

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**Effet de la morphine injectée en épidural associée ou non  
à la naloxone sur la respiration et la douleur chez des  
patients souffrant de lombosciatalgie chronique**

par

Lamia Ben Othmen

Département des Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de maîtrise  
en Sciences Biomédicales  
option Recherche Clinique Biomédicale

Mai 2006

© Lamia Ben Othmen, 2006



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Effet de la morphine injectée en épidural associée ou non à la naloxone sur la respiration et  
la douleur chez des patients souffrant de lombosciatalgie chronique

présentée par :  
Lamia Ben Othmen

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

D<sup>r</sup> Thomas Hemmerling, président-rapporteur

D<sup>r</sup> Gilbert Blaise, directeur de recherche

D<sup>r</sup> Gilles Lavigne , membre du jury

# 1-Résumés

## 1.1 Résumé en français

La lombosciatalgie est l'un des plus fréquents problèmes de santé dans les pays industrialisés.

C'est la cause majeure d'incapacité chez les personnes de moins de 65 ans et elle augmente avec l'âge. Au Canada, on estime généralement que 93% des coûts associés à la lombosciatalgie sont reliés à l'absentéisme, la baisse de la productivité. Plusieurs stratégies thérapeutiques sont utilisées régulièrement pour traiter les lombosciatalgies. L'approche locorégionale est généralement utilisée quand les autres modalités thérapeutiques ont échoué.

Les corticostéroïdes épiduraux ont des effets indésirables et leur utilisation doit être restreinte à quelques injections. La morphine est habituellement administrée en épidurale ou en intrathécal pour traiter la douleur post-opératoire. Certaines études chez l'animal et chez l'homme ont noté que la naloxone administrée à très faible dose potentialise l'effet analgésique de la morphine épidurale et peut même exercer un effet analgésique. La dépression respiratoire est l'effet indésirable le plus sévère et a été surtout rapportée chez les patients traités par morphine épidurale pour douleurs aiguës post opératoire. Cependant l'effet respiratoire de la morphine épidurale chez des patients souffrant de douleurs chroniques traitées habituellement par des dérivés morphiniques n'a pas été étudié auparavant. Nous avons évalué, en utilisant un moniteur portable de saturation en oxygène basé sur l'oxymétrie de pouls et en mesurant l'index d'évènements respiratoires ainsi que la saturation moyenne en oxygène pendant le sommeil à la maison, l'interaction entre la morphine et son antagoniste, la naloxone administrée en adjuvant, et la respiration ainsi que la durée d'action d'une dose unique de morphine injectée en épidurale et l'impact de la morphine seule ou en association avec la naloxone sur l'intensité de la douleur et les effets indésirables. Deux solutions étaient utilisées :

-1mg de morphine +10 mg de bupivacaine

-1mg de morphine +10 mg de bupivacaine et 0.08 mg de naloxone

Nous avons montré, que la morphine administrée en épidurale associée ou non à la naloxone n'a pas d'effet sur les paramètres respiratoires. La durée d'action de la morphine dure plus que 24 heures. La dose de naloxone utilisé n'a pas augmenté l'effet analgésique de la morphine.

D'autres recherches devraient être faites pour obtenir la dose optimale de naloxone qui devrait être utilisée pour produire cet effet.

**Mots clés : morphine péridurale, naloxone, lombosciatalgie chronique, dépression respiratoire, effets indésirables.**

## 1.2 Résumé en anglais

Low back pain is a major problem in the industrialised countries. It is the major cause of invalidity for patients less than 65 years of age and increases with age. In Canada, 93% of costs are related to disability, lost work time and productivity. Several therapeutic strategies are applied regularly to treat low back pain. Locoregional approaches are often requested when less intensive intervention modalities or surgical treatments have failed. Epidural corticosteroids have secondary effects, and their administration has to be restricted to a few injections. Spinal opioids (epidural, intrathecal) has been shown to provide effective analgesia against postoperative.

Recent studies in animal model and human on pain, have shown that ultra low dose of opioids antagonists (naloxone or naltrexone), added to morphine, can potentiate the analgesic effect by the specific inhibition of the stimulatory action of morphine. Respiratory depression is the most severe adverse effect of opioids. It has been reported after surgery postoperative acute pain treated with epidural morphine. However the respiratory effect of morphine in patients suffering from chronic low back pain treated with opioids has never been studied before. We evaluate, using a portable monitor of oxygen saturation based on pulse oximetry and measuring the respiratory disturbance index and mean and minimal oxygen saturation during sleep at home, the interaction between morphine and its antagonist, (naloxone in association to morphine), and respiration. Moreover we evaluate period of action of a unique dose of epidural morphine and the impact of morphine alone and associated with naloxone on pain intensity. Two solutions were used:

-1mg of morphine +10 mg of bupivacaine

-1mg of morphine +10 mg of bupivacaine and 0.08 mg of naloxone

We showed that epidural morphine associated or not with naloxone dose not has any effect on respiratory parameters. The effect of morphine on pain is statistically significant and clinically significant and lasts 24 hours. The dose of naloxone used did not enhance the analgesic effect of morphine. Further research is planned to identify the optimal dose of naloxone.

**Keywords: spinal morphine, naloxone, chronic low back pain, respiratory depression, side effects.**

# **Table des matières**

<b>1-Introduction</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Hypothèses de recherche</b>	<b>5</b>
<b>1.2. Descriptions du projet de recherche</b>	<b>6</b>
<b>1.2.1 Méthodologie et population de l'étude</b>	<b>6</b>
<b>1.2.2. Critères d'inclusion</b>	<b>6</b>
<b>1.2.3. Critères d'exclusion</b>	<b>6</b>
<b>1.2.4. Protocole de traitement</b>	<b>7</b>
<b>1.2.5. La procédure : Injection épidurale</b>	<b>8</b>
<b>1.2.6. Salle d'observation</b>	<b>8</b>
<b>1.2.7. Les données Collectées</b>	<b>9</b>
<b>1.2.7.a Les principaux résultats</b>	<b>9</b>
<b>1.2.7.b. Les résultats secondaires</b>	<b>9</b>
<b>1.2.8. Analyse statistique des résultats</b>	<b>11</b>
<b>2. Revues bibliographiques</b>	<b>12</b>
<b>2.1. Incidence et prévalence des lombosciatalgies</b>	<b>12</b>
<b>2.2. Définition et facteurs de risques de la lombosciatalgie</b>	<b>12</b>
<b>2.3. Physiopathologie de la douleur</b>	<b>13</b>
<b>2.4. La prise en charge des lombosciatalgies chroniques</b>	<b>14</b>
<b>2.4.1 Le rôle des antagonistes des opioïdes</b>	<b>16</b>
<b>2.5 Mécanisme d'action des opioïdes sur la respiration</b>	<b>17</b>



<b>2.6. Mécanisme d'action des opioïdes sur la douleur</b>	<b>18</b>
<b>2.7. La tolérance aux opioïdes: la théorie commune</b>	<b>20</b>
<b><i>2.7.1 Désensibilisation homologue et régulation négative (down-regulation)</i></b>	<b>20</b>
<b><i>2.7.2 La sur activation de l'adenylate cyclase</i></b>	<b>21</b>
<b>2.8. Tolérance aux opioïdes: nouvelle théorie</b>	<b>21</b>
<b>2.9 Autres théories expliquant le mécanisme de la tolérance</b>	<b>23</b>
<b><i>2.9.1 Activation des protéines kinases</i></b>	<b>23</b>
<b><i>2.9.2 Les Récepteurs N-méthyle-D-aspartate (NMDA</i></b>	<b>23</b>
<b><i>2.9.3. La dynorphin Spinale</i></b>	<b>23</b>
<b><i>2.9.4. Rôle de la Cholécystokinine comme agent pro nociceptif endogène (agent anti-opioïde)</i></b>	<b>24</b>
<b><i>2.9.5. Contrôle descendant de la transmission de la douleur à partir du tronc cérébral</i></b>	<b>24</b>
<b>2.10. Effet d'une ultra-faible-dose de naloxone sur l'interaction Gβγ-adenylate cyclase</b>	<b>25</b>
<b>2.11. Les effets secondaires des opioïdes injectés en épidural</b>	<b>25</b>
<b>Conclusion</b>	<b>28</b>
<b>3- Article: Effect of epidural morphine combined with low-dose of naloxone on respiratory function and pain in patients with chronic back pain</b>	<b>29</b>
<b>Résumé</b>	<b>30</b>

<b>Introduction</b>	<b>32</b>
<b>Matériel et méthode</b>	<b>35</b>
<b>Résultats</b>	<b>38</b>
<b>Discussion</b>	<b>40</b>
<b>Références</b>	<b>43</b>
<b>Tableaux et figures</b>	<b>47</b>
<b>Légende des figures</b>	<b>55</b>
<b>4- Discussion</b>	<b>56</b>
<b>5- Conclusion</b>	<b>62</b>
<b>6- Références</b>	<b>63</b>

## **Liste des tableaux**

**Effect of epidural morphine combined with low-dose of naloxone on respiratory function and pain in patients with chronic back pain.**

<b>Tableau 1 : Données Démographiques</b>	<b>47</b>
<b>Tableau 2 : Pourcentage des patients avec un IER &gt;5 et &gt;15</b>	<b>48</b>

## **Liste des figures**

**Effect of epidural morphine combined with low-dose of naloxone on respiratory function and pain in patients with chronic back pain.**

<b>Figure 1: Index d'événements respiratoires</b>	<b>49</b>
<b>Figure 2: Saturation en oxygène moyenne durant le sommeil</b>	<b>50</b>
<b>Figure 3: Saturation en oxygène minimale durant le sommeil</b>	<b>51</b>
<b>Figure 4 (A, B, C): Bland et Altman plots montrant la distribution des différences de l'index d'événements respiratoires dans le groupe Morphine (M) &amp; Morphine + Naloxone (M+N) aux jours 0, 1, et 2</b>	<b>52</b>
<b>Figure 5 (A, B, C): Bland et Altman plots montrant la distribution des différences de la saturation en oxygène moyenne dans le groupe Morphine (M)&amp; Morphine + Naloxone (M+N) aux jours 0, 1, et 2</b>	<b>53</b>
<b>Figure 6: Intensité de la douleur</b>	<b>54</b>
<b>Légende des figures</b>	<b>55</b>

## Liste des abréviations

**IER** : Index d'événement respiratoires

**SpO<sub>2</sub>** : Saturation en oxygène

**SD** : Ecartype ou Standard déviation

**95%CI** : intervalles de confiance à 95%

**ANOVA** : Analyse de variance

**AC** : Adenylyl cyclase

**AMPc** : adénosine 3', 5'-monophosphate cyclique

**VDCCs** : canaux calcique à voltage dépendant

**NMDA** : N-methyl-D-aspartate

*Je dédie ce mémoire à mes parents à qui je  
leurs doit ma réussite, à ma sœur pour son  
encouragement, à mon mari pour son  
soutien continuel et à toutes les personnes  
qui souffrent de douleur chronique.*

## **Remerciements**

Je ne peux pas commencer les remerciements sans évoquer mon directeur de recherche, le Docteur Gilbert Alfred Blaise dont les remarques, les conseils et le soutien m'ont permis d'améliorer la qualité de mon mémoire et dont l'amabilité et la bonne humeur ont rendu mes deux années très agréables.

Je remercie le D<sup>r</sup> Thomas Hemmerling et le D<sup>r</sup> Gilles Lavigne qui ont accepté de faire partie du jury.

Je tenais à remercier chaleureusement le D<sup>r</sup> François Bellemare et le D<sup>r</sup> Pierre Mayer qui sans eux ce projet n'aurais jamais vu le jour.

Je remercie toutes les personnes qui ont collaboré à ce travail notamment au sein de l'équipe de la Clinique du Sommeil et de la Clinique de la Douleur qui ont accompli un travail remarquable et dont la collaboration fut appréciée

Mes remerciements aussi à Mr Robert Boileau pour l'analyse statistique qu'il a réalisé.

## 1-Introduction

La lombosciatalgie est l'un des plus fréquents problèmes de santé dans les pays industrialisés. C'est la cause majeure d'incapacité chez les personnes de moins de 65 ans et elle augmente avec l'âge. Son incidence est de 51,7%chez les personnes de 65 ans et plus<sup>1</sup>.

L'incapacité engendrée par la lombosciatalgie entraîne des coûts considérables pour le système de santé comme pour la société. Au Canada, on estime généralement que 93% des coûts associés à la lombosciatalgie sont reliés à l'absentéisme qui dure plus de 6 semaines en moyenne.<sup>2</sup> On estime qu'aux États Unis seulement, les dépenses pour les lombosciatalgies s'élèvent à 14 billions de dollars par an.<sup>3</sup>

Plusieurs stratégies thérapeutiques sont utilisées régulièrement pour traiter les lombosciatalgies. Nous citons : ***le traitement médical*** (tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antidépresseurs, les opioïdes, les analgésiques non opioïdes, les corticostéroïdes, les médicaments adjuvants), ***la physiothérapie, la chirurgie, le programme de réhabilitation et l'approche psychosociale.***<sup>3, 4</sup>

L'approche locorégionale est généralement utilisée quand les autres modalités thérapeutiques ont échouées. En effet, l'injection épidurale locale d'anesthésiques et des stéroïdes (en particulier le triamcinolone, méthylprednisolone) est utilisée couramment, malgré que son efficacité à long terme n'ait pas été prouvée par des essais cliniques randomisés.<sup>5</sup> Les corticostéroïdes épiduraux ont des effets indésirables et leur utilisation doit être restreinte à quelques injections. Les récepteurs de la morphine ont été identifiés dans plusieurs régions du cerveau et dans la moelle épinière permettant ainsi aux drogues injectées dans l'espace épidurale ou intrathécal d'atteindre directement la moelle épinière ce qui peut produire une analgésie plus importante que celle produite par l'administration orale des opioïdes<sup>7</sup>. L'administration épidurale des opioïdes offre



plusieurs avantages par rapport aux autres modes d'administration orale ou systémique. Elle permet d'abord, d'éviter le premier passage hépatique, ce qui améliore l'efficacité du médicament. Ensuite, l'administration des opioïdes dans l'espace péri-dural entraîne l'activation des récepteurs des opioïdes localisés dans la corne dorsale de la moelle épinière, ce qui inhibe la transmission de la douleur aux sites supra spinaux. Finalement, la dose des opioïdes peut être réduite en comparaison à la dose administrée par voie orale ou systémique, ce qui diminue les effets indésirables. Cet avantage est particulièrement important chez les personnes âgées, qui sont très sensibles aux effets secondaires nuisibles de la thérapeutique courante utilisée.

La morphine est habituellement administrée en épidurale ou en intrathécal pour traiter la douleur postopératoire.<sup>7</sup> En général, elle est administrée en perfusion péri-durale continue en association aux anesthésiques locaux. Dans les syndromes de douleur chronique, incluant les lombosciatalgies chroniques, la morphine est généralement administrée en perfusion continue à l'aide de dispositifs implantés.<sup>8, 9</sup> Cependant, plusieurs problèmes ont été notés suite à l'utilisation de ces dispositifs tels que leur coût élevé, le recours à la chirurgie et un taux de complications estimés à 20% (infections, mal fonctionnement de la pompe ou du cathéter, douleur induite par le dispositif). L'injection chronique de morphine via un cathéter épidural ou intrathécal sous-arachnoïdien peut aussi induire la formation de fibrose, réduisant ainsi l'efficacité du traitement.<sup>10</sup>

### ***Les antagonistes de la morphine***

En général, les anesthésiologistes emploient les antagonistes des opioïdes tel que la naloxone ou la naltrexone pour renverser la dépression respiratoire et la sédation excessive suite à l'administration des opioïdes, comme c'est parfois le cas lorsque les opioïdes ont été administrés en péri-dural pour l'analgésie post opératoire.<sup>11, 12</sup> La naloxone a souvent été utilisée au cours du

sevrage des patients qui souffrent de dépendance aux opioïdes.<sup>13</sup> De plus, une faible dose des antagonistes des opioïdes permet de réduire les effets indésirables induits par la morphine épidurale (prurit, nausées et vomissements, dépression respiratoire et rétention urinaire) sans inverser l'analgésie.<sup>14</sup> La naloxone a fait l'objet de nombreuses études, tant dans des modèles animaux, que dans des essais cliniques chez l'homme, notamment pour évaluer son effet dans plusieurs conditions pathologiques, telles l'utilisation de drogues illicites, l'alcoolisme chronique, les lésions de la moelle épinière ainsi que la constipation secondaire à la morphine épidurale.<sup>15, 16</sup> Plusieurs études ont aussi été réalisées sur l'effet d'une très faible dose de naloxone associée aux opioïdes sur l'analgésie et les effets indésirables chez l'animal ainsi que chez l'homme, mais avec des résultats contradictoires.<sup>17, 18, 19</sup> Certaines études ont noté que la naloxone administrée à très faible dose potentialise l'effet analgésique de la morphine épidurale et peut même exercer un effet analgésique indépendant<sup>20</sup> (**voir chapitre 2.4.1**).

Cependant l'analgésie pure, sans effets indésirables, est un objectif illusoire. Par conséquent, la route péri-durale peut entraîner des effets secondaires propres ou en potentialiser d'autres. Les effets secondaires des opioïdes administrés dans l'espace péri-dural sont le prurit, les nausées et vomissements, la rétention urinaire et la dépression respiratoire. Cette dernière, est l'effet indésirable le plus sévère et a été surtout rapportée chez les patients traités par morphine épidurale pour douleurs aiguës post opératoire. Toutefois, l'effet respiratoire de la morphine épidurale chez des patients souffrant de douleurs chroniques, traités habituellement par des dérivés morphiniques, n'a pas été étudié auparavant. La définition même de la dépression respiratoire ne fait pas l'unanimité parmi les médecins pratiquant l'analgésie opioïde péri-durale, d'où l'intérêt de notre étude. En effet, la mesure de la saturométrie nocturne à la maison à l'aide d'un appareil portable permet de monitoriser en continu la fonction respiratoire qui pendant le

sommeil est sous le contrôle des centres respiratoires bulbaires, et donc dépendante de la composition des gaz du sang, et de mettre en évidence l'interaction entre la morphine et son antagoniste, la naloxone administrée en adjuvant, De plus, cette étude nous permettra de vérifier également la durée d'action d'une dose unique de morphine injectée en épidurale ainsi que l'impact de la morphine seule ou en association avec la naloxone sur l'intensité de la douleur et les effets secondaires.

## 1.1. Hypothèses de recherche

Dans cette étude nous proposons 3 hypothèses :

1) La morphine administrée dans l'espace épidural chez des patients souffrant de lombosciatalgie chronique traités par des opioïdes, oraux ou transdermiques n'a pas d'effet déresseur sur la fonction respiratoire.

2) L'effet analgésique d'une injection unique de morphine dure plus de 24 heures.

3) La co-administration d'une faible dose d'un antagoniste des opioïdes, la naloxone, administrée en combinaison à la morphine épidurale n'a pas d'effet respiratoire et potentialise l'effet analgésique de cette dernière.

## **1.2. Descriptions du projet de recherche**

### **1.2.1 Méthodologie et population de l'étude**

Cet essai clinique randomisé a été réalisé avec l'approbation du comité d'éthique du Centre Hospitalier de l'Universitaire de Montréal (CHUM)

Il a été réalisé en collaboration avec l'équipe du laboratoire du sommeil du D<sup>r</sup> Pierre Mayer à l'Hôtel-Dieu du CHUM.

30 patients âgés de 18 à 85 ans, référés à la Clinique de la Douleur du CHUM par leur médecin traitant avec un diagnostic de lombosciatalgie chronique évoluant depuis plus de 3 mois, sous opioïdes oraux ou transdermiques, ont été invités pour participer à cette étude entre août 2004 et octobre 2005

### **1.2.2. Critères d'inclusion**

Patients souffrant d'une lombosciatalgie chronique (lumbago, syndrome post-laminectomie, hernie discale, sténose lombaire spinale, dégénérescence du disque lombaire ou lombo-sacré)

Age >18 ans

### **1.2.3. Critères d'exclusion**

1. Age <18 ans
2. Grossesse
3. Difficulté technique avec la procédure épidurale
4. Allergie : à la morphine, anesthésie locale, naloxone
5. Traitement aux anticoagulants ne pouvant être interrompu
6. Problèmes cardiovasculaire majeurs
7. Antécédent de maladie psychiatrique et d'utilisation de substances illicites
8. Problème cognitif significatif

9. Incapacité de comprendre le français ou l'anglais
10. Sans téléphone à domicile ou changement d'adresse prévue au cours du suivi de l'étude
11. Maladie pulmonaire sévère (volume après une expiration forcée de 1 seconde  $FEV1 \leq 50\%$ ).
12. Injection épidurale d'opioïdes <2 mois
13. Douleur chronique autres que lombosciatalgie chronique

#### **1.2.4. Protocole de traitement**

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, avec une conception en « cross-over » incluant 30 patients qui ont été recrutés à la clinique de la douleur du CHUM. Après explication du projet, vérification des critères d'éligibilités et signature du formulaire de consentement, les patients ont été randomisés et assignés à un des deux groupes. Les patients du groupe 1 ont reçu comme premier traitement une injection épidurale de 1mg de morphine +10mg de bupivacaine alors que ceux du groupe 2 ont reçu comme premier traitement, le traitement alternatif, soit 1mg de morphine +10 mg de bupivacaine et 0.08 mg de naloxone. Quinze jours plus tard Les patients du groupe 1 ont reçu le traitement alternatif et ceux du groupe 2 ont reçu 1mg de morphine +10mg de bupivacaine

Le jour précédant l'administration de chacun des traitements, les patients devaient se présenter au laboratoire du sommeil de l'Hôtel-Dieu pour prendre possession de l'appareil portable devant servir à mesurer la fonction respiratoire pendant leur sommeil (soit le « Remmers Sleep Recorder de la compagnie (Sagatech electronic incorporated Calgary Canada) » qu'ils gardaient pendant 3 nuits (une nuit avant la procédure et deux nuits après). Une technicienne de la clinique du sommeil leur a alors expliqué le mode de fonctionnement du moniteur qu'ils devaient utiliser les 3 nuits suivantes, soit la nuit précédant l'administration de chacun des traitements ainsi que les deux nuits subséquentes. Étant donné que l'appareil Remmers permet l'enregistrement et le

stockage des données de la saturation et du ronflement pendant un temps limité, les données stockées sur l'appareil ont dues être téléchargées pour fin d'analyse sur un ordinateur du laboratoire du sommeil le lendemain de la première nuit de même que le lendemain de la troisième.

Un carnet de suivi de 15 jours, a également été remis aux patients dans lequel ils devaient noter les effets secondaires indésirables, (prurit, nausées, vomissements et rétention urinaire) ainsi que leur perception de l'intensité de la douleur sur une échelle visuelle analogique. Ce carnet a été complété chaque jour en commençant par le jour précédent chaque traitement et pendant les 15 jours suivants.

#### **1.2.5. La procédure : Injection épidurale**

La technique épidurale était faite par un médecin spécialiste de la clinique de la douleur. Pour ce faire, une aiguille 17-gauge Tuohy est d'abord introduite dans l'espace compris entre 2 vertèbres lombaires jusqu'à ce qu'elle atteigne l'espace épidural. La technique de perte de résistance, avec une seringue remplie d'air, a été employée pour localiser l'espace épidural. Un cathéter épidural de 21-gauge est ensuite introduit de 3 à 5 cm dans l'espace épidural. L'injection des médicaments a été faite au travers du cathéter qui fut ensuite retiré.

#### **1.2.6. Salle d'observation**

Avant et après chaque procédure de traitement, les patients étaient surveillés dans la salle d'observation par une infirmière de la clinique de la douleur pendant au moins 30 minutes, période pendant laquelle étaient notés la douleur, les paramètres hémodynamiques ainsi que les effets indésirables.

### **1.2.7. Les données Collectées**

**1.2.7.a Les principaux résultats** de cette étude sont la mesure de l'index des événements respiratoires (IER), ainsi que la saturation moyenne ( $SpO_2m$ ) et minimale ( $SpO_2$  minimale) en oxygène au cours du sommeil pendant chacune des 6 périodes d'enregistrement, c'est-à-dire pour chacun des traitements, la nuit précédant le jour de l'injection (jour 0) et les 2 nuits subséquentes (jour 1 et 2) et l'intensité de la douleur évaluée le jour précédant (jour 0) et pendant les 15 jours suivants chaque injection.

**1.2.7.b. Les résultats secondaires** de cette étude sont les effets indésirables notés dans le carnet de suivi pendant les 3 jours suivants (jour 1, 2, et 3) chacun des traitements. Les effets indésirables qui ont été notés dans le carnet de suivi sont le prurit, les nausées et vomissements, la rétention urinaire.

*L'index d'évènements respiratoires* (IER) correspond au nombre d'évènements respiratoires par heure de sommeil pendant lesquels la saturation en oxygène diminue d'au moins 4% par rapport à la saturation d'oxygène basale. Cet index est calculé automatiquement par un algorithme d'analyse du signal de saturation qui est incorporé dans le logiciel d'analyse fourni avec l'appareil Remmers. Cet algorithme fonctionne de la manière suivante : le signal analogique de la  $SpO_2$  est d'abord converti en signal numérique par l'appareil Remmers et échantillonné à chaque seconde (soit 1Hz). Toutes ces valeurs sont stockées dans la mémoire de l'appareil et transférées pour fin d'analyse à un ordinateur muni du logiciel d'analyse. L'algorithme de détection évalue chacune de ces valeurs et leur attribue un marqueur lorsqu'il détecte une diminution de la  $SpO_2$  en dessous de la valeur basale (voir plus loin). Lorsqu'une augmentation de la  $SpO_2$  est détectée, l'algorithme détermine si cette augmentation de la  $SpO_2$  est précédée par au moins 3 marqueurs consécutifs associés à une baisse de la  $SpO_2$ . Si ce critère est rempli, et qu'un de ces marqueurs



est associé à une diminution de la  $SpO_2 \geq 4\%$ , l'algorithme considère alors cet épisode comme un événement respiratoire. La  $SpO_2$  basale est calculée par l'algorithme comme étant égale à chaque instant à la moyenne des valeurs comprises dans le 5% supérieur de toutes les valeurs enregistrées pendant les 5 minutes qui précèdent. L'algorithme calcule ensuite l'IER comme étant égal aux nombres d'évènements ainsi détectés par heure d'enregistrement de la  $SpO_2$ . Nous avons considéré qu'une respiration est normale quand l'IER est compris entre 0 et 5, un IER compris entre 5 et 15 comme étant une dépression respiratoire légère, entre 15 et 30 une dépression respiratoire modérée et un  $IER > 30$  comme étant une dépression respiratoire sévère.

L'algorithme calcule également la *valeur moyenne de la  $SpO_2$*  ( $SpO_{2m}$ ) pendant toute la période où un signal est détecté. Finalement l'algorithme détecte également la  *$SpO_2$  minimale* détectée pendant un des événements respiratoires.<sup>21</sup>

Étaient également enregistrés pendant le sommeil, la position corporelle et le ronflement à l'aide d'un capteur placé en regard de la fausse sternale.

*L'intensité de la douleur* telle que notée dans le carnet de suivi. Les patients étaient requis d'évaluer leur douleur sur une échelle (échelle visuelle analogue) graduée de 0 à 10 une fois par jour en fin d'après midi durant les 15 jours après chaque injection.

*Les effets indésirables* tels que notés dans le carnet de suivi. Ces effets indésirables sont le prurit, les nausées et vomissements, la rétention urinaire. Les patients étaient requis de les noter dans leur carnet de suivi pendant les premières 72 heures après chaque injection. Un suivi téléphonique a été effectué le premier et le deuxième jour après chaque traitement. Un carnet de suivi a été mis à jour pour la collecte des effets indésirables sévères. Aucun effet indésirable sévère n'a été enregistré.

### **1.2.8. Analyse statistique des résultats :**

Les variations de l'IER, de SpO<sub>2</sub>m et de la SpO<sub>2</sub> minimale, l'intensité de la douleur sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  1 écart type (SD), les intervalles de confiance à 95% (95%CI) ont été estimés. Une analyse de type « Two-way repeated measures analysis of variance » a été utilisée pour tester une différence significative entre les effets des 2 traitements sur les variables sus cités ainsi que pour estimer l'interaction entre le type de traitement et le temps (avant injection et après injection) pour évaluer les effets résiduels au début du deuxième traitement.

Une analyse de type « One way repeated measures analysis of variance » a été réalisée pour mettre en évidence les différences entre la moyenne des différences des IER et des SpO<sub>2</sub> moyennes entre les deux traitements durant les jours 0, 1 et 2.

Les effets indésirables causés par les 2 traitements ont été évalués par le test Chi<sup>2</sup> de Pearson.

L'effet résiduel des deux traitements sur les variables respiratoires, l'intensité de la douleur et les effets indésirables a été vérifié avec le « test-t de Student »

L'effet du sexe sur la distribution de la douleur et sur les paramètres respiratoires a été vérifié par le test-t de Student.

Le test de Spearman a été réalisé pour vérifier la présence d'une corrélation entre le IER et la dose de morphine prise oralement ou par voie transdermique chaque jour par les patients comme traitement opioïdes de base.

La signification statistique a été acceptée pour un alpha de 0.05. L'analyse statistique des données a été accomplie par Mr Robert Boileau avec le « statistical package for social sciences » (SPSS, version 9 SPSS. Inc., Chicago, IL)

## **2. Revues bibliographiques**

### **2.1. Incidence et prévalence des lombosciatalgies**

La lombosciatalgie est très fréquente dans les pays développés, spécialement chez les personnes adultes actives. En effet, entre 70 à 85% des personnes se plaindront de lombosciatalgie à un moment donné de leur vie. La prévalence annuelle varie de 15-45% avec une prévalence moyenne de 30% qui augmente avec l'âge.<sup>1, 3, 22</sup> La prévalence est plus élevée dans la tranche d'âge entre 45 et 65 ans.<sup>21</sup> En outre les symptômes associés à la lombosciatalgie sont rapportés plus fréquemment par les femmes (70.3‰) que par les hommes (57.4‰).<sup>22</sup> Selon une étude transversale réalisée entre 1985-88 et visant à estimer la fréquence des déficiences et détériorations musculo-squelettiques chroniques, l'incidence des lombosciatalgies chroniques a été chiffrée à 51,7% chez les personnes âgés de 65 ans et plus.<sup>1</sup> Entre 10 et 20% des patients qui souffrent de lombosciatalgie aiguë développeront une lombosciatalgie chronique. Or, c'est ce groupe de patients qui représente 85% des coûts en termes de compensation et perte de travail dues à la lombosciatalgie.

### **2.2. Définition et facteurs de risques de la lombosciatalgie**

La lombosciatalgie est caractérisée par plusieurs symptômes incluant la douleur, la tension musculaire, ou rigidité localisée entre la marge costale et le pli fessier inférieur avec ou sans neuropathies périphériques (douleur sciatique).<sup>23</sup> Elle est généralement catégorisée en douleur aiguë, subaiguë et chronique. La lombosciatalgie aiguë est habituellement définie par une période de plainte de six semaines ou moins, La lombosciatalgie subaiguë est définie par une période moyenne de six à douze semaines et la lombosciatalgie chronique par une période de plainte supérieure à douze semaines.<sup>23</sup> Elle peut être classée en lombosciatalgie spécifique tel que les maladies organiques qui incluent les fractures vertébrales, le cancer, les infections et le

syndrome de la queue de cheval (qui sont inférieur à 1% des lombosciatalgies) et les douleurs non spécifiques qui représentent 90 % des lombosciatalgies et qui n'ont pas de causes identifiables<sup>22</sup>

Les facteurs de risque des lombosciatalgies ne sont pas bien connus. En effet, les variables associées aux lombosciatalgies non spécifiques pourraient être classées en **facteurs individuels** tels l'âge, le sexe, l'état de santé général, poids élevé à la naissance chez les garçons; en **facteurs psychosociaux** tels le stress, les attitudes reliées à la douleur, l'humeur dépressive, le fonctionnement cognitif et **les facteurs occupationnels** tels le travail manuel, la vibration du corps entier, les tâches monotones, le contrôle au travail, l'insatisfaction au travail, le support social, les relations de travail, le travail de nuit.<sup>22</sup>

### **2.3. Physiopathologie de la douleur**

La douleur est considérée chronique si elle persiste au de-là de trois mois. La douleur chronique peut être continue ou épisodique ou combinée. Elle est souvent accompagnée de stress émotionnel, irritabilité accrue, dépression, isolement social, diminution de la libido, diminution de l'appétit. La douleur chronique peut s'installer sans aucun épisode apparent de douleur aiguë. Cependant, des dommages peuvent initier la douleur chronique qui peut être exacerbée et perpétuée par des facteurs affectifs et environnementaux. Si l'état causé par le stimulus douloureux et inflammatoire est relativement sévère et prolongé, des changements pourraient être occasionnés entraînant une libération accrue, des neurotransmetteurs des terminaisons nerveuses primaires afférentes et une neuroplasticité qui entraîne une réorganisation de la structure neurale existante. Nous distinguons deux types de neuroplasticité : la neuroformation qui correspond à la réorganisation de la structure connectique entre différents neurones et

création de nouvelles synapses et la neuromodulation qui correspond à la réorganisation d'une synapse, entraînant une modification de la transmission synaptique.

Les principaux neurotransmetteurs de la douleur incluent les neurotransmetteurs peptidique tels que la substance P, la somatostatine et les neurotrophines. Les récepteurs à la substance P, les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au glutamate jouent un rôle clé dans l'induction et l'entretien de la douleur.<sup>24</sup> D'ailleurs l'administration des antagonistes du glutamate, de glycine dans le complexe du récepteur NMDA prévient et/ou réduit l'hyperalgésie et l'allodynie chez l'animal et chez l'homme.<sup>25</sup> D'autre part la l'inhibition de la phosphokinase C par les opioïdes entraîne une diminution de la réponse aux récepteurs agonistes de NMDA dans les neurones de la corne postérieure de la moelle épinière.<sup>26</sup>

#### **2.4. La prise en charge des lombosciatalgies chroniques :**

Pour les patients qui souffrent de lombosciatalgies chroniques, l'éradication complète de la douleur est rarement réalisée et elle ne constitue pas l'objectif de la plupart des interventions. Les vrais buts du traitement, qui exige souvent un programme multidisciplinaire, sont la modération de la douleur, l'augmentation de la fonction et la diminution de l'utilisation des soins de santé.

En effet, la prise en charge des lombosciatalgies chroniques est basée sur 5 modalités thérapeutiques : **le traitement médical** (tels que les anti-inflammatoire non stéroïdiens les antidépresseurs, les opioïdes, les analgésiques non opioïdes, les corticostéroïdes, les médicaments adjuvants), **la physiothérapie, la chirurgie, les techniques invasives** (tels que les blocks nerveux sympathiques, injections aux points gâchettes, les injections épidurales des stéroïdes, les injections épidurale d'opioïdes, les injections facettaires, les infiltrations des racines nerveuses), **le programme de réhabilitation et l'approche psychosociale.**

Les interventions non pharmacologiques sont souvent utilisées comme thérapie adjuvante et ne peuvent se substituer aux interventions pharmacologiques.<sup>3</sup>

Les injections épidurales de corticostéroïdes (en particulier le triamcinolone ou le méthylprednisolone) ont été largement utilisées dans le traitement de la douleur chronique. Les stéroïdes peuvent être injectés dans l'espace épidural ainsi qu'au niveau des nerfs périphériques et des articulations. Le succès est variable et dépend du type de la maladie et l'endroit de l'injection. En effet, récemment une revue systématique de la littérature a rapportée qu'il n'y a pas d'évidences suffisantes pour montrer l'efficacité des injections épidurales de corticoïdes dans le traitement des lombosciatalgies chroniques.<sup>3, 27</sup> De plus les corticostéroïdes ont des effets indésirables et leur utilisation doit être restreinte à quelques injections. Malgré que leur efficacité à long terme n'ait pas été prouvée par des essais cliniques randomisés cette approche reste l'intervention la plus utilisée par les Anesthésiologistes au Canada (82%).<sup>4, 5</sup>

Dans les années 70 la découverte de récepteurs aux opioïdes hautement spécifiques dans le système nerveux central, en particulier leur existence dans la corne dorsale de la moelle épinière a augmenté la popularité des injections épidurales des opioïdes.<sup>28</sup> De ce fait, les opioïdes comme la morphine ont été couramment utilisés en injection épidurale ou intrathécale pour procurer une analgésie efficace contre la douleur postopératoire depuis l'introduction de la technique en 1979.<sup>29</sup> Actuellement, la morphine péridurale est utilisée dans le traitement de la douleur aiguë et chronique dont l'intensité varie entre modérée et sévère.<sup>30, 31</sup>

La morphine possède une faible liposolubilité et une action retardée après une injection épidurale qui coïncide avec un pic de concentration retardé dans le liquide céphalorachidien. Sa relative hydrophilie entraîne une migration plus importante au cerveau. Le site majeur d'action des

opioïdes administrés par voie péridurale est le récepteur  $\mu$  pré et post synaptique localisé dans la substantia gelatinosa de la corne postérieure de la moelle épinière.<sup>32</sup>

L'un des avantages de l'administration péridurale des opioïdes, est d'obtenir une analgésie profonde segmentaire avec des doses beaucoup plus faibles que si on les administrait par voie systémique, l'analgésie morphinique épidurale peut se prolonger, persister pour plusieurs jours suite à une seule injection.<sup>28</sup>

#### **2.4.1 Le rôle des antagonistes des opioïdes**

Plusieurs études chez l'animal ont montrées que les antagonistes des opioïdes à des doses micro molaires diminuent les effets comportementaux des opioïdes. En effet, l'analgésie induite par la morphine est augmentée par la co-administration d'une ultra faible dose de naltrexone (antagoniste non spécifique des récepteurs des opioïdes), la durée de l'analgésie est prolongée, le développement de la tolérance est bloqué et la tolérance préétablie est inversée.<sup>20</sup>

Chez l'homme plusieurs cliniciens ont rapporté une observation inattendue et paradoxale que l'administration d'une ultra faible dose ( $<30 \mu\text{g}/\text{Kg}$ ) d'un antagoniste des opioïdes (naloxone) entraîne une augmentation de l'effet analgésique de la morphine.<sup>33</sup> En effet l'action antinociceptive d'une ultra faible dose de naloxone a été décrite chez l'homme depuis 1965.<sup>33</sup>

Plusieurs expériences cliniques combinant les opioïdes aux antagonistes des opioïdes sont limitées à des cas cliniques isolés rapportés et quelques essais cliniques de très faible taille.<sup>34, 35,</sup>

<sup>36, 37, 38</sup> Dans un cas clinique, un patient souffrant d'une polyneuropathie diabétique réfractaire au traitement habituel a rapporté une profonde analgésie quand  $2 \mu\text{g}/\text{jour}$  de naloxone a été ajouté à la méthadone.<sup>36</sup> Le premier essai clinique randomisé a montré une diminution des effets indésirables et une diminution de la dose des opioïdes utilisée suite à la co-administration d'une perfusion continue de  $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  de naloxone à la morphine administrée au patient à la

demande (analgésie contrôlée par le patient).<sup>37</sup> Dans une autre étude Cepada et al. étaient incapables de reproduire les mêmes résultats en utilisant une dose plus élevée de naloxone (6µg/cc) combinée à la morphine (1 mg/cc) administrée au patient à la demande (analgésie contrôlée par le patient).<sup>34</sup> Une étude plus récente par Cepada et al. ont montré une diminution des effets indésirables mais pas de diminution de l'utilisation des opioïdes et pas d'augmentation de l'analgésie par l'adjonction d'antagoniste aux opioïdes.<sup>35</sup> Pakette et al. ont montré aussi qu'une ultra faible dose de naloxone potentialise l'analgésie induite par les canabinoïdes. Sachant qu'il y a une interaction entre le système canabinoïdes et celui des opioïdes, une ultra faible dose de naloxone potentialise aussi l'analgésie induite par ces derniers.<sup>39</sup> Ce phénomène a soulevé plusieurs explications : les antagonistes des opioïdes (naloxone, naltrexone) peuvent agir comme des agonistes  $\mu$ , ils peuvent bloquer l'auto inhibition pré synaptique de la libération de l'enképhaline, ils peuvent stimuler le recyclage des récepteurs  $\mu$  ou antagoniser préférentiellement l'effet excitateur paradoxal des opioïdes sur les neurones sensibles.<sup>39</sup>

## **2.5 Mécanisme d'action des opioïdes sur la respiration**

Les opioïdes agissent au niveau des centres respiratoires du tronc cérébral pour produire une dépression respiratoire dose dépendante jusqu'à l'apnée. En effet les opioïdes entraînent une dépression pré synaptique et post synaptique au niveau des neurones proprio bulbaires et bulbospinaux entraînant une dépression du diaphragme et des motoneurones inspiratoires intercostaux. Les opioïdes produisent une décharge tonique au niveau des neurones bulbospinaux ce qui diminue la compliance de la cage thoracique et le volume courant. Au niveau pré synaptique les opioïdes dépriment l'excitabilité des neurones vagues et diminuent l'abduction des cordes vocales entraînant la fermeture tonique de ces dernières ce qui augmente la résistance au



passage de l'air. Les neurones rostraux impliqués dans la contraction des muscles pharyngés sont aussi affectés par la morphine.<sup>40</sup>

Les doses thérapeutiques peuvent réduire le rythme respiratoire et la profondeur de la respiration. Chez la majorité des patients, une respiration légère ou haletante entraîne une accumulation de CO<sub>2</sub> qui à son tour stimule les chémorécepteurs centraux ce qui entraîne une augmentation dans le rythme respiratoire, une diminution secondaire de la PaCO<sub>2</sub> et une amélioration de l'oxygénation artérielle.<sup>41</sup>

## **2.6. Mécanisme d'action des opioïdes sur la douleur**

Les opioïdes via des récepteurs induisent plusieurs effets, incluant l'analgésie et les états euphoriques. Les récepteurs des opioïdes sont les récepteurs couplés aux protéines G (Gi et/ou Go). Les protéines G sont composées d'une large famille de protéines régulatrices qui sont impliquée dans le processus de transduction du signal en intra et inter cellulaire. Elles peuvent être divisées en 2 groupes : hétérotrimérique (contenant 3 subunités différentes : subunité  $\alpha$  qui peut être groupée en 4 familles majeures Gs;Gi/o;Gq/11et G12/13 et les subunités  $\beta\gamma$  qui restent associées) et les protéines de liaison membranaire qui se lient aux récepteurs couplés aux protéines G. Le clonage moléculaire a identifié trois récepteurs aux opioïdes : les récepteurs  $\kappa$ ,  $\delta$ ,  $\mu$ .<sup>42, 43, 44</sup>

Le récepteur  $\mu$  des opioïdes s'est avéré être la cible principale des analgésiques opiacés et du développement de la tolérance aux opioïdes.<sup>45</sup>

Ces récepteurs couplés aux protéines G sont des protéines de membrane qui, à travers des changements dans leur conformation, rapporte la présence d'un ligand cellulaire extérieur à l'environnement intracellulaire. Ils répondent à des stimuli tels que la lumière, les composants gustatifs, les odorants, les neurotransmetteurs, les neuropeptides, les hormones, et les

glycoprotéines.<sup>45</sup> Quand un agoniste extra cellulaire se lie aux récepteurs couplés aux protéines G, il entraîne un changement dans la conformation des récepteurs induisant une liaison et activation d'un ou de plusieurs protéines G à l'intérieure de la cellule.<sup>44</sup> Ils peuvent être réglés par plusieurs mécanismes incluant la désensibilisation, l'internalisation, la resensibilisation et la régulation négative (down-regulation) des récepteurs.<sup>45</sup>

L'activation des protéines G entraîne la dissociation des sub-unités  $\alpha$  et  $\beta\gamma$  et induit des changements dans les deux systèmes majeurs de messenger second intracellulaire via les protéines  $G_i/o$  et  $G_s$ . En effet, l'activation des protéines  $G_i/o$  entraîne :

- 1/ inhibition de l'adenylate cyclase (AC),
- 2/ activation de la phospholipase C.

L'inhibition de l'adenylate cyclase entraîne une diminution de l'adénosine 3',5'-mono phosphate cyclique (AMPC), ce qui pourrait être à la base du contrôle, induit par les opioïdes, de la libération des neurotransmetteurs tel que la substance P réduisant ainsi la propagation de l'information nociceptive au système nerveux central. L'activation de la Phospholipase C produit du diacylglycerol et de l'inositol 1,4,5-triphosphate à partir de la phosphatidylinositol biphosphate. Par ailleurs les effets analgésiques de l'activation des récepteurs des opioïdes  $\mu$  a été attribué à la libération du  $G\beta\gamma$  dîmer à partir de  $G_i/o$ , qui va activer les canaux potassiques et inhiber les canaux calcique à voltage dépendant (VDCCs). Ceci entraîne la suppression de l'activité cellulaire par hyper polarisation et l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs excitateurs incluant le glutamate et la substance P des terminaisons centrale des fibres afférentes dans la corne postérieure de la moelle épinière.<sup>43, 46</sup> Les récepteurs des opioïdes sont aussi exprimés au niveau post synaptique des neurones intrinsèque dans la moelle épinière. Ainsi l'activation de ces récepteurs par une administration périurale d'un agoniste des opioïdes pourrait produire une

antinociception par un contrôle pré-synaptique de l'activité des fibres afférentes primaires ou par une influence post-synaptique sur d'autres neurones médullaires.<sup>42, 43, 44,46</sup>

L'effet excitateur des opioïdes est une commutation de la liaison des protéines G de Gi/o à Gs. Cette commutation activerait plutôt que d'inhiber adénylate cyclase, augmente l'AMPc et pourrait changer la signalisation habituelle de Gβγ aux canaux potassiques et les canaux calcique à voltage dépendant (VDCCs).<sup>47, 48</sup>

## **2.7. La tolérance aux opioïdes: la théorie commune**

### ***2.7.1 Désensibilisation homologue et régulation négative (down-regulation)***

La tolérance antinociceptive est définie comme la baisse de l'activité analgésique de la drogue après une exposition préalable à la même drogue ou à une drogue similaire. Ainsi des doses plus élevées de la drogue sont nécessaires pour obtenir le même niveau de soulagement de la douleur.<sup>31, 46</sup>

Une fois que les récepteurs aux opioïdes sont activés, un groupe de protéine kinase est recruté à la membrane plasmique et phosphoryle spécifiquement les récepteurs occupés par les agonistes.

1/ la phosphorylation des récepteurs pourrait diminuer le couplage de ces derniers avec leurs protéines G associées. Elle augmentera aussi l'affinité de liaison de ces récepteurs à un groupe de protéine appelé "arrestin". Cette liaison assure le découplage des récepteurs des protéines G et la désensibilisation se produit.

2/ la liaison des récepteurs activés et phosphorylés avec les arrestins entraîne aussi une internalisation des récepteurs (par endocytose) ayant pour résultat une baisse des récepteurs disponibles à la surface de la cellule pour être activés par les opioïdes. Ainsi l'internalisation et la désensibilisation des récepteurs réduirait la signalisation des agonistes à leur système effecteur et pourrait expliquer la tolérance aux opioïdes. Les récepteurs des opioïdes internalisés peuvent

être soit, recyclés à la membrane plasmique comme des récepteurs compétents, (un processus de resensibilisation des récepteurs et des cellules aux opioïdes) soit, dégradés menant à la régulation négative (down-regulation).<sup>31, 43, 46</sup>

### ***2.7.2 La sur activation de l'adenylate cyclase***

Il a été démontré qu'une exposition prolongée aux opioïdes induit une augmentation significative de l'activation de l'adenylate cyclase connue sous le nom de sur activation de l'adenylate cyclase avec une augmentation correspondante du niveau basal de l'AMPc. Des recherches récentes ont montré que l'augmentation de l'adenylate cyclase induite par l'utilisation chronique des opioïdes a pu être due à une commutation de l'activation des protéines G inhibitrices (Gi) à une augmentation de l'interaction des récepteurs avec les protéines stimulatrices Gs suite à une activation chronique des récepteurs, ceci peut être dû à un décalage de la liaison des récepteurs des opioïdes d'une voie à médiation prédominante Gi à une incidence élevée de l'activation des Gs par des récepteurs.<sup>43, 46</sup>

Ainsi, une commutation dans l'activité du récepteur de protéine G peut expliquer le développement de la tolérance cellulaire. En effet, la théorie traditionnelle propose que la désensibilisation et l'internalisation des récepteurs avec une possible contribution de l'alternance de la signalisation des post-récepteurs tel que la sur activation de l'adenylate cyclase cause une baisse de la signalisation des agonistes et par conséquent le développement de la tolérance aux opioïdes.<sup>43, 46</sup>

### **2.8. Tolérance aux opioïdes: nouvelle théorie**

La morphine est beaucoup moins efficace à induire la désensibilisation des récepteurs que les opioïdes à efficacité intrinsèque élevée tels que le fentanyl et l'etorphine. La morphine n'induit pas non plus l'internalisation des récepteurs comparé aux opioïdes à efficacité intrinsèque

élevée.<sup>43</sup> Cette inefficacité de la morphine à induire la désensibilisation et l'internalisation des récepteurs peut être attribuable à son incapacité d'induire la phosphorylation des récepteurs par les protéines G couplés aux récepteurs kinases après leur activation. Ainsi le complexe de ligand-récepteur, plutôt que le récepteur lui-même, peut déterminer les conformations actives des récepteurs des opioïdes et induire des réponses cellulaires distinctes par différents ligands. La morphine induit une tolérance chez l'animal et chez l'homme<sup>43</sup> et le développement de la tolérance à la morphine nécessite l'activation des récepteurs aux opioïdes. Pour expliquer ce paradoxe plusieurs études ont proposé que l'internalisation des récepteurs est une manière efficace pour resensibiliser les récepteurs et les cellules aux opioïdes.<sup>49, 50, 51</sup> En effet les récepteurs internalisés peuvent suivre deux voies:

1/ ils peuvent être déphosphorylés et recyclés à la membrane plasmique comme des récepteurs compétents.

2/ ils peuvent être dégradés par les protéases et les lysosomes.<sup>52</sup>

Ce recyclage des récepteurs peut servir pour atténuer rapidement la signalisation médiée par les récepteurs, et par la même occasion, est un mécanisme de resensibilisation des récepteurs et des cellules aux agonistes.<sup>50</sup>

Cependant la morphine est un agoniste inefficace pour induire l'internalisation des récepteurs, par conséquent, la stimulation par la morphine ne peut pas induire le cycle dynamique et la resensibilisation des récepteurs activés. Cet échec contribue au développement de la tolérance à la morphine.<sup>50, 51</sup>

## **2.9 Autres théories expliquant le mécanisme de la tolérance.**

### ***2.9.1 Activation des protéines kinases***

Il a été montré que suite à une exposition chronique aux opioïdes l'activité de l'AMPC et des protéines kinases A est élevée et que l'inhibition de leur activité atténue le développement de la tolérance à la morphine en empêchant la régulation négative (down-regulation) des transporteurs spinaux de glutamate.<sup>46, 53</sup>

### ***2.9.2 Les Récepteurs N-méthyle-D-aspartate (NMDA)***

Il a été mis en évidence que l'activation des récepteurs NMDA par le glutamate entraîne une sensibilisation des neurones spinaux. En effet, ils ont été associés à l'augmentation de la nociception dans les états de douleurs chroniques et douleurs anormales induites par les opioïdes. Les récepteurs NMDA sont exprimés au niveau des terminaisons centrales des fibres primaires afférentes et au niveau des neurones de la moelle épinière. Ainsi les récepteurs NMDA peuvent favoriser la douleur induite par les opioïdes et la tolérance antinociceptive au niveau pré synaptique en favorisant la libération des neurotransmetteurs et/ou en potentialisant la transmission sensorielle post synaptique.<sup>46</sup>

### ***2.9.3. La dynorphin Spinale***

L'augmentation de l'expression de la dynorphin spinale est pro nociceptive. Il y a des évidences qui montrent que les changements neuroplastiques entraînent une augmentation de la dynorphin spinale qui, à son tour favorise la libération supplémentaire des transmetteurs excitateurs des neurones afférents primaires, ce qui provoque une boucle de « feed back » positif qui amplifie d'autres entrées sensorielles. Il a été montré que la dynorphin augmente la libération du glutamate et de la substance P et stimule la production des prostaglandines E2 au niveau de la moelle épinière. L'exposition continue aux opioïdes induit une plasticité dans la voie de la

transmission nociceptive spinale et supra spinale et est à la base de la tolérance antinociceptive des opioïdes.<sup>46</sup>

#### ***2.9.4. Rôle de la Cholécystokinine comme agent pro nociceptif endogène (agent anti-opioïde)***

Il a été mis en évidence qu'il y a une balance harmonieuse entre le système endogène pro nociceptif et le système antinociceptif. En effet, tandis que la Cholécystokinine (CCK) contrôle l'activité antinociceptive des opioïdes, ces derniers favorisent à leur tour la libération de la CCK dans le cerveau et dans la moelle épinière

Une exposition courte ou prolongée à la morphine augmente l'expression de la CCK dans le cerveau et la moelle épinière, ce qui atténue l'effet antinociceptif de la morphine, entraînant une tolérance antinociceptive. La CCK induit des signes comportementaux d'hyperalgésie avec une augmentation de l'activité des neurones de la corne dorsale confirmant son rôle pro nociceptif.

Le mécanisme de la médiation de la tolérance antinociceptive aux opioïdes de la CCK est inconnu, mais il a été suggéré que la CCK contrecarre l'inhibition induite par les opioïdes de l'influx de  $Ca^{2+}$  dépolarisant dans les neurones afférents primaires en induisant une mobilisation du  $Ca^{2+}$  intracellulaire ce qui maintient la libération des neurotransmetteurs nociceptifs.<sup>46</sup>

#### ***2.9.5. Contrôle descendant de la transmission de la douleur à partir du tronc cérébral***

Le bulbe ventrolateral rostral qui inclut le noyau du raphé magnus a été identifié comme étant la première source de contrôle descendant de la nociception. En effet, le bulbe ventrolateral rostral et les tissus avoisinants produisent une antinociception robuste médiée à travers les voies inhibitrices à partir de ces régions pour atténuer l'entrée nociceptive au niveau spinal. Il est maintenant reconnu que le bulbe ventrolateral rostral est aussi la source de la voie descendante qui facilite ou augmente l'entrée nociceptive au niveau spinal. L'activation de la facilitation

descendante à partir du bulbe ventrolateral rostral est corrélée à l'augmentation de la réponse nociceptive ou l'hyperalgésie.<sup>31, 46</sup>

### **2.10. Effet d'une ultra-faible-dose de naloxone sur l'interaction Gβγ-adenylate cyclase**

Le traitement chronique au morphinique entraîne un couplage entre Gβγ et l'adenylate cyclase II et IV. Cet effet, induit par la morphine, est nettement atténué ou aboli par la co-administration de naloxone confirmé par la baisse du niveau d'adenylate cyclase II et IV.

L'atténuation du couplage des récepteurs opioïdes μ au Gs par une ultra-faible -dose de naloxone en association à la restauration du couplage des récepteurs opioïdes μ au Gi/o peut expliquer l'atténuation de la dépendance et la tolérance.<sup>39, 47</sup>

Alternativement, la signalisation et le recyclage continue des récepteurs et des protéines G durant l'exposition prolongée à la morphine peut entraîner un regroupement des récepteurs opioïdes μ, protéines G, des molécules effectrice et régulatrice qui facilitent les nouvelles interactions simplement par des variations à proximité parmi les constituants de ces membranes. Une exposition répétée à la morphine pourrait changer le récepteur d'une manière qui réduit son affinité pour les protéines Gi/o, favorise son couplage au Gs et augmente son affinité relative pour la naloxone. Ainsi une co-administration d'une ultra-faible-dose d'antagoniste aux opioïdes bloque l'effet excitateur de ces derniers et les manifestations comportementales apparentes: la tolérance, les signes de sevrage et l'hyperalgésie associée à la tolérance ou aux doses faibles des opioïdes.<sup>39, 47</sup>

### **2.11. Les effets secondaires des opioïdes injectés en épidural**

L'administration périurale (intrathécal et épidural) des opioïdes offre une analgésie segmentaire, mais produit aussi des effets indésirables.<sup>54</sup> Les quatre effets indésirables classiques sont, par ordre de fréquence, le prurit (30-100%); la rétention urinaire ~35%; les nausées et



vomissements (30%); la dépression respiratoire (0.09-0.4%) précoce et retardée.<sup>28, 30, 41</sup> Ces effets indésirables sont causés par le passage des opioïdes dans le liquide céphalorachidien ou dans le sang et ils sont profondément liés au comportement pharmacocinétique de ces derniers.

Les effets indésirables sont en général dose dépendants et pourraient être plus fréquents si les opioïdes sont administrés en injection intrathécal et peuvent être inversés par l'administration des antagonistes des opioïdes tel que la naloxone.<sup>28, 37</sup>

La dépression respiratoire est l'effet indésirable le plus sévère des opioïdes indépendamment de leur voie d'administration. Ko et al., en effectuant une revue de la littérature concernant l'utilisation de la morphine intrathécal pour l'analgésie postopératoire, n'ont pas trouvé une définition claire et un moyen de surveillance clinique adéquat malgré une référence courante à la dépression respiratoire.<sup>54</sup> Dans la littérature la définition de dépression respiratoire en post-opératoire après une analgésie intrathécal incluait la baisse du rythme respiratoire, un PCO<sub>2</sub> artériel élevé, une faible saturation de l'oxyhémoglobine mesurée par un oxymètre de pouls (SpO<sub>2</sub>), une augmentation du niveau de sédation, une faible réponse ventilatoire à l'hypoxémie et l'hypercapnie et l'utilisation de la naloxone. Cependant l'absence d'une définition plus spécifique et uniforme de la dépression respiratoire a rendu difficile le calcul de son incidence.<sup>54</sup> D'ailleurs, approximativement la moitié des études qui ont utilisé ce terme ne l'ont même pas défini avant de l'utiliser.<sup>54</sup> La dépression respiratoire peut être précoce et peut se produire dans les 2 heures qui suivent l'injection. Cependant la survenue de dépression respiratoire précoce cliniquement significative suite à une injection périurale de morphine n'a jamais été rapportée. La dépression respiratoire retardée survient de 6 à 12 heures après une injection périurale de morphine qui peut persister 24 heures. Son incidence dépend de la façon avec laquelle elle a été définie et mesurée.<sup>28</sup> En effet la détection de la dépression respiratoire induite par les opioïdes

injectés en épidural peut être difficile. La bradypnée classique peut être présente ou absente. L'hypercapnie peut s'installer malgré un rythme respiratoire normal. La mesure de la saturation en oxygène par un oxymètre de pouls durant les 18 à 24 heures après une injection périurale de morphine est un moyen de surveillance plus objectif et continu de la fonction respiratoire. Il est donc important de standardiser cette définition pour promouvoir la compréhension de l'incidence réelle des effets respiratoires de la morphine périurale.<sup>28, 54</sup> D'autre part certaines études dans la littérature ont remarqué que la survenue de dépression respiratoire est presque inexistante chez les patients déjà traités par des opioïdes administrés par voie orale ou parentérale. Les récepteurs  $\mu$  du système respiratoire étant déjà tolérant aux opioïdes.<sup>28, 41, 55, 56</sup>

## Conclusion

Cette revue de la littérature semble montrer que la dépression respiratoire secondaire à l'administration de la morphine dans l'espace épidural n'a pas été bien explorée surtout chez des patients souffrant de douleur chronique. Aucune étude n'a investigué l'effet respiratoire en ambulatoire de la morphine injectée en épidural chez des patients souffrant de lombosciatalgie chronique, ni évaluer la durée d'action d'une injection unique de morphine sur la douleur. Par ailleurs, dans la littérature l'effet de l'administration d'une faible dose de naloxone en association à la morphine épidurale sur la douleur était controversé. Par conséquent il apparaît logique de suivre l'investigation pour évaluer l'effet d'une co-administration d'une ultra-faible-dose de naloxone sur l'effet analgésique de la morphine et sur la fonction respiratoire. Ce fut donc le but dans notre étude menée à la clinique de la douleur de l'Hôtel Dieu du Centre Hospitalier de l'université de Montréal en collaboration avec la clinique du sommeil du même hôpital. Nous avons comparé deux solutions épidurales :

- 1mg de morphine +10mg de bupivacaine
- 1mg de morphine + 0.08 mg +10 mg de bupivacaine de naloxone

Tel que décrit dans le protocole expérimental.

### **3- Article: Effect of epidural morphine combined with low-dose of naloxone on respiratory function and pain in patients with chronic back pain.**

Lamia, B, Othmen, MD\* François, Bellemare, MD‡, Pierre, Mayer, MD‡, Rame, Taha, MD\*, and  
Gilbert, A, Blaise, MD\*.

\*From Department of Anesthesia, Notre-Dame Hospital and ‡Department of pneumology of  
Hotel Dieu Hospital, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Québec, Canada.

**Running Title:** Assessment of respiratory function and pain intensity after epidural morphine combined with low dose of naloxone

**Keywords:**

- 1) Chronic pain: low back pain**
- 2) Spinal morphine:**
- 3) Side effects, respiratory depression.**
- 4) Spinal naloxone**

## Résumé

**Background and objectives** Low back pain is a major problem with a lifetime incidence of 70% to 85% and the most costly of all occupational health concerns due to lost work time and productivity. Spinal opiate are associated with side effects. “Respiratory depression” is the most severe adverse effect of opioid use. The aim of our study was to evaluate the respiratory outcome of epidural morphine alone or in combination with a low dose of opioid antagonist (naloxone) among patients already treated with oral opioids or coetaneous opioid patch.

**Methods.** This a randomized prospective, double-blind clinical trial included 30 adult patients between 18 and 85 years of age diagnosed with chronic low back pain lasting more than 3 months with or without leg or radicular pain. They received either 10 mg of bupivacaine with 1 mg of morphine or 10 mg of bupivacaine, 1 mg of morphine and 0.08 mg of naloxone), in the epidural space at two weeks apart. **Primary outcomes:** The respiratory disturbance index, mean and minimal oxygen saturation during 3 nights of sleep at home and pain intensity according to a visual analogue score were measured one day before the injection and for 15 days after. Side effects were recorded for 3 days after the injection. **Statistical analysis:** the data were analyzed by two-ways repeated measures analyses of variance.

**Results** There was no statistically significant effect of morphine or morphine combined with naloxone on the respiratory parameters. Both treatment groups presented a significant difference in pain intensity for 14 days compared with baseline ( $p < 0.001$ ). No significant differences in nausea and vomiting, pruritus or urinary retention were noted between both treatment groups

**Conclusion** We conclude that 1 mg of morphine injected in the epidural space did not have a significant effect on respiratory parameters in this study. The epidural morphine action lasted more than 24 hours.

**Keywords: Chronic pain, low back pain, spinal morphine, spinal naloxone, side-effects, respiratory depression.**

## Introduction

Low back pain is a major problem with a lifetime incidence of 70% to 85%.<sup>1</sup> In Canada, the prevalence of chronic back pain is 15% in the under 60-year-old age group, and 18% in those 60 years of age and older.<sup>2</sup> The highest prevalence of low back pain occurs in the working population, among persons 45 to 64 years of age.<sup>3</sup> The number of patients with chronic low back pain have been increased recently because more people have become overweight and/or physically inactive.<sup>4</sup> The increased prevalence of chronic back pain is also considered to be a consequence of longer lifespan, with a high prevalence of spinal stenosis, disk disease, osteoporosis with vertebral collapse, facet pathology, and nerve root compression.<sup>4</sup> It is a major cause of disability with lost work time and productivity, representing the most costly of all occupational health concerns.<sup>4</sup>

Chronic back problems lasting more than 3 months account for 75 to 90% of the total costs associated with low back pain, their prevalence is approximately 5% to 10% of all low back pain afflictions.<sup>4</sup> Overall, the burden on society at large is heavy in terms of reduced productivity, physician costs, medication costs, adverse effects, and paramedical support.<sup>2</sup>

Several therapeutic strategies are applied regularly to treat low back pain. Non-pharmacological treatments include physical therapy, adjunctive therapies, psychosocial interventions. Pharmacological management comprises nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antidepressants, non-opioid analgesics, opioids corticosteroids, and adjuvant medication. Other approaches are physiotherapy; surgery and behavioural therapy<sup>5, 6</sup> Locoregional treatments are often considered when less intensive intervention modalities or surgical treatments have failed. Among these, local epidural injection of anesthetics and steroids (particularly triamcinolone or methylprednisolone) is common, despite the fact that their long-term efficacy has not been

proven by randomized clinical trials.<sup>7</sup> In fact, epidural corticosteroids have secondary effects, and their administration has to be restricted to a few injections. Morphine receptors have been identified in various areas of the brain and substantia gelatinosa of the spinal cord. Since drugs injected into the epidural or intrathecal space can reach the spinal cord directly, epidural delivery of morphine may produce more pain relief than usual treatment with oral opioid medication.<sup>8</sup>

Spinal opioids have been shown to provide effective analgesia against postoperative pain since the introduction of the technique into clinical practice in 1979.<sup>9</sup> The advantage of spinally-administered opioids is that prolonged analgesia can be assured by using a single injection without the need for cumbersome, expensive pumps in the postoperative period.<sup>9</sup> In addition, recent studies of animal pain models, have demonstrated that ultralow doses of opioid antagonists (naloxone or naltrexone), added to morphine, can potentiate the analgesic effect by specifically inhibiting the stimulatory action of morphine.<sup>10</sup>

Although the results in humans are controversial, the combination of opioids and antiopioids is always used to reduce or reverse the adverse events generated by opioids.<sup>11, 12, 13</sup> In fact, the antinociceptive action of ultra-low dose of naloxone has been described in humans since 1965.<sup>14</sup> Clinical experiences with opioid antagonists combined with opiates is limited to case reports and a few small clinical studies. The first controlled clinical trial demonstrated an opioid-sparing action and a reduction of side-effects by continuous infusion of naloxone at 0.25 µg/kg/h with morphine administered by patient-controlled analgesia.<sup>15</sup>

Despite widespread clinical application of epidural or intrathecal opiates, they are associated with side-effects that include pruritus, urinary retention, constipation, nausea and vomiting as well as respiratory depression whose incidence varies according to studies.<sup>16, 17</sup> The adverse events are usually dose-dependent. They are more frequent if opioids are administered in the



intrathecal space, and can be reversed by the administration of opioid antagonists without modifying the analgesic opioid action.<sup>13, 16</sup>

Although respiratory depression is the most severe adverse effect of opioids independently of their route of administration, Ko et al did not find a clear definition of this term in a literature review relating to the use of morphine intrathecally for postoperative analgesia. Moreover, roughly half of these studies did not even define the term of "respiratory depression".<sup>18</sup>

The aim of the present study was to evaluate the respiratory effect of morphine administered in the epidural space in association or not with a low dose of an opioid antagonist (naloxone) among patients already treated by oral opioids or coetaneous opioid patch.

## **Matériel et méthode**

### **Study design and study population**

In this double-blind, randomized controlled trial with a cross-over design, approved by ethics committee, we randomly assigned 30 adult patients between the age of 18 and 85 years, with a diagnosis of chronic low back pain lasting more than 3 months with or without leg or radicular pain, to receive 10 mg of bupivacaine and 1 mg of morphine or 10 mg of bupivacaine, 1 mg of morphine and 0.08 mg of naloxone, in the epidural space at two weeks apart. For each treatment, we measured, as a primary outcome, the respiratory disturbance index (RDI) during 3 nights of sleep at home (1 night before and 2 nights after the injection). The RDI corresponds to the number of respiratory events per hour of oximetry probe-on time during which we observed an oxygen desaturation of at least 4% compared to the basal saturation of oxygen. The mean and minimal oxygen saturation ( $SpO_2m$  and lowest  $SpO_2$ ) during 3 nights of sleep and pain intensity according to a visual analogue scale (1 day before and 15 days after the injection) were also measured. Side effects were also recorded as secondary outcomes for 3 days after the injection. Snoring and body position changes were recorded as well.

The Remmers Sleep Recorder (Sagatech electronic Inc., Calgary, Canada) used for these measurement sampled the  $SpO_2$  signal at 1 Hz and detected respiratory events by an off-line automated analysis algorithm.<sup>19</sup> Although snoring was also recorded, the  $SpO_2$  signal was the only one employed to determine the RDI.

### **Inclusion criteria**

Patients with chronic low back pain lasting more than 3 months with or without leg or radicular pain were included.

**Exclusion criteria**

The Exclusion criteria were: age < 18 years old; pregnancy, difficulty with the epidural procedure, allergy to morphine, local anesthesia and naloxone, anticoagulant treatment, major cardiovascular problems, history of psychiatric disease and consumption of illicit substances, significant cognitive problems, incapacity to understand French or English, no telephone at residence or change of address during the study follow-up, severe pulmonary disease (a forced expiratory volume of 1 s (FEV1 < 50%), epidural opioid injection < 2 months, chronic pain other than chronic low back pain.

**Epidural injection**

The procedure was performed by a Pain Clinic specialist. A commercially-available epidural tray was set up. A 17-gauge Tuohy needle was introduced between 2 lumbar spinal processes until it reached the epidural space. The loss-of-resistance technique with an air-filled syringe was employed to find the epidural space. A 21-gauge epidural catheter was introduced 3 to 5 cm into the epidural space, and the study medication was injected through it before its removal.

**Statistical analysis**

Primary outcome variables were compared by two way repeated measures analysis of variance.

Side-effects were assessed by the Pearson Chi-square test.

The carry-over action of morphine and morphine combined with naloxone on the respiratory parameters, pain intensity and side-effects were verified by Student's t-test.

The influence of gender on pain intensity and on the respiratory parameters also was assessed by Student's t-test. Spearman's test was performed to establish the correlations between the RDI and the dose of orally morphine or cutaneously administered every day. Statistical significance

was set at alpha 0.05. Statistical analyses were performed with the statistical package for social sciences (SPSS, version 9, SPSS. Inc., Chicago, IL).

## Résultats

Out of 34 patients invited to participate, 4 were excluded before randomization because they were not available for the study. Of the remaining 30 eligible patients, all accepted to participate.

Two patients did not finish the trial treatment because of intolerance.

Twenty-eight patients, 11 males and 17 females with a mean age of 52 years (SD 7.49) and 59 years (SD 13.8) respectively, were randomized to receive as the first treatment either morphine and bupivacaine or morphine and bupivacaine combined with naloxone. After a wash out period (15 days), the patients received the alternate treatment which is either morphine and bupivacaine or morphine and bupivacaine combined with naloxone depending on randomization. There were no significant differences in distribution by age, weight, height, basic opioid treatment and neck circumference between the 2 groups, but a significant difference was noted in the distribution by gender between the groups (Table 1). A significant difference in the perception of pain intensity was highlighted between males and females at day 0. After adjusting for sex by analysis of covariance, no significant difference was evident between males and females in pain intensity changes following treatment. No significant gender differences were apparent in the respiratory parameters. There was no significant carry-over effect on the RDI, SpO<sub>2</sub>m and lowest desaturation. There was also no significant carry-over effect on pain intensity and side-effects.

The percentage of patients with RDI>5 and RDI>15 was approximately similar at day 0, day 1 and day 2 in both treatment groups (See Table 2). No significant differences in the RDI and SpO<sub>2</sub>m, and lowest desaturation, were noted between the morphine and morphine combined with naloxone groups (Figures 1, 2, 3). No significant difference from baseline was observed for the RDI, SpO<sub>2</sub>m and lowest desaturation for both treatments. No correlation was apparent between the RDI and the morphine dose taken orally or cutaneously as basic opioid treatment by patients

every day. Similar results were obtained for SpO<sub>2</sub>m. This demonstrates that there was no statistically significant effect of morphine or morphine combined with naloxone on the respiratory parameters.

Bland and Altman plots showed differences in the RDI between the morphine and morphine + naloxone groups at day 0, day 1 and day 2 (Figure 4A, 4B, 4C) and the difference in the SpO<sub>2</sub> m between morphine and morphine + naloxone group at day 0, day 1 and day 2 (Figure 5A, 5B, 5C). The mean RDI difference (0.92) of the two treatment groups or bias at day 0 is not significantly different from zero and the mean SpO<sub>2</sub>m difference (-0.21) of the two treatment groups or bias at day 1 is not significantly different from zero.

There was also no statistically significant difference in the RDI difference mean and SpO<sub>2</sub>m difference mean in morphine and morphine + naloxone at day0, day 1 and day 2.

Both treatment groups (morphine and morphine combined with naloxone ) presented a significant difference in pain intensity compared with baseline during 14 days ( $p < 0.001$ ). No significant difference in pain intensity was noted between morphine and morphine combined with naloxone (Figure 6).

As for side-effects, no significant difference in nausea and vomiting, pruritus, urinary retention was discerned between morphine and morphine combined with naloxone.

About 50% of patients experienced pruritus after morphine or morphine + naloxone injection, but it disappeared at day 3 after injection in the morphine + naloxone group.

Approximately 25% of patients had nausea and vomiting, 30% presented urinary retention (no catheterization was performed).

## Discussion

In this randomized double-blind clinical trial in 28 patients between 18 and 85 years of age with chronic low back pain already treated with opioids, we demonstrated, by ambulatory pulse oximetry, the RDI and SpO<sub>2</sub>m, that epidural morphine in association or not with low-dose naloxone did not have a significant effect on respiratory parameters. No correlation was found between (the RDI, SpO<sub>2</sub>m) and the dose of morphine taken orally or cutaneously as basic opioid treatment by patients every day. Nevertheless, in the morphine combined with naloxone group, we noticed a tendency to an increase in the RDI and a decrease in the SpO<sub>2</sub>m at day 3 of the trial. However, there was no statistically significant difference between day 0 (before injection) and day 3.

To our knowledge, this is the first trial to evaluate the occurrence of respiratory depression at home among patients with chronic back pain using digital pulse oximetry after spinal injection of opioids. Studies of patients with postoperative acute pain have shown that the incidence of respiratory depression is infrequent for doses commonly used clinically but that it is dose-dependent for both hydrophilic and lipophilic opioids.<sup>20</sup> According to Jacobson et al., the occurrence of respiratory depression was dose related with 0.3 mg of morphine producing little respiratory effect, 1mg of morphine producing significant inhibition but still with maintenance of spontaneous ventilation, whereas 2.5 mg of morphine precipitated apnea.<sup>21</sup> On the other hand, many authors have reported that respiratory depression is very uncommon in patients previously made tolerant to opioids, a findings that is in line with the present results.<sup>22, 23, 24</sup> However, care should be exercised when interpreting our data. Because of the small sample size, the possibility of a type II error can not be ignored. Moreover, Ko et al found that there is no clear definition of the term « respiratory depression », leading to difficulty and confusion when comparing

available studies.<sup>18</sup> According to Bailey et al. pulse oximetry seems to be the best method available to detect a hypoxemia after intrathecal injection of morphine which supports our choice of the method used to monitor the respiratory depression.<sup>25</sup>

In addition, many studies have shown that naloxone reverses the respiratory depression induced by epidural morphine. However the dose and the route of administration were not specified. Usually, the doses of naloxone given intravenously to prevent respiratory depression range between 0.2 mg and 0.8 mg.<sup>26</sup> In our study, there was no significant difference between morphine and morphine combined with naloxone regarding respiratory parameters. This may be explained by the naloxone dose or the morphine dose which were insufficient to induce changes in respiratory function. Crain et al. reported that antagonist-to-agonist ratios of 1:100,000 or less reduce the risk of respiratory depression and enhance analgesia whereas ratio of 1:1000 or higher decrease analgesia. In our study, the antagonist-to-agonist ratios was 0.08.<sup>14,15</sup>

Concerning the analgesic effect produced by epidural morphine, we noticed that with both treatments (morphine and morphine combined with naloxone) it lasted more than 24 hours. In fact, we found that until day 14, the decrease in pain intensity was statistically ( $p < 0.001$ ) and clinically significant (the reduced pain intensity  $> 2/10$  on the visual analogue scale) compared to day 0 (day before the injection). Similar results are found in the literature.<sup>8, 27, 28, 29</sup> In a randomized, double-blind, placebo -controlled clinical trial; Bapta et al. showed that epidural morphine (2 mg) produced a remarkable analgesia which lasted 2 to 3 weeks in patients with chronic pain.<sup>8</sup> In a study by Cohn et al. in 20 patients receiving 8 mg of morphine injected epidurally in association with 80 mg dimethylprednisolone acetate, pain relief varied from 6 to 24 months.<sup>28</sup> However, the in results should be interpreted with caution since there was no control group. In contrast to these results Glynn et al. reported that analgesia lasted 24 hours in a



randomized double-blind clinical trial in 20 patients.<sup>30</sup> In fact, the majority of these studies were hindered by relatively small sample size and inadequate control of potentially confusing parameters. Similarly, in our trial, the absence of a bupivacaine control group may be considered as a methodological limitation because long-lasting analgesia may be attributed to the combination of morphine and bupivacaine. On the other hand, there was no significant difference in pain intensity between morphine and morphine combined with naloxone. Indeed, many studies have shown that naloxone influences the analgesic effect of morphine in a dose-dependent manner in animal models and humans.<sup>12, 11</sup> Low doses enhance analgesia whereas high doses reverse it and may cause hyperalgesia.<sup>13</sup> In this randomized clinical trial and according to Chindalore et al. the naloxone dose used (0.08 mg) was not low enough to potentiate the analgesic effect of epidural morphine. The dose recommended should be less than 0.00001 (antagonist-to-agonist ratio  $\leq 1:100,000$ ).<sup>15</sup>

Concerning side-effects we found that ~50% of patients had pruritus, ~25% of them had nausea and vomiting, and ~30% had urinary retention (no catheterization was performed). There was no significant difference in side-effects between the morphine and morphine combined with naloxone groups. Many studies have shown that naloxone at different doses (6-9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , 0.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) can reduce pruritus without other side-effects.<sup>31, 11, 32</sup> In our trial we were underpowered to detect such differences because of our small sample size.

In conclusion, this randomized double-blind clinical trial revealed that 1 mg of morphine, injected in the epidural space, does not have a significant effect on respiratory parameters in this population. The duration of epidural morphine action is more than 24 hours.

The dose of naloxone used did not enhance the analgesic effect of morphine. Further research is planned to identify the optimal dose of naloxone.

## Références

1. Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet* 1999; 354: 581-5
2. Rapoport J, Jacobs P, Bell NR, Klarenbach S. Refining the measurement of the economic burden of chronic diseases in Canada. *Chronic.Dis.Can.* 2004;25:13-21
3. Borenstein DG. Epidemiology, etiology, diagnostic evaluation, and treatment of low back pain. *Curr.Opin.Rheumatol.* 2001;13:128-34
4. Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, Sheldon EA, Mangione A, Bohidar NR, Geba GP. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disabilitya randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J.Pain* 2003;4:307-15
5. Grabois M. Management of chronic low back pain. *Am. J. Phys Med. Reahbil.* 2005 Mar;84(3 Suppl):S29-41
6. Peng PW, Castano ED. Survey of chronic pain practice by anesthesiologists in Canada. *Can J Anaesth.* 2005;52(4):383-9
7. Carette S, Leclaire R, Marcoux S, Morin F, Blaise GA, St-Pierre A, Truchon R, Parent F, Levesque J, Bergeron V, Montminy P, Blanchette C. Epidural corticosteroid injections for sciatica due to herniated nucleus pulposus. *N.Engl.J.Med.* 1997;336:1634-40
8. Bapat AR, Kshirsagar NA, Bapat RD. Epidural morphine in the treatment of chronic pain. *J.Postgrad.Med.* 1980;26:242-5
9. Cole PJ, Craske DA, Wheatley RG. Efficacy and respiratory effects of low-dose spinal morphine for postoperative analgesia following knee arthroplasty. *Br. J. Anaesth.* 2000;85(2):233-7

10. Powell KJ, Abul-Husn NS, Jhamandas A, Olmstead MC, Beninger RJ, Jhamandas K. Paradoxical effects of the opioid antagonist naltrexone on morphine analgesia, tolerance, and reward in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300(2):588-96
- 11 Johnson A, Bengtsson M, Löfström J.B, RaneA, Wahlström A. Influence of postoperative naloxone infusion on respiration and pain relief after intrathecal morphine. *Regional anesth.* 1988;13:146-151
12. Rawal N, Schött U, Dahlström B, Inturrisi E, Tandon B, Sjöstrand U, wennhager M. Influence of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression following epidural morphine. *Anesthesiology* 1986;64:194-201
13. Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS, Fortney J, Jhaveri R, Perno R. Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. *Anesthesiology* 1997;87(5):1075-81
14. Crain SM, Shen KF. Ultra-low concentrations of naloxone selectively antagonize excitatory effects of morphine on sensory neurons, thereby increasing its antinociceptive potency and attenuating tolerance/dependence during chronic cotreatment. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1995; 92:10540-4
- 15.Chindalore VL, Craven RA, Yu KP, Butera PG, Burns LH, Friedmann N. Adding ultralow-dose naltrexone to oxycodone enhances and prolongs analgesia: a randomized, controlled trial of Oxytrex. *J Pain.* 2005;6(6):392-9
16. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can. J. Anaesth.* 1995;42(10):891-903

17. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, Lau J, Carr D; American Pain Society: Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain*. 2003;4(5):231-56
18. Ko S, Goldstein DH, VanDenKerkhof EG. Definitions of "respiratory depression" with intrathecal morphine postoperative analgesia: a review of the literature. *Can. J. Anaesth*. 2003 Aug-Sep;50(7):679-88
19. Vazquez JC, Tsai WH, Flemons WW, Masuda A, Brant R, Hajduk E, Whitelaw WA, Remmers JE. Automated analysis of digital oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2000;55(4):302-7
20. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth. Analg*. 2005;101(5 Suppl):S30-43
21. Jacobson L, Chabal C, Brody MC. A dose-response study of intrathecal morphine: efficacy, duration, optimal dose, and side effects. *Anesth. Analg*. 1988;67(11):1082-8
22. Coombs DW, Saunders RL, Gaylor M, Pageau MG. Epidural narcotic infusion reservoir: implantation technique and efficacy. *Anesthesiology*. 1982;56(6):469-73
23. Glynn CJ, Mather LE, Cousins MJ, Graham JR, Wilson PR. Peridural meperidine in humans: analgesic response, pharmacokinetics, and transmission into CSF. *Anesthesiology*. 1981;55(5):520-6
24. Zenz M, Schappler-Scheele B, Neuhaus R, Piepenbrock S, Hilfrich J. Long-term peridural morphine analgesia in cancer pain. *Lancet*. 1981;1(8211):91
25. Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, Lu JK, Timmins BS, Foster W, Pace NL, Stanley TH. Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology*. 1993;79(1):49-59; discussion 25A

26. Ecoffey C. Effets secondaires des morphiniques administrés par voie régionale. Cahiers d'Anesthesiologie. 1991;39(2):115-119
27. Dallas TL, Lin RL, Wu WH, Wolskee P. Epidural morphine and methylprednisolone for low-back pain. Anesthesiology 1987;67:408-11
28. Cohn ML, Huntington CT, Byrd SE, Machado AF, Cohn M. Epidural morphine and methylprednisolone. New therapy for recurrent low-back pain. Spine 1986;11:960-3
29. Castagnera L, Maurette P, Pointillart V, Vital JM, Erny P, Senegas J. Long-term results of cervical epidural steroid injection with and without morphine in chronic cervical radicular pain. Pain 1994;58:239-43
30. Glynn C, Dawson D, Sanders R. A double-blind comparison between epidural morphine and epidural clonidine in patients with chronic non-cancer pain. Pain 1988;34:123-8
31. Dailey PA, Brookshire GL, Shnider SM, Abboud TK, Kotelko DM, Noueihid R, Thigpen JW, Khoo SS, Raya JA, Foutz SE, et al. The effects of naloxone associated with the intrathecal use of morphine in labor. Anesth Analg. 1985;64(7):658-66
32. Cepeda MS, Alvarez H, Morales O, Carr DB. Addition of ultra low dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects. Pain. 2004;107(1-2):41-6

## Tableaux et figures

**Table 1 : Demographic data**

	<b>Group</b>	<b>Number</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>SE Mean</b>
<b>Age</b>	<b>1</b>	14	58.21	13.15	3.51
	<b>2</b>	14	54.71	11.22	2.99
<b>Weight(kg)</b>	<b>1</b>	14	77.78	20.23	5.40
	<b>2</b>	14	78.35	15.49	4.13
<b>Height(cm)</b>	<b>1</b>	14	164.71	8.80	2.35
	<b>2</b>	14	170.57	9.95	2.66
<b>Nc (cm)</b>	<b>1</b>	14	35.21	3.82	1.02
	<b>2</b>	14	38.21	3.59	.96
<b>Sex</b>	<b>1</b>	3 males, 11 females			
	<b>2</b>	8 males, 6 females			
<b>AP</b>	<b>1</b>	8			
	<b>2</b>	4			
<b>Eq morphine (mg)</b>		28	33.21	48.36	9.14
<b>Pre-test</b>	<b>1</b>	14	19.20	39.63	10.59
	<b>2</b>	14	23.84	43.14	11.53

**Nc** : Neck circumference; **AP**: Arterial pressure; **Eq morphine**: The dose in equivalent mg of morphine taken orally or cutaneously per day as basic treatment; **Pre test**: risk of developing a sleep apnea; **SD**: Standard deviation; **SE Mean**: Standard error of the mean

**Table 2: Percentage of patients with RDI more than 5 and more than 15**

	<b>Morphine</b>	<b>Morphine + Naloxone</b>
	<b>Percentage of subjects with RDI &gt;5</b>	<b>Percentage of subjects with RDI &gt;5</b>
<b>Day 0</b>	38.4	42.3
<b>Day 1</b>	46.15	23
<b>Day 2</b>	34.46	27
	<b>Percentage of subjects with RDI &gt;15 (%)</b>	<b>Percentage of subjects with RDI &gt;15 (%)</b>
<b>Day 0</b>	7.6	0
<b>Day 1</b>	0	7.6
<b>Day 2</b>	3.8	7.6

Figure 1

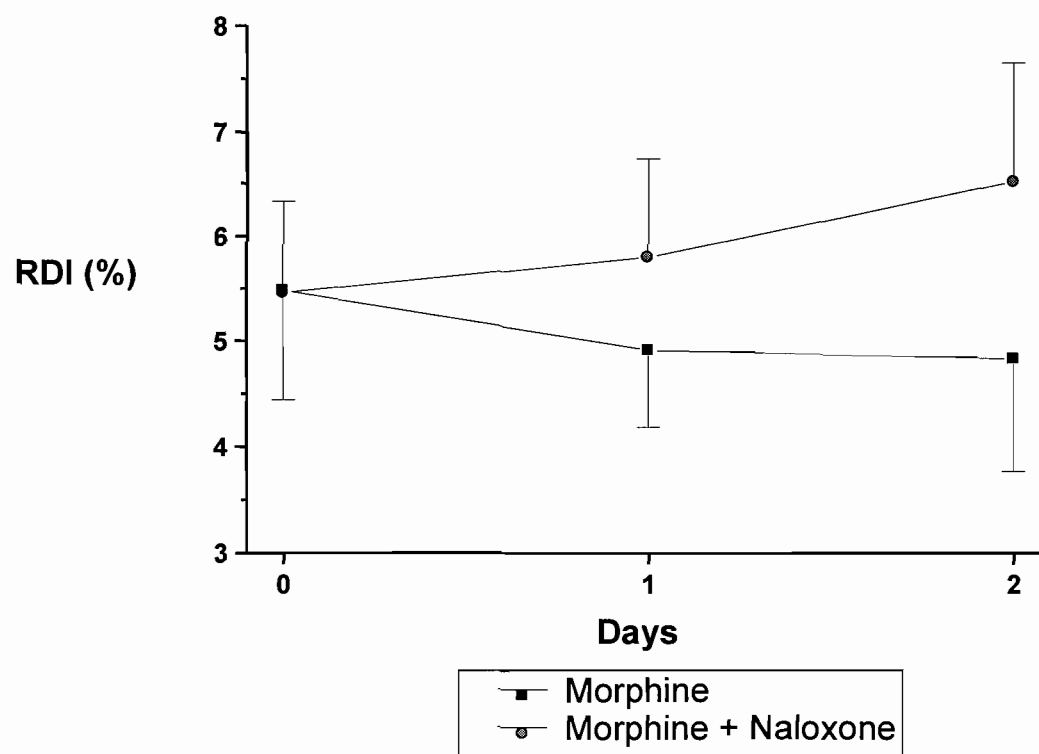




Figure 2

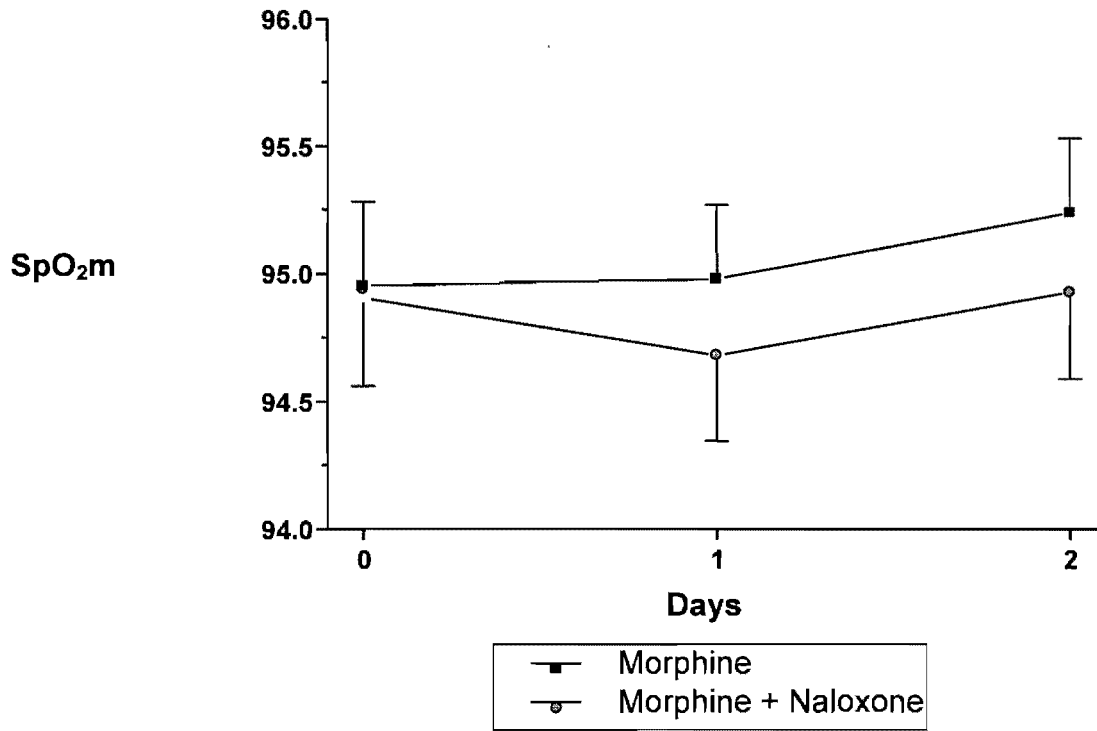


Figure 3

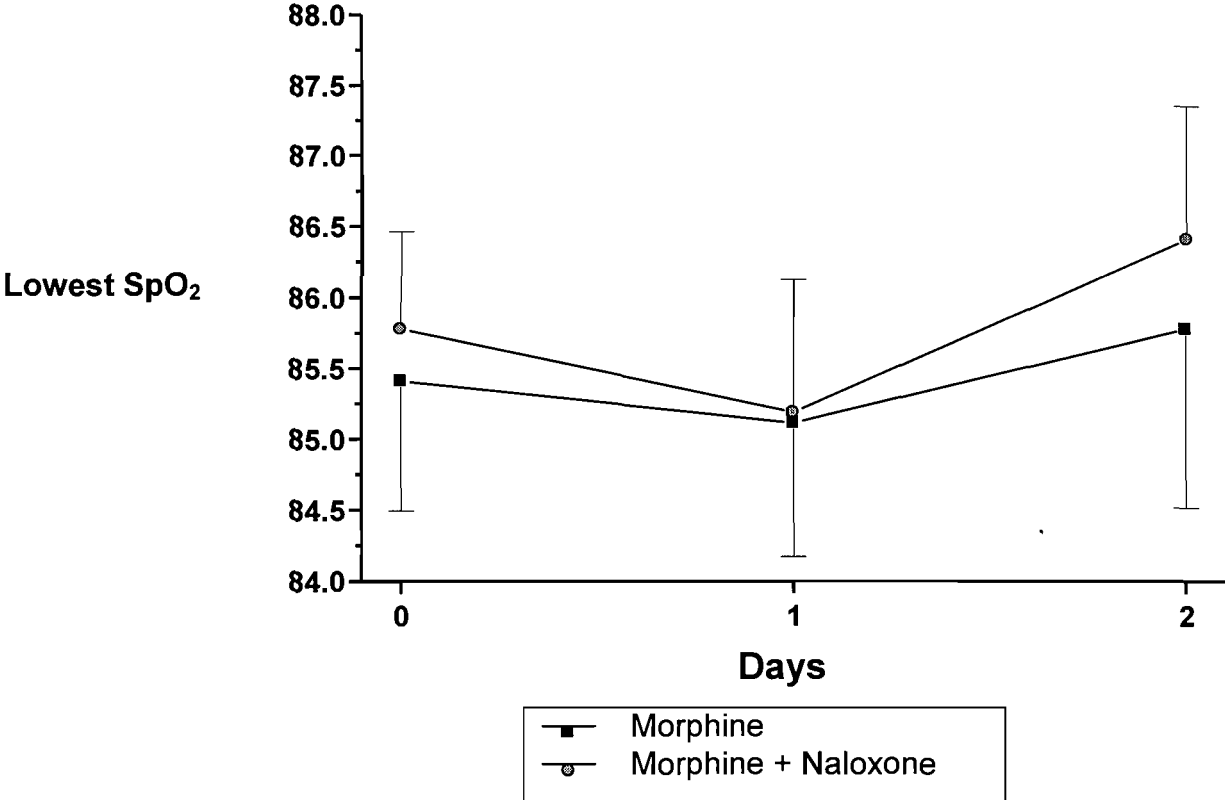
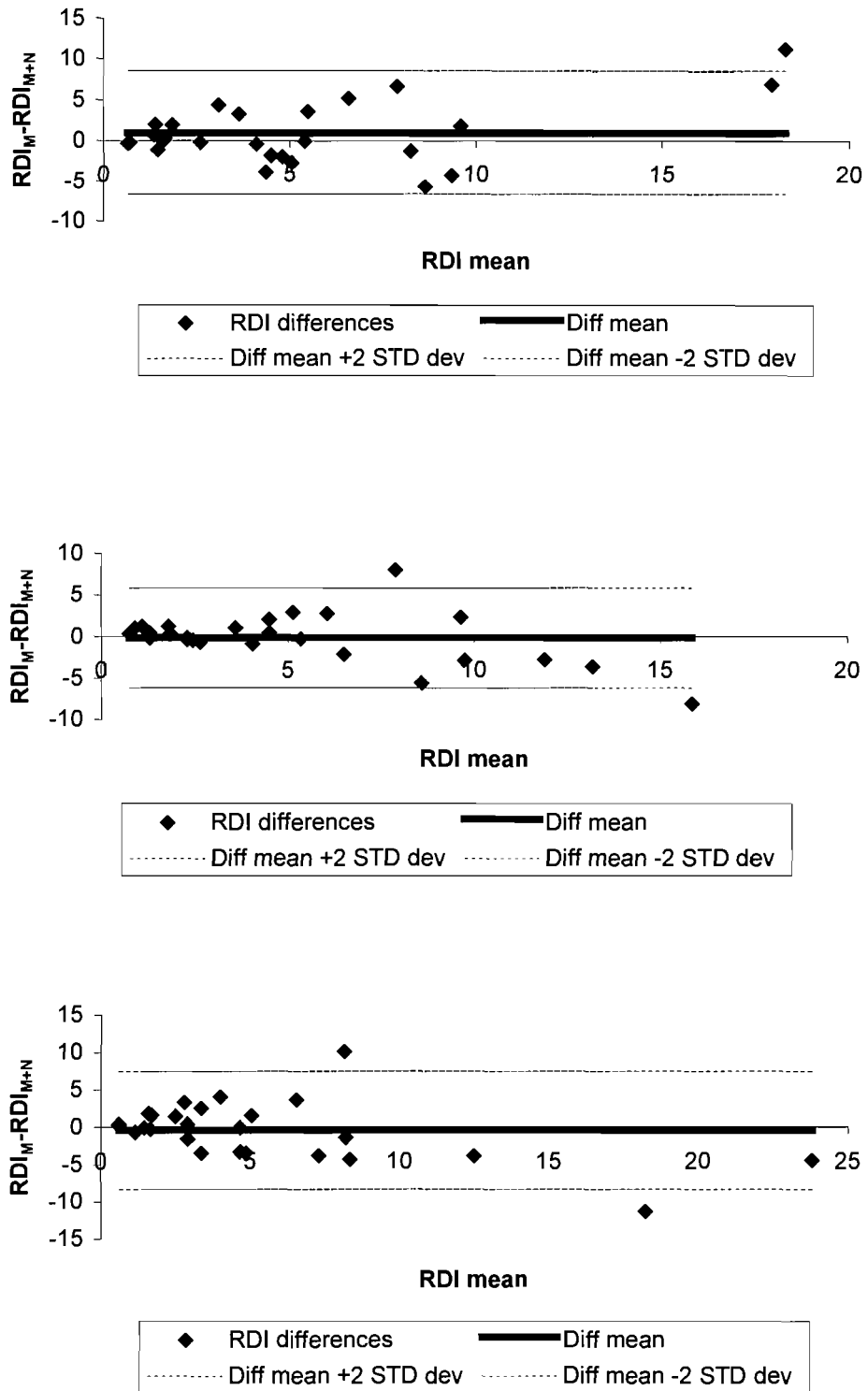
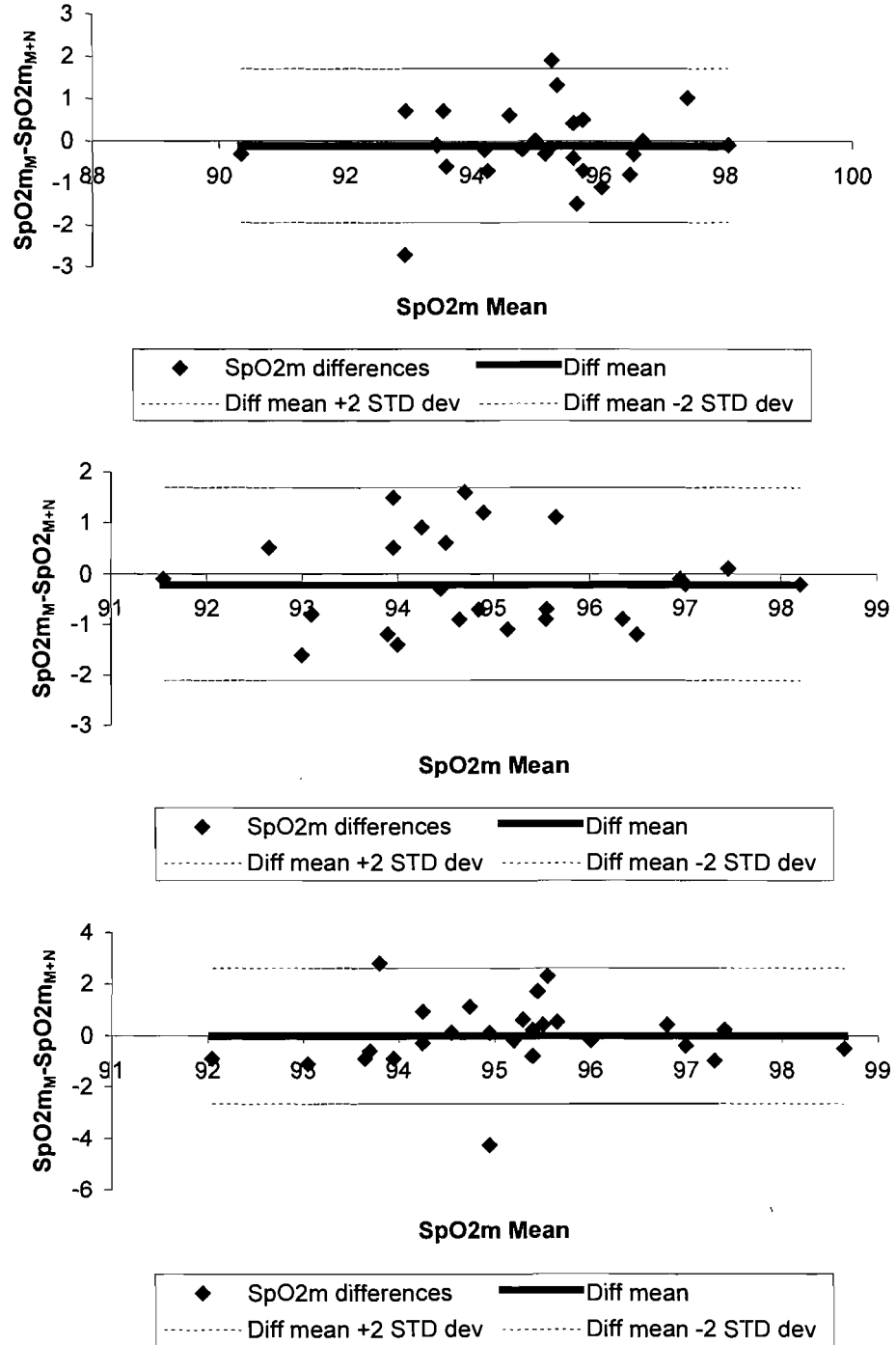


Figure 4 (A, B, C)



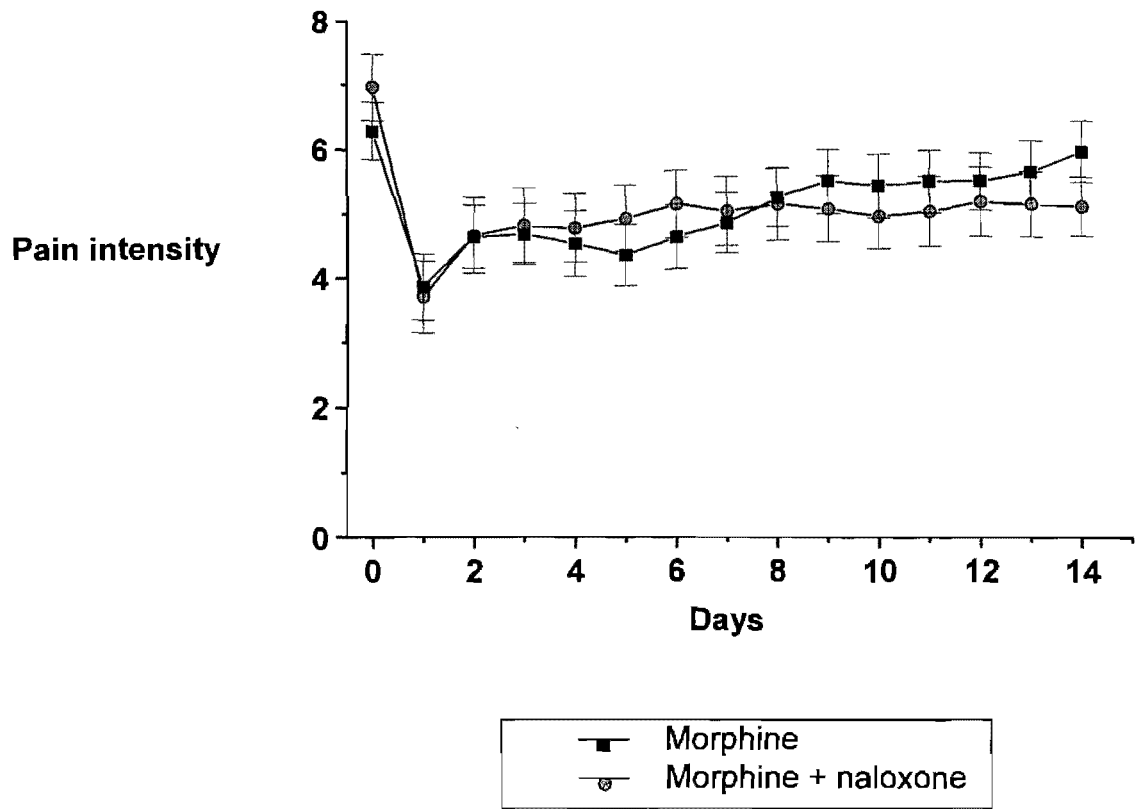
$RDI_M$ : RDI of morphine group,  $RDI_{M+N}$ : RDI of morphine + naloxone group, **Diff mean** : the mean of differences of RDI, **STD dev**: standard deviation

Figure 5 (A, B, C)



SpO<sub>2m<sub>M</sub></sub>: SpO<sub>2m</sub> of morphine group, SpO<sub>2m<sub>M+N</sub></sub>: SpO<sub>2m</sub> of morphine + naloxone group, Diff mean: the mean of differences of SpO<sub>2m</sub>, STD dev: standard deviation.

Figure 6



## **Légende des figures**

**Figure 1:** Evolution of respiratory disturbance index (RDI) in both treatment groups at days 0, 1, 2

**Figure 2:** Evolution of mean oxygen saturation (SpO<sub>2m</sub>) in both treatment groups at days 0, 1 and 2

**Figure 3:** Lowest oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) recorded during sleep at days 0, 1, and 2

**Figure 4:** Bland and Altman plots showing differences between the respiratory disturbance index (RDI) in morphine and morphine + naloxone groups at days 0 (A), 1 (B), 2 (C)

**Figure 5:** Bland and Altman plots showing the differences in the mean oxygen saturation (SpO<sub>2m</sub>) between morphine and morphine + naloxone groups at days 0 (A), 1 (B), 2 (C).

**Figure 6:** Evolution of pain intensity with time

## 4- Discussion

Dans cette étude pilote randomisée en double aveugle, incluant 28 patients âgés entre 18 et 85 ans souffrant de lombosciatalgie chronique déjà traité par des opioïdes, nous avons montré, en utilisant un moniteur portable de saturation en oxygène basé sur l'oxymétrie de pouls et en mesurant l'index d'évènements respiratoires (IER) ainsi que la saturation moyenne et minimale en oxygène ( SpO<sub>2m</sub>, SpO<sub>2</sub> minimale) pendant le sommeil à la maison, que la morphine administrée en épidurale associée ou non à la naloxone n'a pas d'effet sur les paramètres respiratoires. En outre nous avons noté qu'il n'y a pas de corrélation entre le (IER, SpO<sub>2m</sub>) et la dose de morphine prise par les patients oralement ou par voie transdermique comme traitement opioïdes de base. Néanmoins dans le groupe morphine associée à la naloxone nous avons noté une tendance à l'augmentation du IER et une diminution de la SpO<sub>2m</sub> au 3<sup>ème</sup> jour sans pour autant qu'il y ait un changement significatif par rapport aux mesures effectuées le jour précédant l'injection.

En effet, la majorité des études prospectives concernant la morphine administrée en épidurale n'ont pas permis de détecter de dépression respiratoire cliniquement significative. Cependant, ces études sont pénalisées à cause de leurs faibles tailles d'échantillons et une puissance nettement faible pour détecter un aussi rare événement.<sup>57</sup> Ko et al. ont passé en revue l'utilisation du terme « dépression respiratoire » et ils ont trouvé qu'il n'y a pas de définition clairement établie ce qui a entraîné des difficultés et des confusions en comparant les études disponibles.<sup>54</sup> Certaines études ont utilisé le rythme respiratoire comme paramètre pour mesurer la dépression respiratoire alors que d'autres études ont montré, que le rythme respiratoire n'est ni fiable ni adéquat pour mesurer cette dernière. Cependant, il a été noté que l'oxymétrie de pouls détectait

une oxygénation inadéquate chez les patients et pourrait représenter la meilleure méthode disponible pour détecter une hypoxémie après une injection intrathécal de morphine.<sup>58, 59</sup>

Aucune étude dans la littérature n'a essayé d'évaluer la survenue de dépression respiratoire par un enregistrement nocturne à la maison chez des patients souffrant de douleur chronique traités par des opioïdes épiduraux. Des études ont montré, chez des patients opérés souffrant de douleur aiguë, que la survenue de dépression respiratoire n'est pas fréquente pour des doses généralement utilisées en clinique et que l'incidence est dose-dépendante.<sup>30</sup> Jacobson et al. ont montré que 0.3 mg de morphine injectés en intrathécal produit un léger effet respiratoire alors que 1 mg produit une inhibition significative mais avec un maintien de la ventilation spontanée et 2.5 mg de morphine entraîne une apnée précipitée.<sup>60</sup> D'autre part, plusieurs études ont rapporté que la dépression respiratoire semble être très rare chez des patients précédemment rendus tolérants aux opioïdes.<sup>61, 62, 63</sup> Ce qui confirme nos résultats. Lyss et al. ont rapporté que l'élimination des opioïdes de la circulation systémique est diminuée chez les patients âgés de 50 ans et plus ce qui les rend plus sensibles à leur effet analgésique et à la survenue des effets indésirables.<sup>58</sup> Mais d'après nos résultats nous n'avons pas noté de dépression respiratoire chez nos patients âgés de 50 ans et plus qui sont déjà traités par des opioïdes oraux et/ou transdermiques suite à l'injection épidurale de 1 mg de morphine. Cependant, notre faible taille d'échantillon peut être considérée comme un handicap. Par ailleurs, il a été noté dans une étude de cas, qu'une perfusion de naloxone renverse la dépression respiratoire mais pas l'analgésie après une injection intrathécal de 4 mg de morphine.<sup>64</sup> L'effet d'une perfusion de naloxone chez des patients traités par morphine épidurale a diminué la dépression respiratoire sans affecter l'analgésie.<sup>65</sup> En effet, plusieurs études ont signalé que l'utilisation de la naloxone entraîne une réversibilité de la dépression respiratoire induite par l'administration de la morphine en



péridural. Mais, dans ces études, il existe peu de données sur la posologie et le mode d'administration de la naloxone.<sup>66</sup> Une dose standard de 0.2 à 0.8mg de naloxone intraveineux suffit généralement à antagoniser la dépression respiratoire. Cependant, l'emploi de doses beaucoup plus importantes s'est révélé parfois nécessaire. Néanmoins, la naloxone en faible dose conserve l'analgésie à 100%, tandis qu'à forte dose, 25% de l'effet analgésique est perdu. Il faut donc noter qu'il existe un équilibre entre la suppression du risque de dépression respiratoire et la conservation de l'analgésie.<sup>66</sup> Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les effets de la morphine et ceux de la morphine + naloxone sur les paramètres respiratoires, ce qui pourrait être expliqué par le fait que la dose de naloxone utilisée (0.08 mg) et ou la dose de morphine utilisée (1 mg) n'étaient pas suffisantes pour induire un changement dans ces derniers dans la population étudiée.

D'après Chindalore et al. il existe un rapport, antagoniste/agoniste, à partir duquel on obtient une suppression du risque de la dépression respiratoire avec une conservation ou potentialisation de l'analgésie. Ce rapport doit être  $\leq 1 : 100\ 000$  alors qu'une dose de naloxone supérieure à  $1 : 1000$  diminue l'analgésie.<sup>33, 67</sup>

Concernant l'effet analgésique procuré par la morphine épidurale nous avons noté que l'effet de la morphine ou morphine associée à la naloxone sur la douleur dure plus de 24 heures. En effet, jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour nous avons observé une baisse statistiquement significative de l'intensité de la douleur ( $p < 0.001$ ) et cliniquement significative (baisse de la douleur  $> 2/10$  sur l'échelle visuelle analogue) par rapport au jour précédent l'injection (jour 0). Plusieurs résultats similaires ont été rapportés dans la littérature. Bapta et al ont montré dans une étude randomisée, en double aveugle, avec un groupe placebo, qu'une dose de 2 mg de morphine administrée en épidurale produit une analgésie remarquable qui dure 2 à 3 semaines chez des patients souffrant

de douleur chronique.<sup>6</sup> Dallas et al. dans une étude randomisée, avec une conception en cross-over incluant 20 patients, a noté que l'analgésie a duré entre 1 jour et 6 semaines.<sup>68</sup> Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence puisque il n'y a pas de groupe contrôle. Dans une autre étude randomisée en double aveugle incluant 24 patients, souffrant de douleur cervicale radiculaire chronique, qui ont reçu soit une injection épidurale de 10 mg/ml d'acetonide de triamcinolone ou 10 mg/ml d'acetonide de triamcinolone associée à 2.5 mg de sulfate de morphine, Castagnera et al. ont mis en évidence que la durée de l'analgésie atteignait 12 mois dans les deux groupes. Les résultats étaient meilleurs dans le groupe qui a reçu en épidurale des stéroïdes associés à la morphine.<sup>69</sup> Contrairement à ces résultats Glynn et al. ont noté dans un essai clinique, randomisé en double aveugle incluant 20 patients, que l'analgésie durait 24 heures.<sup>70</sup> Cependant, la plupart des études précédentes, dans ce domaine de recherche, souffrent de limitations méthodologiques telles qu'une petite taille d'échantillon, un contrôle inadéquat des variables confondantes potentielles. Pareillement, pour notre étude, l'absence d'un groupe contrôle à la bupivacaine constitue une limite méthodologique dans la mesure où nous ne pouvons pas attribuer la durée de l'analgésie de 14 jour à la seule action de la morphine.

Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé de différence significative, entre la morphine seule et la morphine associée à la naloxone, par rapport à la baisse de l'intensité de la douleur. Néanmoins, nous avons noté que l'intensité de la douleur est plus stable dans le groupe morphine + naloxone; alors qu'il y avait une tendance à l'augmentation au 15<sup>ème</sup> jour dans le groupe morphine. Nous avons observé aussi que le groupe de patient qui a commencé l'étude avec la morphine seule, ont tendance à voir leur intensité de douleur augmenter à la fin de l'étude. Par contre, pour ceux qui ont débuté avec la morphine associée à la naloxone, l'intensité de douleur est demeurée stable jusqu'à la fin de l'étude. D'après Rawal et al. 10 µg/kg/h de naloxone en intraveineux étaient

associés à une réduction de la qualité de l'analgésie.<sup>65</sup> Johnson et al. ont montré qu'une perfusion de naloxone  $>1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  a été associées à une analgésie moindre dans le groupe de patients bénéficiant d'une chirurgie de la hanche sous anesthésie péridurale de bupivacaine et de morphine.<sup>71</sup> Ces résultats montrent que la naloxone à forte dose entraîne une réversibilité de l'analgésie. En effet, il y a des évidences qui suggèrent que la naloxone a une réponse dose dépendante à la douleur chez l'animal et chez l'homme. Plusieurs chercheurs ont mis en évidence que la naloxone a un effet bi phasique dose dépendante sur la douleur, dans laquelle des faibles doses produisent une analgésie et les fortes doses produisent une hyperalgésie.<sup>37</sup> Dans notre essai clinique, la dose de naloxone utilisée n'est pas assez faible pour potentialiser l'effet de la morphine sur la douleur ou que la dose de morphine était insuffisante. Si on applique la recommandation de Paquette et al et de Chindalore et al. qui suggère que le rapport doit être  $\leq 1 : 100\ 000$ , la dose de naloxone qu'on aurait dû utiliser dans notre essai clinique, dans le but de potentialiser l'effet de la morphine sur la douleur serait inférieure à 0.00001 alors que notre rapport antagoniste/agoniste actuel était de 0.08.<sup>39, 67</sup> Il a été suggéré que le mécanisme qui explique la potentialisation de l'analgésie par une ultra faible dose d'un antagoniste des opioïdes est la prévention de la signalisation excitatrice des récepteurs des opioïdes qui se produit lors de la tolérance aux opioïdes et inhibe l'analgésie.<sup>67</sup>

Concernant les effets indésirables nous avons noté que, 50 % des patients se sont plaints de prurit, 25% des patients se sont plaints de nausées et vomissements alors que 30% des patients se sont plaints de rétention urinaire (aucun patient n'a eu recours à la cathéthérisation de la vessie). Nous avons montré aussi qu'il n'y a pas de différence significative entre la morphine seule et la morphine combiné à la naloxone en ce qui concerne le prurit, les nausées, vomissements et la rétention urinaire. Dailey et al. ont étudié l'effet de la naloxone (6-9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ )

sur les effets indésirables après une injection intrathécal de morphine en comparaison à une perfusion de salin chez des femmes en travail et ils ont mis en évidence que la naloxone avait réduit le prurit mais n'avait aucune influence sur les autres effets indésirables.<sup>72</sup> Dans une autre étude Cepada et al., ont rapporté des résultats similaires, une ultra faible dose de naloxone (0.6 µg/ml) a diminué l'incidence du prurit et des nausées mais elle n'a pas réduit l'incidence des vomissements.<sup>35</sup> Cepada et al. ont expliqué ces résultats par le fait que leur étude n'avait pas assez de puissance pour détecter une différence.<sup>35</sup> Dans notre étude, aussi avec notre faible taille d'échantillon, nous n'avions pas assez de puissance pour mettre en évidence une différence entre le groupe morphine et morphine associé à la naloxone concernant les effets indésirables.

## 5- Conclusion

Depuis l'introduction de l'administration péridurale des opioïdes à la pratique clinique, son application a gagné une acceptation significative. Néanmoins, ce moyen de traitement de la douleur chronique reste peu employé. La raison la plus commune et les justifications apportées pour expliquer cette restriction sont : le risque de dépression respiratoire et la complexité et le coût du monitoring. Cependant des revues de littératures ont montré que la définition de la dépression respiratoire n'est pas claire, ce qui rend difficile le calcul de son incidence. Aucune étude dans la littérature n'a essayé d'évaluer la survenue de dépression respiratoire par un enregistrement nocturne à la maison chez des patients souffrant de douleurs chroniques, traités par des opioïdes épiduraux en ambulatoire.

Nous avons donc mené une investigation portant sur la mesure de la saturométrie nocturne à la maison à l'aide d'un appareil portable pour mettre en évidence l'interaction entre la morphine et son antagoniste, la naloxone administrée en adjuvant, et la respiration. De plus nous avons vérifié également la durée d'action d'une dose unique de morphine injectée en épidurale sur la douleur, ainsi que l'impact de la morphine seule, ou en association avec la naloxone, sur l'intensité de la douleur et sur les effets indésirables. L'administration de 1mg de morphine en épidural n'avait pas d'effet significatif sur les paramètres respiratoires dans la population étudiée. L'effet analgésique de la morphine épidurale était prolongé à plus que 24 heures. La dose de naloxone utilisé n'a pas augmenté l'effet analgésique de la morphine.

D'autres recherches devraient être faites pour obtenir la dose optimale de naloxone qui devrait être utilisée pour produire cet effet. C'est ce que nous ferons dans une autre étude clinique pour laquelle nous avons demandé un financement.

## 6-Références

1. Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet* 1999;354:581-5
2. Steenstra IA, Anema JR, Bongers PM, et al. Cost effectiveness of a multi-stage return to work program for workers on sick leave due to low back pain, design of a population based controlled trial [ISRCTN60233560]. *BMC Musculoskelet Disord.* 2003 Nov 21;4:26
3. Grabois M. Management of chronic low back pain. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2005;84(3 Suppl):S29-41
4. Peng PW, Castano ED. Survey of chronic pain practice by anesthesiologists in Canada. *Can. J. Anaesth.* 2005;52(4):383-9
5. Carette S, Leclaire R, Marcoux S, et al. Epidural corticosteroid injections for sciatica due to herniated nucleus pulposus. *N.Engl.J.Med.* 1997;336:1634-40
6. Bapat AR, Kshirsagar NA, Bapat RD. Epidural morphine in the treatment of chronic pain. *J.Postgrad.Med.* 1980;26:242-5
7. Gwartz KH, Young JV, Byers RS, et al. The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: seven years' experience with 5969 surgical patients at Indiana University Hospital. *Anesth.Analg.* 1999;88:599-604
8. Kumar K, Hunter G, Demeria DD. Treatment of chronic pain by using intrathecal drug therapy compared with conventional pain therapies: a cost-effectiveness analysis. *J.Neurosurg.* 2002;97:803-10
9. Angel IF, Gould HJ, Jr., Carey ME. Intrathecal morphine pump as a treatment option in chronic pain of nonmalignant origin. *Surg.Neurol.* 1998;49:92-8

10. Yaksh TL, Horais KA, Tozier NA, et al. Chronically infused intrathecal morphine in dogs. *Anesthesiology*. 2003;99:174-87
11. Choi YS, Billings JA. Opioid antagonists: a review of their role in palliative care, focusing on use in opioid-related constipation. *J.Pain Symptom.Manage*. 2002;24:71-90
12. Gueneron JP, Ecoffey C, Carli P, et al. Effect of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression after epidural fentanyl. *Anesth.Analg*. 1988;67:35-8
13. Colker AC. Behavioral health issue brief pharmacotherapy treatment of alcoholism and drug addiction: overview and bibliography. year end report-2002. *Issue.Brief.Health Policy Track.Serv*. 2002;1-6
14. Lee J, Shim JY, Choi JH, et al. Epidural naloxone reduces intestinal hypomotility but not analgesia of epidural morphine. *Can.J.Anaesth*. 2001;48:54-8
15. Fuller RK, Gordis E. Naltrexone treatment for alcohol dependence. *N.Engl.J.Med*. 2001;345:1770-1
16. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N.Engl.J.Med*. 2001;345:1734-9
17. Woolf CJ. Intrathecal high dose morphine produces hyperalgesia in the rat. *Brain Res*. 1981;209:491-5
18. Mikkelsen S, Ilkjaer S, Brennum J, et al. The effect of naloxone on ketamine-induced effects on hyperalgesia and ketamine-induced side effects in humans. *Anesthesiology* 1999;90:1539-45

19. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. Naloxone dose dependently produces analgesia and hyperalgesia in postoperative pain. *Nature* 1979;278:740-1
20. Powell KJ, Abul-Husn NS, Jhamandas A, et al. Paradoxical effects of the opioid antagonist naltrexone on morphine analgesia, tolerance, and reward in rats. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 2002;300:588-96
21. Vazquez JC, Tsai WH, Flemons WW, et al. Automated analysis of digital oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2000;55(4):302-7.
22. Manek NJ, MacGregor AJ. Epidemiology of back disorders: prevalence, risk factors, and prognosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(2):134-40
23. Frymoyer JW. Back pain and sciatica. *N Engl J Med.* 1988;318(5):291-300.
24. Katz WA, Rotenberg R. The nature of pain : Pathophysiology. *JCR* 2005;11(2 suppl): S11-15
25. Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport.* 2003 20;14(1):1-7
26. Hahnenkamp K, Durieux ME, Hahnenkamp A, et al. Local anaesthetics inhibit signalling of human NMDA receptors recombinantly expressed in *Xenopus laevis* oocytes: role of protein kinase C. *Br J Anaesth.* 2006;96(1):77-87. Epub 2005 Nov 18.
27. Nelemans PJ, deBie RA, deVet HC, et al. Injection therapy for subacute and chronic benign low back pain. *Spine.* 2001;26(5):501-15.
28. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth.* 1995 Oct;42(10):891-903
29. Cole PJ, Craske DA, Wheatley RG: Efficacy and respiratory effects of low-dose spinal morphine for postoperative analgesia following knee arthroplasty. *Br. J. Anaesth.* 2000;85(2):233-7



30. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth. Analg.* 2005;101(5 Suppl):S30-43
31. Ossipov MH, Lai J, King T, et al. Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Biopolymers.* 2005;80(2-3):319-24.
32. Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology.* 1984;61(3):276-310
33. Crain SM, Shen KF: Ultra-low concentrations of naloxone selectively antagonize excitatory effects of morphine on sensory neurons, thereby increasing its antinociceptive potency and attenuating tolerance/dependence during chronic cotreatment. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1995;92:10540-4
34. Cepada MS, Africano JM, Manrique AM, et al. The combination of low dose of naloxone and morphine in PCA does not decrease opioid requirements in the postoperative period. *Pain.* 2002;96 :73-79
35. Cepeda MS, Alvarez H, Morales O, et al. Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects. *Pain.* 2004;107(1-2):41-6
36. Cruciani RA, Lussier D, Miller-Saultz D, et al. Ultra-low dose oral naltrexone decreases side effects and potentiates the effect of methadone. *J. Pain. Symptom. Manage.* 2003;25(6):491-4
37. Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS, et al: Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. *Anesthesiology.* 1997;87(5):1075-81
38. Joshi GP, Duffy L, Chehade J, et al. Effect of prophylactic nalmefene on the incidence of morphine-related side effects in patients receiving intravenous patient-controlled analgesia. *Anesthesiology.* 1999;90:1007-1011

39. Paquette J, Olmstead M. Ultra-low dose naltrexone enhances cannabinoid-induced antinociception. *Behav. Pharmacol.* 2005;16(8):597-603
40. Lalley PM. Mu-opioid receptor agonist effects on medullary respiratory neurons in the cat: evidence for involvement in certain types of ventilatory disturbances. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003;285(6):R1287-304. Epub 2003 Jul 24
41. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. American Pain Society: Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain.* 2003;4(5):231-56
42. Corbett AD, Henderson G, McKnight AT, et al. 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. *Br. J. Pharmacol.* 2006;147 Suppl 1:S153-62
43. Zuo Z. The role of opioid receptor internalization and beta-arrestins in the development of opioid tolerance. *Anesth Analg.* 2005;101(3):728-34
44. Hollmann MW, Strumper D, Herroeder S, et al. Receptors, G proteins, and their interactions. *Anesthesiology.* 2005;103(5):1066-78
45. Raehal KM, Bohn LM. Mu opioid receptor regulation and opiate responsiveness. *AAPS J.* 2005;7(3):E587-91
46. King T, Ossipov MH, Vanderah TW, et al. Is paradoxical pain induced by sustained opioid exposure an underlying mechanism of opioid antinociceptive tolerance? *Neurosignals.* 2005;14(4):194-205
47. Wang H-Y, Friedman E, Olmstead MC, et al. Ultra-low-dose naloxone suppresses opioid tolerance, dependence and associated changes in mu opioid receptor-G protein coupling and G $\beta\gamma$  signaling. *Neuroscience.* 2005;135:247-261

48. Crain SM, Shen KF. Modulation of opioid analgesia, tolerance and dependence by Gs-coupled, GM1 ganglioside-regulated opioid receptor functions. *Trends Pharmacol Sci.* 1998;19(9):358-65
49. Finn AK, Whistler JL. Endocytosis of the mu opioid receptor reduces tolerance and a cellular hallmark of opiate withdrawal. *Neuron.* 2001;32(5):829-39
50. Whistler JL, von Zastrow M. Morphine-activated opioid receptors elude desensitization by beta-arrestin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1998;95(17):9914-9
51. He L, Fong J, von Zastrow M, et al. Regulation of opioid receptor trafficking and morphine tolerance by receptor oligomerization. *Cell.* 2002;108(2):271-82
52. Claing A, Laporte SA, Caron MG, et al. Endocytosis of G protein-coupled receptors: roles of G protein-coupled receptor kinases and beta-arrestin proteins. *Prog. Neurobiol.* 2002;66(2):61-79
53. Lim G, Wang S, Lim JA, et al. Activity of adenylyl cyclase and protein kinase A contributes to morphine-induced spinal apoptosis. *Neurosci Lett.* 2005;389(2):104-8
54. Ko S, Goldstein DH, VanDenKerkhof EG. Definitions of "respiratory depression" with intrathecal morphine postoperative analgesia: a review of the literature. *Can. J. Anaesth.* 2003;50(7):679-88
55. Arner S, Rawal N, Gustafsson LL. Clinical experience of long-term treatment with epidural and intrathecal opioids--a nationwide survey. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 1988;32(3):253-9
56. De Leon-Casasola OA, Myers DP, Donaparthi S, et al. A comparison of postoperative epidural analgesia between patients with chronic cancer taking high doses of oral opioids versus opioid-naive patients. *Anesth. Analg.* 1993;76(2):302-7.
57. Etches RC, Sandler AN, Daley MD. Respiratory depression and spinal opioids. *Can J Anaesth.* 1989;36(2):165-85.

58. Lyss AP, Portenoy RK. Strategies for limiting the side effects of cancer pain therapy. *Semin. Oncol.* 1997;24(5 Suppl 16):S16-28-34.
59. Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, et al. Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology.* 1993;79(1):49-59; discussion 25A.
60. Jacobson L, Chabal C, Brody MC. A dose-response study of intrathecal morphine: efficacy, duration, optimal dose, and side effects. *Anesth. Analg.* 1988;67(11):1082-8.
61. Coombs DW, Saunders RL, Gaylor M, et al. Epidural narcotic infusion reservoir: implantation technique and efficacy. *Anesthesiology.* 1982;56(6):469-73
62. Glynn CJ, Mather LE, Cousins MJ, Graham JR, Wilson PR. Peridural meperidine in humans: analgesic response, pharmacokinetics, and transmission into CSF. *Anesthesiology.* 1981;55(5):520-6
63. Zenz M, Schappler-Scheele B, Neuhaus R, Piepenbrock S, Hilfrich J. Long-term peridural morphine analgesia in cancer pain. *Lancet.* 1981;1(8211):91
64. Jones RD, Jones JG. Intrathecal morphine: naloxone reverses respiratory depression but not analgesia. *Br. Med. J.* 1980;281(6241):645-6
65. Rawal N, Schött U, Dahlström B, et al. Influence of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression following epidural morphine. *Anesthesiology.* 1986;64:194-201.
66. Ecoffey C. Effets secondaires des morphiniques administrés par voie régionale. *Cahiers d'Anesthesiologie.* 1991;39(2) :115-119
67. Chindalore VL, Craven RA, Yu KP, et al. Adding ultralow-dose naltrexone to oxycodone enhances and prolongs analgesia: a randomized, controlled trial of Oxytrex. *J Pain.* 2005;6(6):392-9

68. Dallas TL, Lin RL, Wu WH, et al. Epidural morphine and methylprednisolone for low-back pain. *Anesthesiology*. 1987;67:408-11
69. Castagnera L, Maurette P, Pointillart V, et al. Long-term results of cervical epidural steroid injection with and without morphine in chronic cervical radicular pain. *Pain*. 1994;58:239-43
70. Glynn C, Dawson D, Sanders R. A double-blind comparison between epidural morphine and epidural clonidine in patients with chronic non-cancer pain. *Pain*. 1988;34:123-8
71. Johnson A, Bengtsson M, Löfström J.B, et al. Influence of postoperative naloxone infusion on respiration and pain relief after intrathecal morphine. *Regional. anesth.* 1988;13:146-151.
72. Dailey PA, Brookshire GL, Shnider SM, et al. The effects of naloxone associated with the intrathecal use of morphine in labor. *Anesth. Analg.* 1985;64(7):658-66.