excitability**

**Gastrointestinal dysfunction**

**Autonomic signs**

**Endocrine abnormalities**

**Poor sleep organisation**

# Hyperalgesia and Tolerance

Neurological excitability

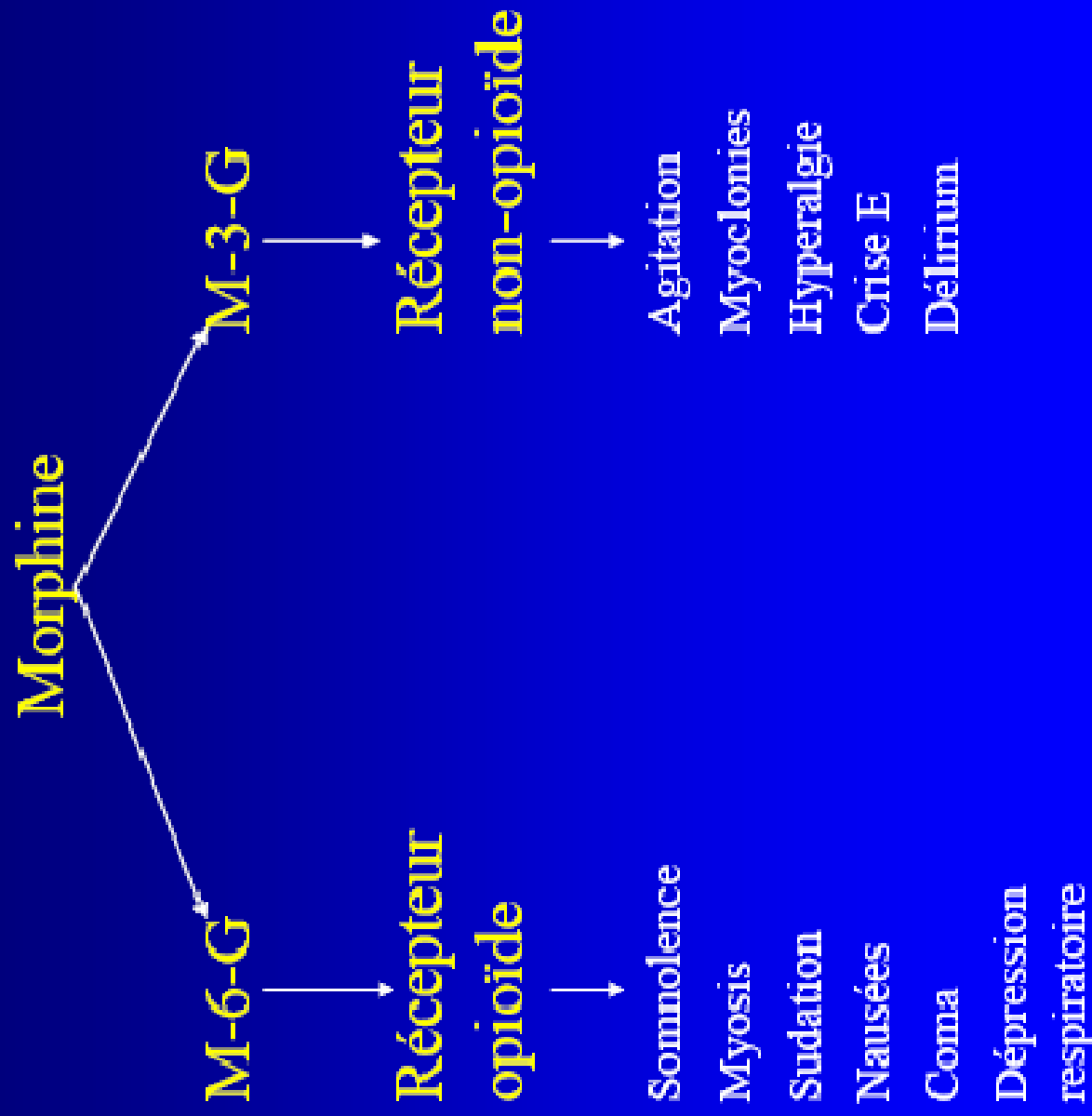
Gastrointestinal dysfunction

Autonomic signs

Endocrine abnormalities

Poor sleep organisation

**BUT** Myoclonus and Mydriasis



# Anti-hyperalgesic drugs

- *Combine analgesic(s) and antihyperalgesic(s) :*
  - Ketamine
  - Magnesium
  - Nonsteroidal antiinflammatory drug
  - Intravenous lidocaine
  - Clonidine
  - Nefopam
  - Gabapentin ...
  - Combination of several anti-hyperalgesics

# OIHA: Prevention / Reversal

**Ketamine :** Elia, Pain 2005; Bell, Cochrane Syst Rev, 2006  
5 microg x kg-1 x min-1 with remifentanyl

- $\approx$  30 % morphine sparing
- $\downarrow$  nausea and emesis
- CV, hallucinations, catalepsy, other

**Clonidine :** alpha 2 agonist (Kopert, Anesthesiology 2003)

- 2 microg/kg post - remifentanyl

**Opioid rotation :** methadone ( $\mu$  et NMDA) fentanyl ( $\mu$ )  
hydromorphone and morphine



Arachidonic acid



Prostaglandins  
Thromboxane

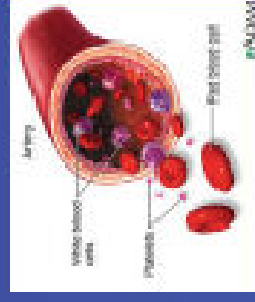
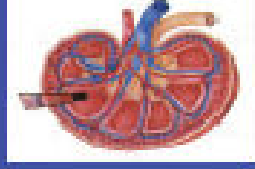
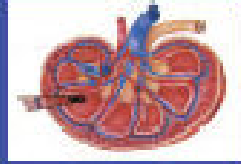
Prostaglandins

Prostaglandin I<sub>2</sub>  
or prostacyclin

- Gastro-intestinal protection
- Platelet aggregation
- Kidney homeostasis

- Inflammation
- Cancer

- Prevention of platelet aggregation
- Kidney homeostasis



# Ketamine

- Non-competitive antagonist of NMDA-receptor
- (inter)action with several systems
  - opioidergic
  - cholinergic
  - monoaminergic
- Analgesia at sub-anesthetic doses
- S(+) ketamine : 4x more potent R(-), 2x Ketalar®

*Schmid et al., Pain 1999*

*Elia et Tramèr, Pain 2005*

*Himmelseher et Durieux, Anesthesiology 2005*