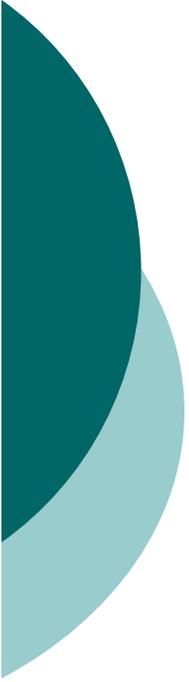




# Cas cliniques de soins palliatifs

---

Dre Julie Veillette, md  
Nathalie Chenel, B.Pharm, M.Sc.  
CSSS de Rimouski-Neigette  
Octobre 2014



# Plan de la présentation

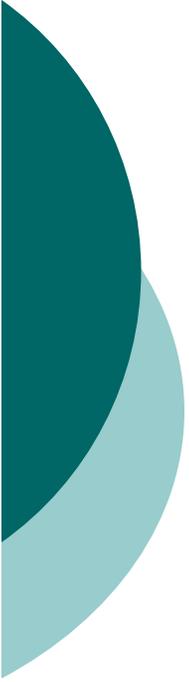
---

- Protocole de détresse
- Furosemide SC dans les cas d'embarras bronchique
- Hyperalgésie induite par les opiacés



# Protocole de détresse en soins palliatifs

---



# L'homme qui aimait les tulipes...

---

- ♂ 72 ans,
  - ATCD: fibrose pulmonaire oxygénodépendant
  - RA: exacerbation respiratoire, 7<sup>e</sup> hosp x 5 mois
  - Tx: ATB IV à large spectre et corticothérapie IV
- Discussions de fin de vie déjà abordées par pneumo et omni
- 6 h AM: Insuffisance respiratoire malgré O<sub>2</sub>.  
RC = 124/min, SaO<sub>2</sub> = 78 %, RR = 36/min avec battement des ailes du nez et tirage sus-claviculaire.
  - Refus du BiPAP ou intubation.
  - Veut cesser tous les traitements. Désire que l'on avise sa famille pour un dernier au revoir et pour prodiguer qqes conseils horticoles pour ses tulipes. (...le patient est présentement incapable de parler au téléphone...)



## L'homme qui aimait les tulipes (suite)

---

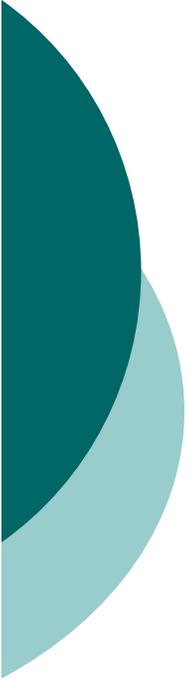
- Après avoir discuté avec le patient et sa famille, vous lui prescrivez des soins de confort et le protocole de détresse.
- 30 minutes plus tard, l'infirmière vous appelle. Elle a cessé la lunette à haut débit pour une lunette nasale à 5 L et depuis ce temps, le patient se détériore. Devrait-elle lui donner le protocole de détresse?



# Protocole de détresse

---

- Peu de littérature sur le sujet
  - données provenant d'observation clinique et de consensus d'experts
- Grande variabilité dans les différents milieux où on exerce
- Sédation d'urgence ou sédation transitoire utilisée en situation d'urgence



# Protocole de détresse

---

- Trio de médicament
- Pour soulager adéquatement et sédatonner temporairement le malade dans le but de réduire sa détresse à la suite d'une complication (ex.: hémorragie massive, détresse respiratoire)
- Tout en lui permettant de récupérer si cela est possible de cette complication



# Statistiques de la MMS (n = 159)

---

- L'utilisation du protocole de détresse survient chez environ 13,5 % des patients admis en phase terminale de cancer, et ce taux est stable dans le temps
- 88 % des protocoles ont été administrés pour une détresse respiratoire, tandis que 6 % l'ont été pour une hémorragie et 6 % pour douleur extrême
- 33 % seulement des patients sont décédés moins de 4 heures après l'injection du protocole de détresse
- Il n'y a aucune différence statistique dans les durées de survie des patients ayant reçu le protocole de détresse, comparées aux durées de survie des patients n'ayant pas reçu de protocole de détresse



# Le protocole de détresse : Une mesure d'exception

---

- Ne constitue pas un traitement de base, mais une mesure d'exception
- On estime qu'il ne devrait pas être administré à plus de 10 % des patients en fin de vie
- La prévention et l'ajustement de la médication au fur et à mesure que le patient se détériore minimise le risque de détresse

Source: document préparé pour le Collège des médecins par les docteurs Geneviève Dechêne, Dr Benoît Leduc, Dr Roger Ladouceur et Mme André Néron, Soins médicaux en fin de vie



# Les pré-requis au protocole de détresse

---

1. Discussion du niveau de soins/ordonnance de non-réanimation
2. Informations données au patient et à sa famille des objectifs du protocole
3. Formation du personnel nursing et médical pour reconnaître les indications de l'administration du protocole et des soins à prodiguer post protocole
4. Équipe de garde 24h/24



# Indications

---

Soins palliatifs

+

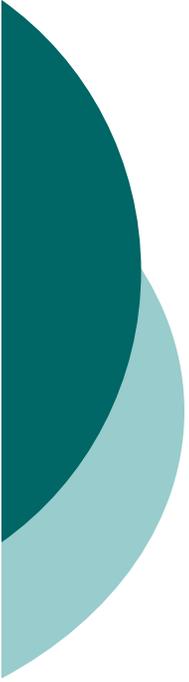
**Symptômes réfractaires**

(insuffisance respiratoire, choc hémorragique,  
Syndrome douloureux réfractaire)

+

**Détresse**

(angoisse, panique, agitation,  
impression de mort imminente)



# Définition de la détresse...chez un patient capable de communication

---

- La détresse est subjective
- Patient-dépendant
- Ne pas confondre détresse des soignants avec détresse du patient
  - Le patient = le Gold standard pour savoir si détresse



## Définition de la détresse...chez un patient incapable de communiquer

---

- L'observation clinique par le personnel soignant et les proches prend tout son sens
- Respiratory distress observation scale (RDOS) selon Campbell



# Échelle d'observation de la détresse respiratoire - Campbell

Variable	0 pt	1 pt	2 pts
RC/min	< 90	90-109	≥ 110
RR/min	< 19	19-29	≥ 30
Agitation: mouvements non intentionnels	Non	Occasionnels	Fréquents
Respiration abdominale paradoxale	Non		oui
Utilisation des muscles accessoires	Non	Modéré	Intense
Grognements en fin d'expiration	Non		Oui
Battements des ailes du nez	Non		Oui
Regard effrayé	Non		Oui

Calculer le score total sur une échelle de 0-16.

**ORDONNANCE-PROTOCOLE  
DÉTRESSE RESPIRATOIRE EN SOINS PALLIATIFS**

Département de pharmacie

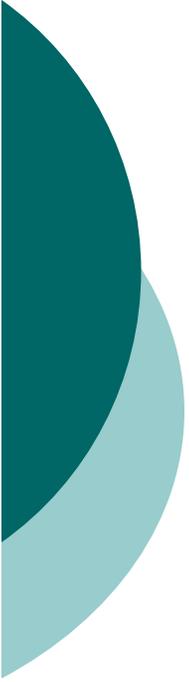
**1. DÉTRESSE RESPIRATOIRE**

\* Si embarras bronchique ou agitation – voir verso pour prescription.

<b>1) Benzodiazépines</b>	<b>Dose suggérée</b>	<b>Ordonnance</b>
<b>1.1 Midazolam(Versed®)</b>		
Benzodiazépine die ou < 70 kg	(5 mg)	_____mg SC
Benzodiazépine > die ou > 70 kg	(10 mg)	_____mg SC
Benzodiazépine à forte dose ou tolérance	(10 à 20 mg)	_____mg SC
<b>1.2 Lorazépam(Ativan®) (2<sup>e</sup> choix)</b>		
< 2 mg/jour	(1 mg)	_____mg SC
2-4 mg/jour	(2 mg)	_____mg SC
> 4 mg/jour	(4 mg)	_____mg SC
<b>2) Anticholinergiques</b>		
Scopolamine/glycopyrrolate PRN	Scopolamine 0,4 mg SC	_____mg SC
Scopolamine/glycopyrrolate régulier	Scopolamine 0,8 mg SC	_____mg SC
<b>3) Narcotiques</b>		
<b>3.1 Morphine</b>		
<u>Si le patient reçoit :</u>		
0-3 mg S.C. q4h	(5 mg)	_____mg SC
≥ 4 mg S.C. q4h	(1,5 X la dose SC q4h)	_____mg SC
<b>3.2 Hydromorphone(Dilaudid®)</b>		
<u>Si le patient reçoit :</u>		
0-1 mg SC q4h	(1 mg)	_____mg SC
≥ 1 mg SC q4h	(1,5 X la dose SC q4h)	_____mg SC



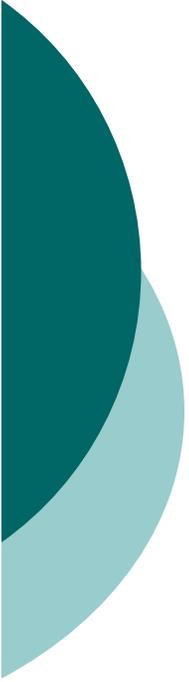
	Dose suggérée	Ordonnance
<b>2. EMBARRAS BRONCHIQUE</b>		
Scopolamine	(0,4 à 0,6 mg)	_____mg SC q2h à q4h PRN
<b>OU</b>		
Glycopyrrolate (Robinul®) (si sédation non désirée)	(0,2 à 0,4 mg)	_____mg SC q2h à q4h PRN
<b>3. AGITATION</b>		
Midazolam (Versed®) (intervalle habituel q2h à q4h)	(2 à 5 mg)	_____mg SC q ____ h PRN
<b>OU</b>		
Lorazepam (Ativan®) (intervalle habituel q4h à q8h)	(0,5 à 2 mg)	_____mg SC q ____ h PRN
<b>OU</b>		
Autres : _____		



# Histoire de cas

---

- ♀ 76 ans avec un cancer du poumon métastatique
- en soins palliatifs
- Dyspnée importante avec tirage et sensation de panique, de mort imminente
- L'infirmière lui donne un protocole de détresse et vous appelle. Il est 3 h30 du matin...
- Pourquoi donc les infirmières appellent-elles le médecin après le protocole??
- Quelles questions voudrez-vous lui poser???



# Suivi clinique post-protocole

---

- La première question à poser est :

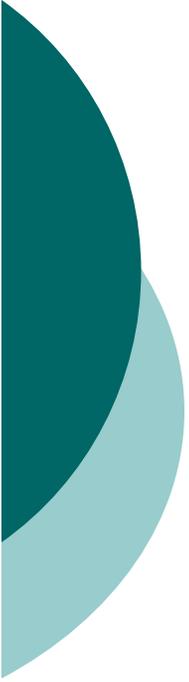
Est-ce que le protocole a été efficace???



# Effacité du protocole de détresse

---

- Réponse évaluée 20 minutes après son administration
- Réponse complète = patient calme, sédationné, même si certains signes cliniques demeurent (ex.: tachypnée, sécrétions bronchiques, hémorragie)
- Réponse incomplète = patient agité ou sédation insuffisante
  - Si réponse incomplète, envisager de donner un deuxième protocole ou de prescrire du Nozinan®
  - En dernier lieu, envisager l'indication d'une sédation palliative continue



# Suivi clinique post-protocole

---

- La deuxième question à poser à l'infirmière est :
  - QUELLES SONT LES CIRCONSTANCES OU LES ÉVÈNEMENTS AYANT PRÉCIPITÉ L'UTILISATION DU PROTOCOLE DE DÉTRESSE?
- Rechercher les causes afin de pouvoir réajuster l'analgésie régulière, les anxiolytiques ou les anticholinergiques
- But = prévenir un nouvel épisode de détresse



# Conclusion

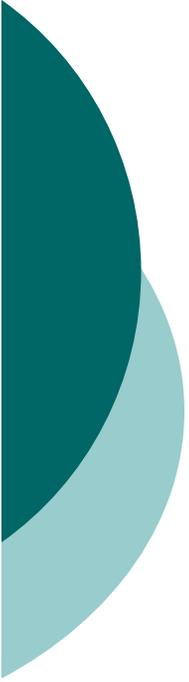
---

- Le protocole de détresse est une mesure d'exception
- Le meilleur traitement sera de dépister et de traiter précocement les symptômes qui pourraient mener à la détresse
- Le protocole d'urgence consiste à sédatonner temporairement un patient et contrôler rapidement les symptômes qui ont mené à la détresse
- Suite à l'administration d'un protocole, on doit évaluer l'efficacité du protocole, réévaluer cliniquement le patient et ajuster la médication pour prévenir un nouvel épisode. Si échec, évaluer si indication d'une sédation palliative continue



# Furosémide SC dans les cas d'embarras bronchique en soins palliatifs

---

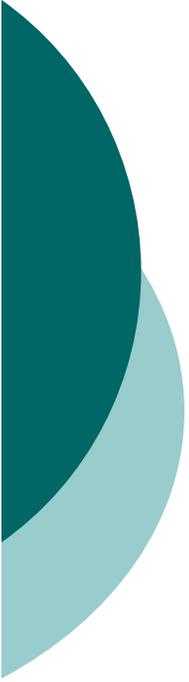


# Histoire de cas

## Le prince, son renard et sa rose

---

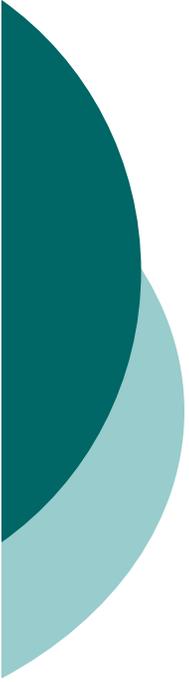
- ♂, 67 ans , anasarque multifactoriel... MCAS avec insuffisance systolique secondaire (FeVg 30 %). Admis pour néo côlon avec carcinomatose péritonéale et métastases hépatiques. Masse néoplasique cause obstruction uretère gauche avec hydronéphrose secondaire, épanchements pleuraux++
- Il perd rapidement des forces, devient alité, difficulté à gérer ses sécrétions et l'embaras bronchique commence...il est conscient...il avait tant de choses douces à dire à sa Rose...
- Sa Rose est couchée à côté de lui, amoureuse...mais les râles sont bruyants et ça l'inquiète. S'il s'étouffait



# Définitions

---

- Embarras bronchique
  - Accumulation de sécrétions et/ou liquide dans les voies respiratoires supérieures
- Râles pulmonaires terminaux
  - Bruits ronflants d'abord expiratoires puis survenant aux deux temps de la respiration
    - Non associé à la dyspnée
- Dyspnée
  - Sensation subjective et non mesurable de difficulté à respirer



# Embarras bronchique

---

- Traitement usuel = anticholinergiques
  - Bromhydrate d'hyoscine/Scopolamine®
    - Propriété amnésiante et sédative
    - Peut causer de l'excitation, de l'agitation, des hallucinations et un délirium
    - Début d'action plus rapide (30 min)
    - Faible dose = bradycardie
    - Dose élevée = tachycardie avec retour à la normale après 30 min
  - Glycopyrolate / Robinul®
    - Moins sédatif, pas de propriété amnésiante
    - Durée d'action plus longue
    - Volume d'adm. parfois considérable (0,2 mg/ml)



# Embarras bronchique

---

- Efficacité similaire
- Seulement 35-54 % des pts sont soulagés



# Nouvelle avenue thérapeutique

---

- Depuis 2010, ajout de furosemide 40 mg sc en première ligne à la Maison Michel-Sarrazin
- Peu de littérature sur le sujet
  - Étude descriptive chez 15 pts MPOC (nébulisation)
  - Étude de cas chez 3 pts asthmatiques



## Prescription type à l'admission MMS

---

- Lasix<sup>®</sup> 40 mg sc x 1 stat si début d'embarras
  - Formulation IV 10 mg/ml, 2 sites d'inj.
- Robinul<sup>®</sup> 0,4 mg sc aux 2 h PRN *si inefficace*  
ou
- Scopolamine<sup>®</sup> 0,4 mg sc aux 2 h PRN *si inefficace*

# Étude descriptive rétrospective de l'utilisation du furosemide sc dans l'embarras bronchique à la MMS 1<sup>er</sup> février 2010 - 31 décembre 2010

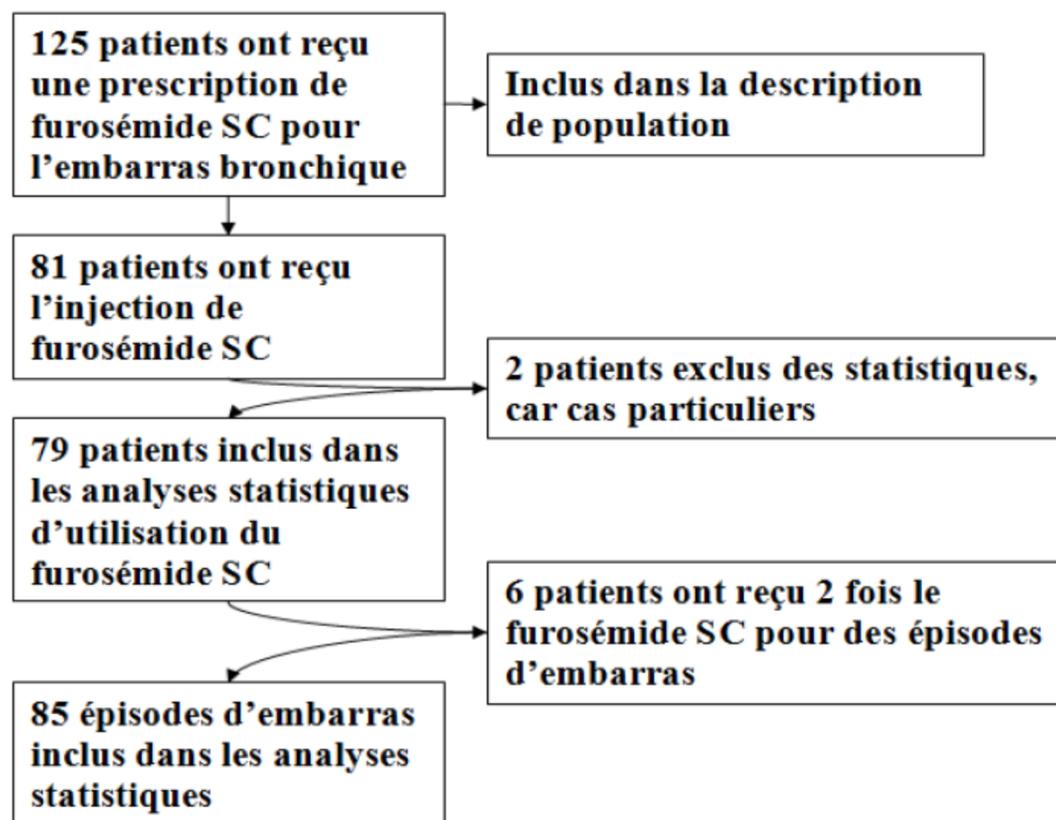
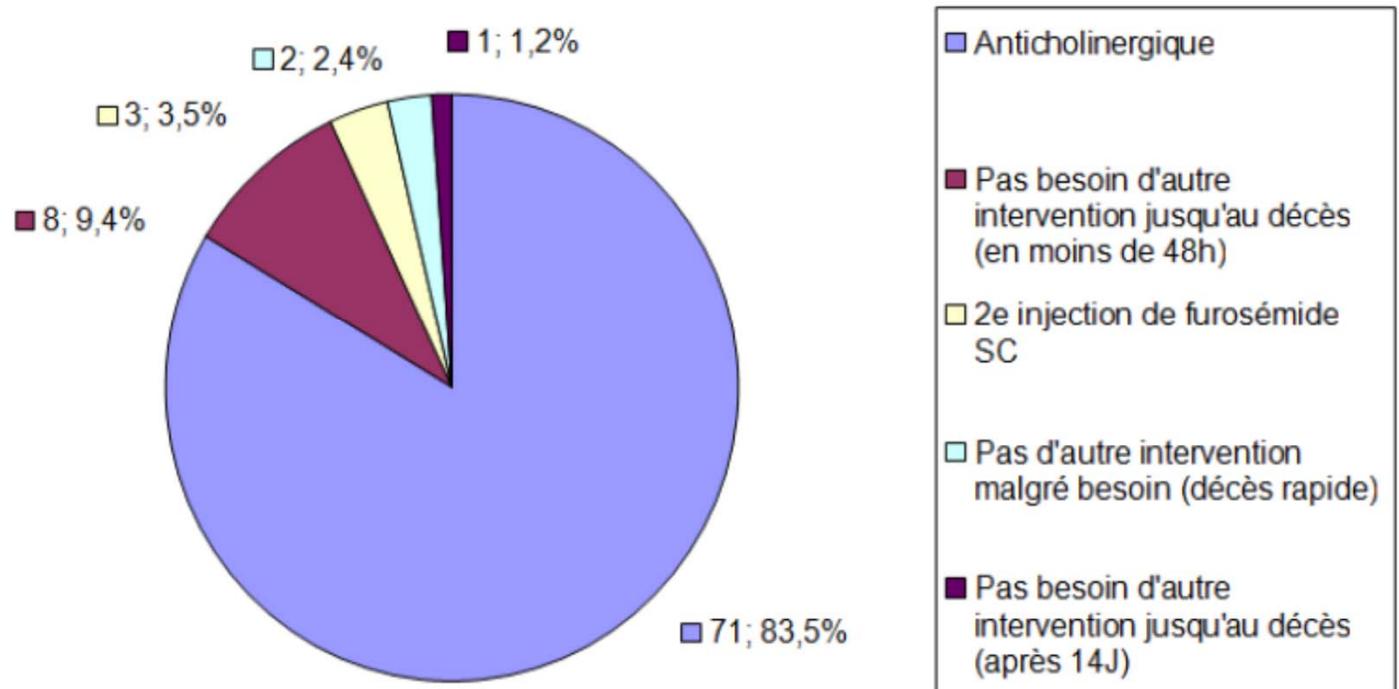


Figure 1 : Sélection des patients

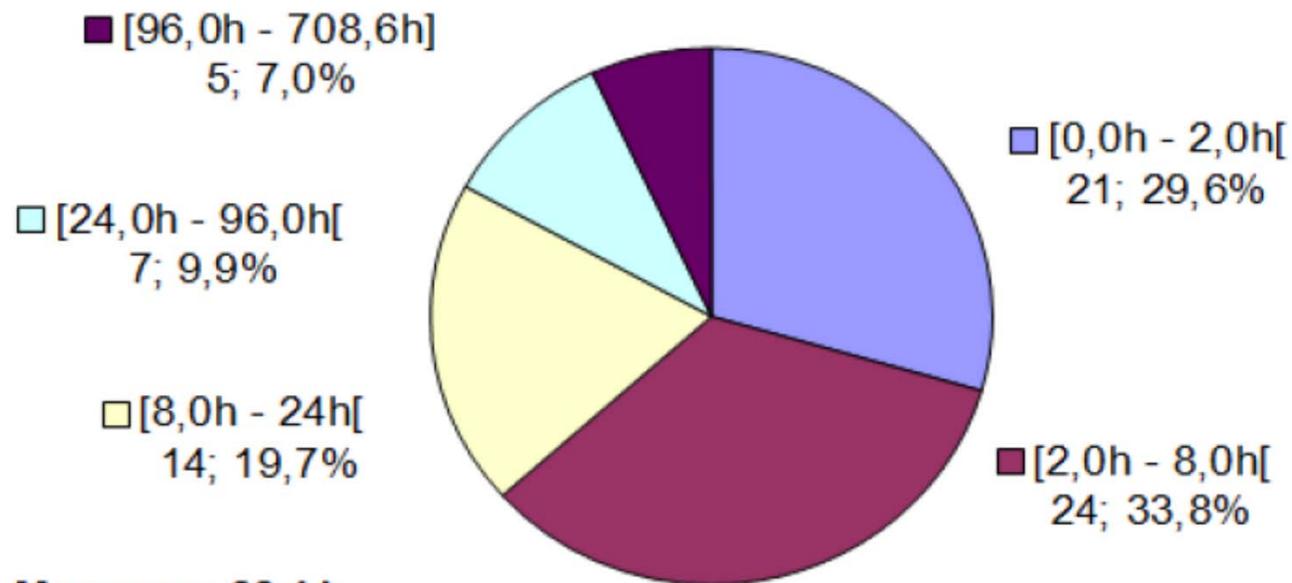
# Interventions nécessaires post-furosemide

Interventions nécessaires après l'administration du furosémide SC  
(n;% (n = 85))



# Délai entre l'administration du furosemide sc et du 1<sup>er</sup> anticholinergique

Délai entre l'administration du furosémide SC et du 1<sup>er</sup> anticholinergique (n;% ) (n = 71)



Moyenne : 28,4 h  
Médiane : 4,0h  
Écart-type : 91,8h



## Délai entre l'administration du furosemide SC et du 1<sup>er</sup> anticholinergique

---

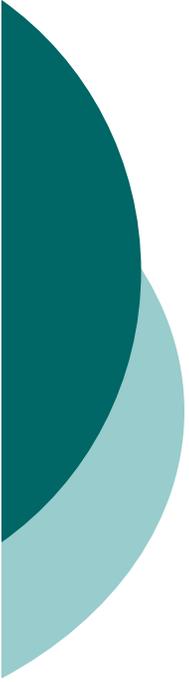
- Si patient décède dans les 48 h après le furosemide sc
  - 6 h (n = 47)
- Si patient toujours vivant 48 h après le furosemide sc
  - 72 h (n = 24)



# Description de l'utilisation du furosemide

---

- 1<sup>er</sup> anticholinergique utilisé post-furosemide
  - Glycopyrrolate = 90.1 %
  - Scopolamine = 9.9 %
- Utilisation du protocole de détresse
  - 4 cas
- Délai entre l'admission et l'injection de furosemide
  - 17 jours en moyenne (médiane = 10 j, 0-32 j)
- Délai entre l'injection de furosemide et le décès
  - 3.7 jours en moyenne (médiane = 1 j, 0-32)
- Différence de diurèse
  - +405 ml en moyenne (médiane = +340 ml)



## Conclusion

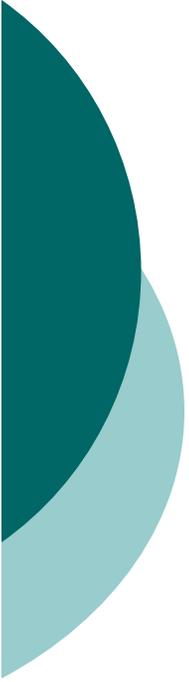
---

- Le recours aux anticholinergiques reste nécessaire mais l'utilisation de furosemide permet de retarder leur utilisation
- Tenter d'identifier les patients qui répondent mieux



# Hyperalgésie induite par les opiacés (HIO)

---



# L'homme qui aimait danser

---

- ♂, 59 ans, néoplasie du poumon, métastases osseuses et cérébrale
- Métastase cérébrale au cavum droit
- Sous fentanyl 75mcg/h , neurontin 300 mg tid en doses croissantes, élavil 25 mg hs
- Essai Lyrica inefficace avant le neurontin
- Admis pour douleur réfractaire. Initialement, salve de douleur a/n branche mandibulaire du trijumeau droit, dlr imprévisible de courte durée
- A domicile supeudol 5 mg po ED, soit environ 5 ED par 24 hres



## Suite du cas clinique

---

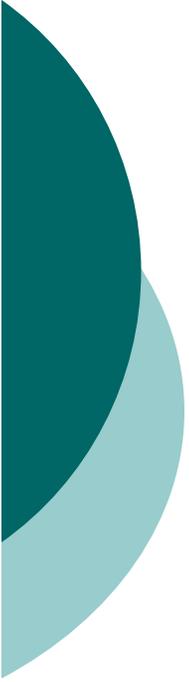
- Hospitalisé pour dlr non soulagée
- Prescription: morphine 15 mg s/c q 4 hres. Il cesse patch fentanyl
- Pendant qq jours, le pt est mieux, puis la douleur réapparaît. Son md et équipe nursing lui disent "Prends donc tes ED".
- Il prend des ED, environ 6-7 ED morphine 8 mg s/c.
- Le lendemain, il veut retourner chez lui car il se dit moins bien soulagé qu'avant son admission. Il a mal tout le temps, mais pire "ta maudite cochonnerie, ça me fait mal quand j'en prends"
- Le md est découragé, il prescrit effexor car il croit que le pt est déprimé, ce qui accentue sa dlr
- Il vous transfère le pt. Que faites-vous?



## Suite du cas clinique

---

- Refaire l'anamnèse et l'examen physique....
- DDX d'une douleur non soulagée par opiacé :
  - Dlr neuropathique?
  - Progression de la maladie?
  - Tolérance aux opiacés?
  - Hyperalgésie induit par les opiacés? (HIO)



# Définitions

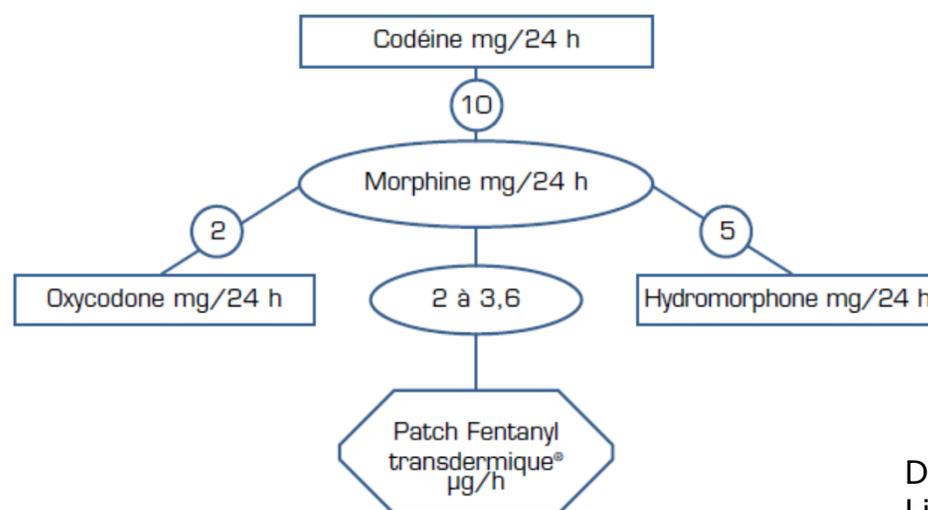
---

- Hyperalgésie induite par les opiacés
  - Abaissement du seuil de la douleur à la suite de l'utilisation d'opioïdes, habituellement à forte dose
  - Peut se manifester par
    - Une tolérance apparente aux opiacés
    - L'apparition de symptômes anormaux tels que l'allodynie
    - Une augmentation de la douleur malgré une augmentation de dose des opiacés (hyperalgie)

# Dose maximale?

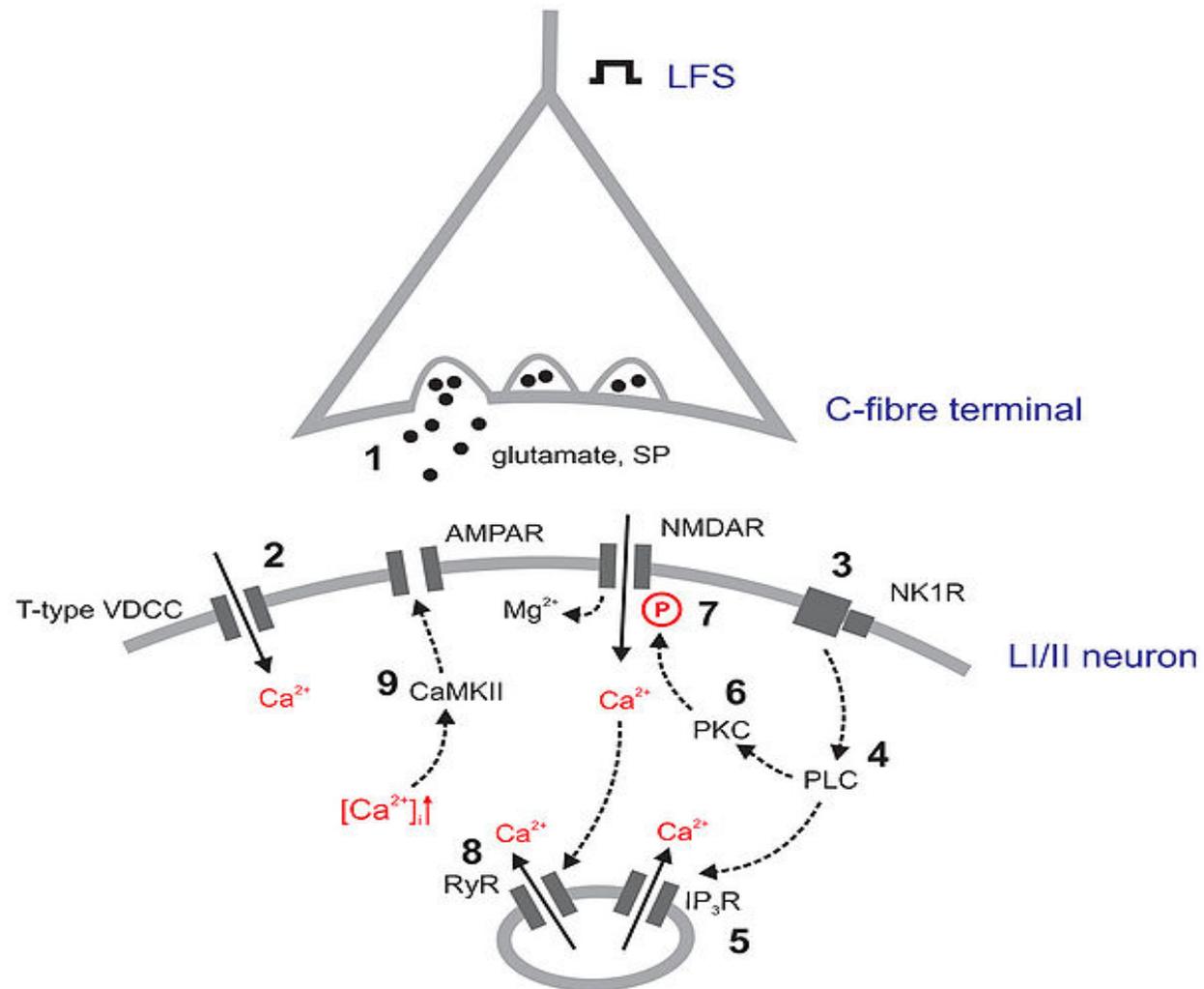
- En théorie, pas de dose maximale d'opiacés...
- Réévaluer tx si absence de réponse clinique avec Morphine 200 mg

## Algorithme de conversion des principaux opioïdes<sup>30</sup>

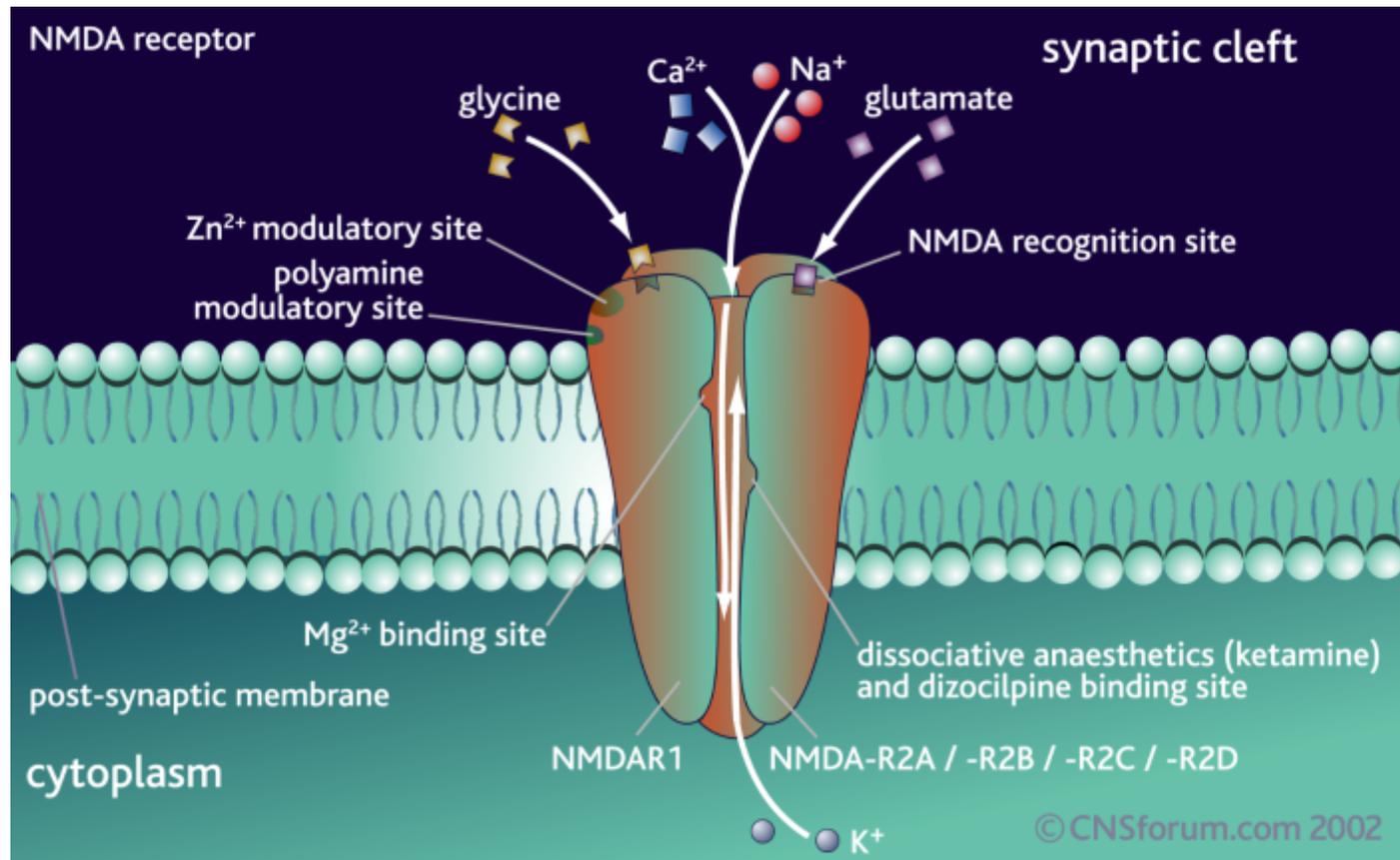


Douleur chroniques et opioïdes.  
Lignes directrices du CMQ 2009

# Physiologie de la douleur



# Récepteur NMDA





# Prévention l'HIO

---

- Utiliser la dose minimale efficace d'opiacés
- Utiliser des co-analgésiques
  - Gabapentin, Pregabaline, ADT, Cortico
  - Venlafaxine, Duloxetine
  - Methadone
- RT antalgique si douleur osseuse
- Intervention de l'anesthésiste
  - Bloc régional, bloc périphérique, stimulation spinale



# Stratégies thérapeutiques

---

- 1) Augmenter la dose d'opiacé et évaluer l'efficacité
- 2) Diminuer ou cesser l'opiacé et évaluer l'HIO
- 3) Considérer une rotation d'opiacés en utilisant des médicaments qui peuvent ↓ l'HIO
  - **Methadone**
- 4) Administrer des antagonistes du récepteur NMDA
  - **Ketamine**
- 5) Combinaison avec Celecoxib



# Méthadone

---

## ○ Désavantages

- Permis de prescription
- Pharmacocinétique compliquée
- Interactions médicamenteuses
- Allongement du Qt

## ○ Avantages

- Efficace dans la douleur neuropathique
- Pas d'accumulation en IRC
- Peu de développement de tolérance

# Méthadone – Mécanisme d'action

---

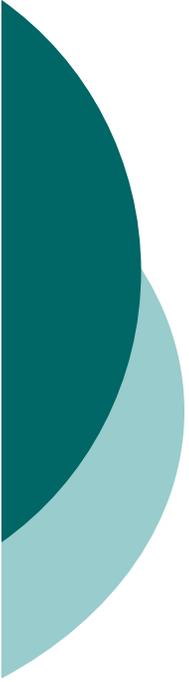
	Agoniste $\mu$	Agoniste-antagoniste $\mu$	Agoniste partiel $\mu$	Antagoniste $\mu$	Anti-NMDA
Naturels	Codéine Morphine				
Semi-synthétiques	Hydromorphine Oxycodone	Nubain	Buprenorphine		
Synthétiques	Meperidine Fentanyl Méthadone Tramadol	Talwin		Naloxone Naltrexone Méthyl-naltrexone	Méthadone



# Méthadone - Pharmacocinétique

---

- Délai d'action rapide (30-60 min)
- Pic d'action plus tardif que les opioïdes
- Très liposoluble, longue durée d'action
- Métabolisme hépatique, pas d'accumulation en IRC
- Pas de relation linéaire entre la dose et l'effet analgésique
  - Ratio morphine: méthadone variable selon la dose 1:1 -20:1
  - Équivalent à la morphine à la première dose et gagne en puissance après usage chronique



# Méthadone - Posologie

---

- Rotation complète
  - Méthode d'Edmonton (3 jours)
  - Méthode de l'Angleterre (6 jours)
  - Méthode d'Yvon Beauchamp (1 jour)
- Co-analgésie
  - 0.5 mg-1 mg po BID
  - ↑ 20-30 % aux 5 jours selon tolérance
- Pour éviter hyperalgésie
  - 2,5 mg po ID à ↑ de 2.5 mg aux 4-7 jours
  - Max. : 15 mg po ID

*J Pall Medicine 2013; 16(3): 305-9.*

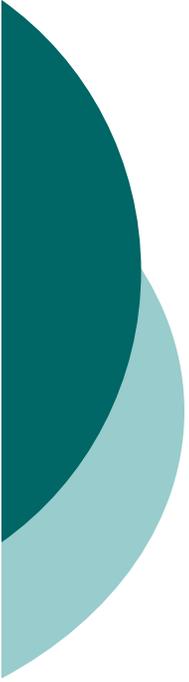
*J Pall Medicine 2013; 16(6): 616-22.*



## Méthadone – Effets indésirables

---

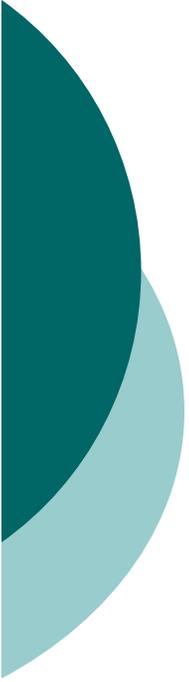
- Sédation et nausée idem
- - Constipation
- - Toxicité neuro-excitatoire  
(délirium, hallucinations,  
convulsions)
- - Hyperalgie
- + Dépression respiratoire
- QTc à surveiller



## Méthadone- QTc

---

- Effet dose-dépendant
  - 50 mg de méthadone  $\uparrow$  Qt de 10 ms
- ECG de base au départ et à chaque changement de dose/ ajout de Rx qui  $\uparrow$  QTc
- Si QTc 450-500 ms:
  - Discussion sur risques/bénéfices et suivi étroit
- Si QTc  $>500$  ms:  $\downarrow$  dose ou éviter



# Méthadone - interactions

---

## ○ Interactions

- Substrat du CYP3A4 et CYP2B6
- Inhibiteur modéré du CYP2D6
- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et norépinéphrine
- Allongement du QT
- Effets additifs au niveau du SNC



# Méthadone

---

- Formulations
  - Solution orale à 1mg/ml ou 10 mg/ml
  - Comprimés de 1-5-10-25 mg
- Coût :
  - 0,17 \$/ co de 1 mg, 0,56 \$/co de 5 mg, 25,18 \$/250 ml de 1 mg/ml
- Qui peut la prescrire?
  - Autorisation du Bureau de la surveillance des substances contrôlées de Santé Canada par l'intermédiaire du Collège des médecins
    - Renouvelable aux 3 ans
  - Exemption temporaire en milieu hospitalier
    - Valide pour un patient seulement et pour la durée de son hospitalisation



# Kétamine

---

- Mécanisme d'action :
  - Antagoniste des récepteurs NMDA
  - Se lie aux récepteurs opioïdes, muscariniques, adrénergiques, cholinergiques, sérotoninergiques
- Pharmacocinétique :
  - Destiné à la voie parentérale
  - Administration orale possible
    - Métabolite actif



# Kétamine

---

## ○ Posologie :

- Voie orale : Solution injectable à diluer dans jus ou cola ou suspension orale à 5 mg/ml (magistrale)
  - 0,5 à 0,8 mg/kg/dose x 3 doses par jour (MMS)
  - 5-10 mg TID-QID, doubler la posologie q 2-7 jours ad 450 mg/24h (CHUS)
- Diminution des opiacés à envisager d'emblée ou à prévoir
- Tenter un sevrage progressif au bout de quelques semaines



# Kétamine

---

- Effets indésirables :
  - Proportionnels à la dose
  - PO < IV
  - Effets psychomimétiques : insomnie, rêves désagréables, hallucinations visuelles ou auditives, réactions d'émergence, sentiment d'irréalité, image corporelle altérée, vision brouillée, changements de l'audition, problèmes d'élocution
    - BZD en prévention si dose > 50-75 mg/jour



# Kétamine

---

- Coût :
  - 30 \$/fiOLE de 500 mg/10 ml
  - Non couvert par la RAMQ
  - Couvert par plusieurs compagnies d'assurance



# Kétamine

---

## ○ Avantages :

- Contre-carre l'hyperalgésie
- Permet de diminuer les doses d'opiacés utilisés et leurs effets indésirables
- Pas de tolérance à court terme
- L'arrêt brusque n'occasionne pas de sevrage



# Conclusion

---

- Réévaluer le tx analgésique lorsqu'absence de réponse avec l'équivalent de morphine 200 mg/jour
  - Questionner sur tolérance, allodynie, hyperalgésie
  - Considérer rapidement la rotation des opiacés et l'introduction de methadone ou ketamine
- Utiliser la coanalgésie de façon optimale
- N'hésiter pas à demander des consultations pour la prescription de méthadone ou de kétamine

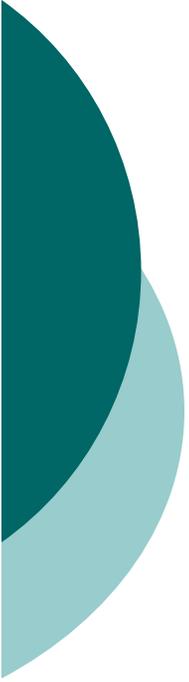


# Références

---

## ○ Protocole de détresse

- Campbell, L. Margaret, Assessing Respiratory distress when patient cannot report dyspnea, *Nursing Clinic North America*, 45 (2010), 363-373
- Campbell, L., Margaret, Terminal dyspnea and respiratory distress, *Critical care clinics*, 20 (2004), 403-417
- Dechêne, Geneviève; Leduc Benoit; Ladouceur, Roger et Néron André, Soins médicaux en fin de vie, document à paraître par le Collège des médecins
- Frenette, Guy et Barbant André-Didier, *La dyspnée et la détresse respiratoire en soins palliatifs*, 2005



# Références

---

## ○ Furosemide sc

- Jacynthe Lévesque-Gravel. L'embarras bronchique en soins palliatifs et le furosemide sc: nouvelle avenue thérapeutique? Présentation au Congrès RSPQ en mai 2011.
- P. Vinay et al. Soigner les râles terminaux. Médecine palliative 2010; 9: 148-156.
- Campbell, Margaret, Hossein, Yarandi. Death rattle is not associated with patient respiratory distress: is pharmacologic treatment indicated?, Journal of palliative medicine, vol 16(10)2013, 1255-1259.



# Références

---

## ○ Hyperalgésie induite par les opioïdes

- Dr Vinay. Tolérance et hyperalgésie induite par les opiacés: un rôle pour les endorphines? RSPQ 2011.
- Dr Beauchamp. Les R-NMDA et leurs antagonistes. RSPQ mai 2012.
- Lee et al. A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. Pain Physician 2011; 14:145-161
- Douleurs chroniques et opioïdes. CMQ 2009
- Bulletin de pharmacie de la MMS. La méthadone. 2001.
- Bulletin de pharmacie de la MMS. La kétamine. 2005
- Chu et al. Opioid-induced Hyperalgesia in Humans. Clin J Pain 2008;24:479-496.
- Aude Marie Hélène Castel. L'hyperalgésie induite par les morphiniques: une synthèse des connaissances actuelles. 2009
- Les douleurs réfractaires. Présentation par Robert Thiffault.



# Références

---

- Bannister and Dickenson. Opioid hyperalgesia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2010, 4:1–5
- Ramasubbu and Gupta. Pharmacological Treatment of Opioid-Induced Hyperalgesia: A Review of the Evidence *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2011;25:219–230.
- J. Jage. Opioid tolerance and dependence – do they matter? *European Journal of Pain* 9 (2005) 157–162.
- DuPen, Shen and Ersek. Mechanisms of Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *Pain Management Nursing*, Vol 8, No 3 (September), 2007: pp 113-121.
- Raffa and Pergolizzi. Opioid-Induced Hyperalgesia: Is It Clinically Relevant for the Treatment of Pain Patients? *Pain Management Nursing*, Vol 14, No 3 (September), 2013: pp e67-e83