

Prévention de la tolérance et de l'hypersensibilité à la douleur induite par les analgésiques opiacés

Guy Simonnet

**Laboratoire « Homéostasie-Allostasie-pathologie »
Université Victor Ségalen-Bordeaux 2
Bordeaux France**

Il est bien admis que certaines lésions tissulaires peuvent induire des hyperalgésies et des allodynies durables, voire des douleurs spontanées. Bien que les substances opiacées soient de puissants analgésiques, nous avons pu observer qu'ils peuvent également activer des systèmes facilitateurs de la nociception (systèmes pronociceptifs) qui s'opposent dès la première administration aux effets analgésiques des substances opiacées et peuvent conduire à des hyperalgésies de longue durée. Les antagonistes des récepteurs NMDA, tels que le MK-801 ou la kétamine, peuvent prévenir totalement ces phénomènes et amplifier l'effet analgésique opiacé. Nous avons pu également observer que l'administration répétée d'une substance opiacée entraîne une augmentation de la sensibilité à la douleur qui masque de plus en plus un effet analgésique qui apparaît invariant, donnant l'impression d'une tolérance aux effets analgésiques (notion de tolérance apparente). Ce phénomène de sensibilisation à la douleur peut également être prévenu par les antagonistes NMDA ou des modulateurs de ces récepteurs. La capacité de la naloxone à induire une hyperalgésie chez les animaux qui ont retrouvé progressivement un seuil nociceptif normal après sevrage suggère que les animaux préalablement traités par la substance opiacée ne sont pas revenus à leur état initial (homéostasie) mais sont dans un nouvel état correspondant à un nouvel équilibre (allostasie) entre systèmes analgésiques opioïde-dépendants et des systèmes pronociceptifs NMDA-dépendants. L'ensemble de ces données suggère que tolérance et sensibilisation à la douleur relèvent d'un même *continuum* adaptatif dans lequel les systèmes glutamatergiques NMDA-dépendants pourraient jouer un rôle majeur. Le rôle possible d'un tel processus dans le phénomène de chronicisation de la douleur est discuté.