

Place des agonistes antagonistes et des agonistes partiels morphiniques dans le traitement de la douleur

Pharmacologie et utilisation thérapeutique

P. Ginies¹, D. Kong A Siou¹, V. Grevy¹ et G. Draussin²

¹ Centre Anti-Douleur, CHU Montpellier

² Centre Anti-Douleur, CHU Nîmes

Reçu le 20.1.97, accepté le 25.6.97

Résumé Après un rappel pharmacologique des agents agonistes-antagonistes et les spécificités de la buprénorphine, nous exposons les indications et trois études cliniques :

- La première rapporte l'effet de la buprénorphine vis-à-vis de patients atteints de douleur cancéreuse.
- La deuxième relate notre expérience de la buprénorphine dans la douleur non cancéreuse.
- La troisième étudie le potentiel addictif de la buprénorphine.

Summary Following a pharmacological reminder of the agonist-antagonist drugs and the specificity of buprenorphine, we describe the indications and 3 clinical studies :

- The first study describes the effect of buprenorphine in patients with pain from cancer.
- The second one shows our experience of buprenorphine in pain from causes other than cancer.
- The third one studies the addictive potential of buprenorphine.

Key words: Buprenorphine, agonist-antagonists, opioids and pain unrelated to cancer, buprenorphine and addiction.

Pharmacologie et utilisation thérapeutique

Les agonistes antagonistes et les agonistes partiels morphiniques sont définis comme des opioïdes à actions multiples en fonction de leur spécificité pour tel ou tel récepteur. Ils incluent les agents ayant des propriétés agonistes et antagonistes (comme la morphine et la pentazocine qui sont agonistes pour certains récepteurs et antagonistes pour d'autres) et les agents ayant des propriétés agonistes partielles (comme la buprénorphine).

Ils se différencient des agonistes purs essentiellement par leur pharmacodynamie et l'existence d'un effet plafond.

A) Rappels pharmacologiques

1. Sites d'action des morphiniques

Depuis les travaux de Martin et coll. (1) plusieurs types de récepteurs opioïdes ont été distingués.

L'existence de ces différents types de récepteurs est très inégalement documentée. Les expérimentations ayant permis leur caractérisation sont parfois très différentes, allant de réponses comportementales à des méthodes de liaisons spécifiques de ligands radioactifs.

L'interprétation de ces données est rendue difficile par l'absence de ligands très spécifiques d'un type donné de récepteurs, par l'occupation de différents types de récepteurs selon la concentration de différents morphiniques (2),

par l'existence de récepteurs communs avec d'autres substances non morphiniques (les récepteurs σ correspondant à un site de liaison commun avec différentes substances hallucinogènes) (3). De même la localisation dans le système nerveux central des récepteurs serait différente.

Même si l'existence de récepteurs parfaitement déterminés est controversée (il pourrait s'agir d'un récepteur unique avec plusieurs configurations), chaque type de récepteur aurait une action pharmacologique déterminée. Par ailleurs, on définit l'activité morphinique par le degré de liaison ligand-récepteur et l'activité intrinsèque par l'action secondaire à cette liaison.

Les récepteurs μ seraient responsables de l'analgésie, de la dépression respiratoire, du myosis, de l'indifférence et de l'euphorie, des phénomènes de tolérance et de dépendance. Les récepteurs δ interagiraient avec les récepteurs μ pour moduler leurs effets. Les récepteurs κ produiraient également analgésie, sédation, dépendance et tolérance non croisée avec celle des récepteurs μ . Les récepteurs σ seraient responsables des effets psychodysléptiques à type d'hallucination, de vertiges.

Le tableau 1 ci-dessous montre les actions des différents morphiniques sur les récepteurs μ , κ , δ , σ

Produit	Classe	μ	κ	δ	σ
Morphine	Agoniste	+	+	+	+
Buprénorphine	Agoniste partiel	±	+		+
Nalbuphine	Agoniste antagoniste	–	+	–	+
Naloxone	Antagoniste	+	±	±	±

Correspondance : Dr P. Ginies, Centre Anti-Douleur, Hôpital Saint-Eloi, 2, avenue Bertin Sans, F-34295 Montpellier Cedex 5.

Le tableau 2 ci-dessous résume l'activité intrinsèque des récepteurs morphiniques et indique leur localisation préférentielle.

Récepteurs	Activation	Localisation préférentielle
MU (μ)	analgésie détresse respiratoire hypothermie bradycardie euphorie myosis	moelle tronc cérébral
KAPPA (κ)	analgésie effet sédatif	moelle tronc cérébral
DELTA (δ)	effets comportementaux (dysphorie, convulsions) régulation des autres récepteurs	tronc cérébral
SIGMA (σ)	absence d'analgésie hallucinations tachypnée tachycardie mydriase nausées dysphorie	système limbique

Les agonistes antagonistes sont agonistes des récepteurs κ. Ils provoquent une analgésie associée à une sédation plus importante que celle de la morphine. Plus affines pour les récepteur μ que les morphiniques et avec une action antagoniste, ils provoquent un phénomène de sevrage chez les patients morphinisés. Ils sont également agonistes des récepteurs σ, ce qui explique leurs manifestations psychodysléptiques.

La buprénorphine est agoniste partiel des récepteurs μ. Son affinité pour ce récepteur est 50 fois plus importante que la morphine. En revanche, son activité intrinsèque est plus faible. La buprénorphine déplace ainsi pour de faibles concentrations les autres substances agonistes des récepteurs μ. Ainsi administrée à la suite d'un morphinomimétique, elle est susceptible de diminuer l'activité antalgique de celui-ci.

2. Effet analgésique

L'appréciation de l'effet analgésique est difficile car elle dépend du test utilisé. La réponse analgésique aux tests nociceptifs profonds ou superficiels est variable d'un morphinomimétique à l'autre et d'une voie d'administration à l'autre. Par rapport à la morphine, une échelle de puissance analgésique a été rétablie (4) mais elle ne correspond pas à l'efficacité analgésique.

D'autre part, les agonistes antagonistes ainsi que les agonistes partiels ont un profil d'action pharmacodynamique caractérisé par l'existence d'un effet-plafond. En effet, l'activité maximale apparaît à partir d'une dose déterminée, en dessus de laquelle l'activité analgésique n'augmente plus, alors que d'autres effets indésirables tels les troubles psychiques, la sédation ou les nausées/vomissement sont susceptibles de croître.

Chez l'homme, l'effet plafond de la nalbuphine apparaît pour une dose faible variant de 0,3 à 0,5 mg/kg qui correspond à un équivalent analgésique de 0,15 à 0,25 mg/kg de morphine.

L'analgésie apparaît en 2 à 3 minutes après administration IV et en 15 à 20 minutes après injection IM ou SC. Elle dure 5 à 6 heures.

L'effet plafond de la buprénorphine est atteint pour des doses plus élevées variant de 15 à 20 μg/kg correspondant à un équivalent analgésique de 0,4 à 0,6 mg/kg de morphine. Cet effet-plafond n'est pas atteint en pratique clinique car à partir d'une dose unitaire de 0,4 mg, l'incidence des effets indésirables est trop marquée.

Le délai d'action est de 5 à 10 minutes après administration IV, de 90 minutes après injection IM, de 90 minutes à 3 heures après administration sublinguale ou péridurale. La durée de l'analgésie varie aussi selon le mode d'administration. Elle est de 6 à 8 h après administration IV, de 6 à 9 heures après administration sublinguale et de 12 h après administration par voie péridurale.

L'action comparée de la buprénorphine et de la nalbuphine est reportée dans le tableau 3 ci-dessous.

Buprénorphine	Nalbuphine
action analgésique supra-spinale dominante ↓ analgésie globale, euphorie, dépression respiratoire, action sur les douleurs neurologiques	action analgésique spinale dominante ↓ analgésie limitée, sédation

3. Action sur le système respiratoire

Les agonistes antagonistes ainsi que les agonistes partiels créent, à doses équianalgésiques, le même degré de dépression respiratoire que la morphine. Cette dépression correspond à une réduction de la réponse ventilatoire au CO².

Une dépression de 50% de la réponse en CO² est ainsi observée avec une dose de 0,3 à 0,5 mg/kg de nalbuphine (5) et de 0,3 mg/70 kg de buprénorphine (6). La traduction clinique est peu importante quand les produits sont administrés en dehors d'un contexte d'insuffisance respiratoire et de toute administration concomitante d'une autre substance diminuant la commande ventilatoire (tels les benzodiazépines).

Des apnées ont été rapportées avec la buprénorphine pour toutes les voies d'administration. Ces apnées peuvent être retardées. Elles ont été signalées principalement après plusieurs prises et sont le fait d'une accumulation (7, 8).

A la différence de la nalbuphine, et du fait de son importante affinité pour les récepteurs μ, la buprénorphine n'est que partiellement antagonisée par de fortes doses de naloxone (9, 10).

4. Effets indésirables

Les agonistes antagonistes ainsi que les agonistes partiels ont la caractéristique d'induire une sédation, voire une somnolence plus marquée que les agonistes purs à dose équivalente. Cette sédation est associée à des vertiges, une impression ébrieuse et une difficulté à se concentrer (11).

L'apparition d'une agitation psychomotrice (12) associée à des hallucinations est observée (13).

Les nausées et les vomissements ont la même incidence qu'avec la morphine (en moyenne 10%).

L'action sur la musculature lisse digestive de la buprénorphine est identique à celle de la morphine. Elle crée des diminutions du transit intestinal (14).

L'action de la nalbuphine est en revanche moindre (15) et le transit intestinal est peu modifié.

B) Utilisation thérapeutique

1. Prémédication et douleurs préopératoires

La nalbuphine a été proposée comme agent de prémédication pour certaines de ses caractéristiques : effet sédatif, faible incidence des manifestations psychomotrices, absence de risque d'apnée, stabilité hémodynamique. La limitation essentielle de son utilisation est l'effet plafond de l'analgésie.

L'utilisation par la suite de morphinomimétiques, durant la période per-opératoire, n'est pas gênée par l'administration préalable de Nalbuphine.

A l'inverse de celle-ci, la longue occupation des récepteurs μ par la buprénorphine rend moins efficace toute administration de morphiniques pendant plusieurs heures.

2. Analgésie postopératoire

Durant la période postopératoire, la nalbuphine peut être utilisée par voie IV, IM, SC, après la phase d'analgésie résiduelle de la période opératoire, c'est-à-dire à l'apparition de la douleur. En effet, ce type de médicament analgésique ne peut être employé de manière préventive car son effet antagoniste antagoniserait l'action du morphinomimétique prescrit en phase per-opératoire. De même, la buprénorphine prescrite en postopératoire immédiat déplace les morphinomimétiques de leurs récepteurs en assurant une moins bonne qualité analgésique.

Ces conditions étant respectées, ces deux antalgiques sont indiqués pour contrôler la douleur postopératoire. L'effet-plafond de la buprénorphine, supérieur à celui de la nalbuphine, lui permet d'être plus souvent efficace notamment pour le soulagement des douleurs intenses.

L'existence d'une voie sublinguale a l'avantage de sa facilité d'administration et permet une analgésie à la demande, identique à la PCA. L'administration de buprénorphine par voie IV permettant une titration, avec un relais par voie sublinguale, est une méthode plus simple qui permet d'obtenir une analgésie de bonne qualité, de durée plus longue, avec un nombre de doses relativement faible (16, 17). Les inconvénients sont la grande variabilité inter et intra-individuelle dans la vitesse de résorption de cette voie (18).

La nalbuphine est également largement utilisée pour la douleur de l'accouchement. Elle est réservée strictement à la première phase du travail. Elle ne doit pas être utilisée si les délais prévisibles de l'expulsion sont inférieurs à 3 heures.

Aucune corrélation n'est relevée entre le taux plasmatique de nalbuphine et les valeurs de l'apgar (19). La posologie chez la parturiente est de 0,2 mg/kg en injection intraveineuse. La durée de l'efficacité est d'environ 2 h. Une sédation est notée pendant l'action de soulagement des douleurs.

3. Buprénorphine et douleurs cancéreuses

3.1 – Matériel et méthodes (20)

Cet essai multicentrique (8 centres de traitement de la douleur) a été mené sur un an. L'efficacité et la tolérance de la buprénorphine ont été testées dans la douleur d'origine cancéreuse. La buprénorphine était prescrite après échec des antalgiques de niveau II de l'OMS. La posologie s'étalait de 0,2 mg à 0,6 mg répartie en 3

prises journalières. La prise de tout autre antalgique opiacé était interdite. La durée d'observation s'étale sur 56 jours (8 semaines). 130 patients ont satisfait aux critères d'inclusion. 53% d'hommes, 47% de femmes. La moyenne d'âge est de 56,6 ans \pm 12. Le poids moyen est de 60 kg \pm 11. Les pathologies douloureuses rencontrées ont été les suivantes : 17% d'origine digestive, 6% d'origine gynécologique, 18% d'origine mammaire, urologique 8%, ORL 8%, hématologique 8%, autres (os, parties molles) 13%. Les critères d'exclusion comportaient une chimiothérapie et une radiothérapie antalgique moins d'un mois avant le protocole, les douleurs de désafférentation étaient exclues de même que la prise concomitante d'antalgiques morphiniques, de même que l'introduction de traitement thymo-analéptique. La surveillance se faisait au moyen d'un cahier contenant toutes les échelles d'auto-évaluation, le médecin contrôlant et évaluant la douleur tous les 8 jours pendant 2 mois.

Le jugement sur l'efficacité : le critère principal a été la douleur évaluée selon l'échelle visuelle analogique de 10 cm et une échelle verbale simple en 5 points. Les autres critères sont le pourcentage de soulagement, l'auto-évaluation par le patient de son état par les échelles du bien-être, d'activité, de degré d'alitement, l'anxiété, d'humeur, de sommeil, de nausées, enfin l'efficacité globale du traitement jugé par le médecin et par le patient.

Le jugement sur la tolérance est recherché par l'interrogatoire lors de chaque examen médical, sur la présence de nausées, vomissements, sédation, somnolence, effets dysphoriques, bradycardie, tremblements, mouvements anormaux, prurit, sécheresse de bouche, constipation, rétention d'urine, vertiges et diplopie.

3.2 – Les résultats

L'efficacité globale

La figure 1 montre l'évolution du score d'E.V.A. mise en parallèle avec la dose reçue journalière. L'E.V.A. chute de 5,8 à 3,2 en 4 jours. Les doses nécessaires à cet effet sont parallèlement établies au milieu de la fourchette autorisée par le protocole : deux comprimés trois fois par jour. Les doses restèrent stables pendant la stabilisation de la douleur. Bien que les patients pouvaient adapter la posologie, ceux-ci n'ont pas augmenté la dose jusqu'à obtenir l'analgésie complète. Les plus forts pourcentages de soulagement se font surtout sur le profit des patients les plus douloureux. L'évolution des paramètres et des

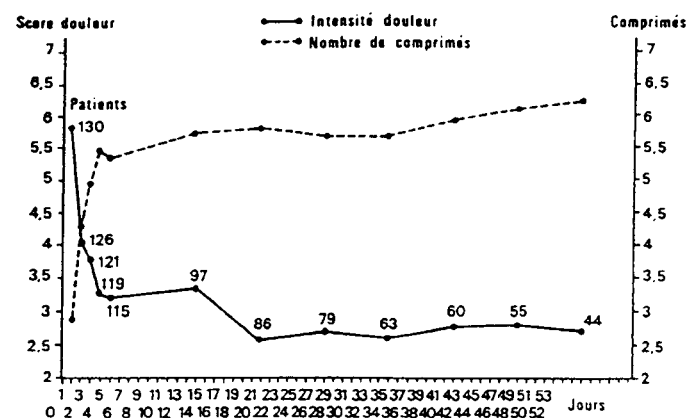


Figure 1 : Évolution du score E.V.A. de la douleur en fonction de la dose reçue pour l'ensemble de la population.

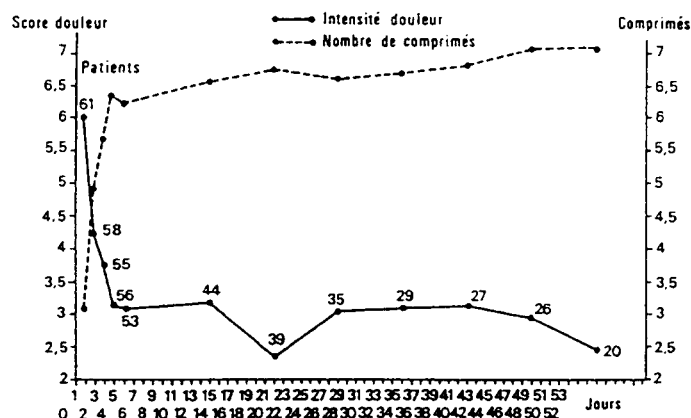


Figure 2: Évolution du score E.V.A. de la douleur en fonction de la dose reçue dans les cas de douleurs névralgiques.

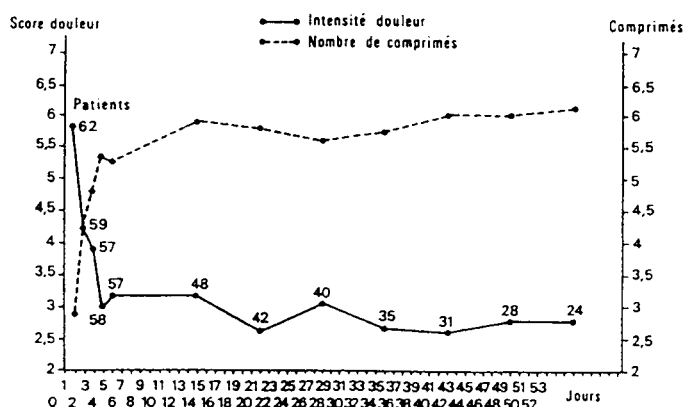


Figure 3: Évolution du score E.V.A. de la douleur en fonction de la dose reçue dans les cas de douleurs osseuses.

critères de qualité de vie montre une amélioration significative dans un sens positif à partir des dates suivantes: pour l'alitement à J21, pour le sommeil à J2, l'activité à J3, l'anxiété à J2, la dépression à J2. Ces résultats traduisent le soulagement de facteurs contribuant à la qualité de vie du patient et sont confirmés par l'amélioration de l'indicateur global. Analysons l'efficacité sur deux exemples de douleur: la douleur à composante névralgique (fig. 2), les douleurs de métastases osseuses (fig. 3).

L'inefficacité

26 patients sont sortis de l'étude, 8 à cause d'une maladie intercurrente, 2 à cause d'une disparition spontanée des douleurs, 1 à cause d'une sensation de dépendance, 3 cas sans explication. Parmi ces 26 patients, 14 sont sortis de l'étude pour inefficacité. Le produit de remplacement était 12 fois sur 14 la morphine.

Les effets secondaires

a) L'accoutumance:

Elle est un des principaux problèmes soulevés par l'utilisation au long cours d'opiacés. Elle a été ici mesurée à partir des scores EVA de douleurs et des doses quotidiennes en comprimés à partir du moment où la douleur a atteint son score le plus bas (à J21). Les droites de régulation établies à partir des doses et des scores de douleur montrent que leur pente ne diffèrent pas de façon significative de zéro.

Donc on conclut à une absence d'accoutumance sur la période d'observation. Cette notion est renforcée par la possibilité qu'avaient les patients de moduler spontanément le traitement.

b) Fréquence des effets secondaires lors des différents contrôles: ils varient de 85% à J8 à 72% à J56.

c) L'intensité des effets secondaires évalués en faibles, modérés, forts et très forts:

Si l'on regroupe les scores faibles et modérés pour la cotation des effets secondaires, on peut établir le tableau 2. Seules les nausées présentent une diminution d'incidences globales dans le temps. On n'observe aucune diminution de cette incidence dans les autres effets secondaires. Mais si l'incidence globale est élevée, la plus grande partie de ces effets secondaires à chaque évaluation est de sévérité faible ou moyenne. En conclusion, quelle est l'indication de la buprénorphine vis-à-vis de la douleur du cancer? On sait que théoriquement le niveau plafond d'action de la buprénorphine se situe à l'équivalent de 180 mg/j de morphine et les indications possibles sont les suivantes:

- la facilité d'utilisation sublinguale en cas d'occlusion,
- le refus dogmatique de certains patients d'utiliser les morphiniques qui peut être contourné par cet agoniste partiels,
- l'insuffisance rénale.

Les limites de l'indication de ce médicament dont l'antalgie est prouvée dans ce mécanisme algogène, réside dans le risque de brouiller le message du passage au niveau III de l'OMS sachant qu'il ne faut jamais associer la buprénorphine avec tout autre morphinique agoniste. Le passage d'un agoniste partiel antagoniste à un antagoniste n'est pas grevé d'une attente supérieure à l'intervalle normal entre deux prises médicamenteuses d'antalgiques. Des études restent à réaliser sur les impressions cliniques d'efficacité de la buprénorphine vis-à-vis des douleurs de mécanisme neuro-pathique.

3.3 – La buprénorphine et la douleur chronique non cancéreuse (21)

3.3.1. – Nous avons réalisé une étude rétrospective de l'efficacité antalgique de la buprénorphine chez les patients présentant une douleur rebelle à toute thérapeutique étiologique et symptomatique de niveau I et II de l'échelle de l'OMS. Durant un suivi minimum d'une année, 33 patients ont bénéficié d'une prescription de glossettes de buprénorphine pour le traitement de douleurs rebelles non cancéreuses. Il est à noter que 7 patients ont été perdus de vue dans l'étude.

Sur ces 33 patients, nous comptabilisons 65% de femmes, 35% d'hommes. L'âge moyen est de 61 ans (extr. 30 à 72 ans).

Les pathologies rencontrées sont les suivantes: 7 douleurs dorso-lombaires (rachis multi-opérés), 3 algodystrophies séquellaires, 3 douleurs post-zostériennes, 2 douleurs du trijumeau, 11 douleurs diverses: spondylarthrite ankylosante, polyneuropathie multifocale, algies buccodentaires, douleurs thalamiques, polyalgies, douleurs post-thoracotomies, douleurs post-compression cubitale.

Les résultats

- 14 échecs ont été comptabilisés (42%).
- 8 cas par inefficacité (24%), 6 cas par présence d'effets secondaires délétères (18%), 3 sensations de nausées, vomissements, sueurs, vertiges, 2 sensations de somnolence, 1 constipation opiniâtre.
- Efficacité: 12 cas, soit 36%. Les succès sont rencontrés dans les pathologies suivantes:
 - canal lombaire étroit: 3 comprimés par jour, 18 mois de traitement, amélioré à 80%;
 - spondylarthrite ankylosante: 2 comprimés par jour durant 12 mois, amélioré à 30% mais fortement gêné par la constipation et les céphalées;
 - séquelles de thoracotomie: 6 comprimés par jour, 7 mois de traitement, amélioré à 85%;
 - sciatalgie: 3 comprimés par jour, 6 mois, amélioré à 50%;
 - douleurs post-hernie discale opérée: 3 comprimés par jour durant 8 mois, amélioré à 40%;
 - douleurs rachidiennes: 2 comprimés par jour durant 12 mois, amélioré à 60%;
 - douleurs trijuminales: 2 comprimés en cas de crise durant 12 mois, amélioré à 60%;
 - lombosciatique: 3 comprimés par jour si crise durant 12 mois, amélioré à 40%;
 - douleurs lombaires: 2 comprimés par jour si crise durant 12 mois, amélioré à 85%;
 - lombosciatique: 3 comprimés par jour en cas de douleurs durant 12 mois, amélioré à 100%;
 - algodystrophie: 1/2 comprimé 3 fois par jour suivi sur 6 mois, amélioré à 80%;
 - douleurs post-zostériennes: 3 comprimés par jour durant 6 mois, amélioré à 90%.

Conclusion, la buprénorphine doit faire partie de l'arsenal thérapeutique dans le cas où les douleurs rebelles mettent en échec les antalgiques de moindre puissance. Le test thérapeutique de tolérance de la buprénorphine doit toujours commencer à une demi-glossette sublinguale tant l'intensité de l'effet secondaire chez les sujets intolérants est grande pour une glossette entière. Par principe, nous nous sommes abstenus de prescrire plus de 6 glossettes journalières, 3 fois 2 glossettes par prise. Enfin, il est conseillé de toujours avertir le patient de ne pas associer ce traitement avec un opioïde agoniste.

3.4 – Buprénorphine et potentiel addictif (22, 23, 24)

3.4.5 – Nous avons réalisé une étude du potentiel addictif de la buprénorphine dans la douleur chronique non cancéreuse. Le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses rebelles aux thérapeutiques habituelles est controversé. Souvent l'efficacité de certains morphiniques dans cette indication est patente. Les réticences pour la prescription viennent de la crainte d'induire une toxicomanie chez les patients à espérance de vie longue. On sait que chez l'animal le syndrome de sevrage est très faible (données et recueils d'études cliniques du traitement de la douleur cancéreuse laissent supposer que la buprénorphine n'engendre ni accoutumance ni dépendance physique ou psychologique).

3.4.6 – Matériel et méthodes

Dans cette étude, nous avons proposé d'étudier la dépendance physique de même que les effets subjectifs de la buprénorphine. Pour cela, nous étudions le sevrage à la buprénorphine chez les patients présentant des douleurs chroniques non cancéreuses.

Les critères d'inclusion sont les douleurs par excès de nociception ou de désafférentation évoluant depuis plus de 6 mois, rebelles aux traitements antérieurs. Lors du premier contact, le sujet est testé pour savoir s'il est répondeur efficace à la prescription de buprénorphine. Puis les échelles d'évaluation de la douleur, de l'anxiété, de la dépression sont utilisées. L'échelle algique comprend deux échelles: une échelle numérique, une échelle verbale. Elles sont complétées par le Questionnaire De Saint-Antoine, par une évaluation de l'anxiété de S.T.A.Y., par une évaluation de la dépression de Beck, bilan biologique et acceptation par consentement éclairé du patient sont réalisés. Un test de personnalité (M.M.P.I.) est réalisé pour tous les patients afin de détecter d'éventuels troubles psychiques en relation avec une réponse particulière au sevrage à la buprénorphine.

3.4.7 – Déroulement du test

Pendant les 5 premières semaines, régulièrement sont réalisés des tests d'évaluation de la douleur, du pourcentage de soulagement du Questionnaire de Saint-Antoine, le S.T.A.Y., le Beck et surtout l'échelle subjective de sevrage aux opiacés (score d'Handelsman), enfin l'auto-questionnaire dérivé de l'ARCI évaluant l'effet subjectif des drogues. Parallèlement, chaque semaine, l'investigateur effectue sa propre évaluation par l'échelle objective de sevrage aux opiacés de Handelsman et la mesure des effets secondaires cotés de 1 à 4 selon leur gravité (critères de l'O.M.S.).

Après l'arrêt de la buprénorphine, un nouveau bilan biologique est refait (à J36) après 5 semaines de traitement, le patient est suivi quotidiennement au Centre. Une évaluation complète de l'ensemble des questionnaires est réalisée au 3^e et 5^e jour, alors qu'une évaluation allégée est réalisée le 2^e et 4^e jour, de même qu'un score de Handelsman et le questionnaire ARCI. Un traitement antalgique de secours est mis en place.

Les autres traitements ne doivent pas être modifiés durant l'étude. Les pathologies en cause:

- 5 douleurs de lombosciatalgies, 3 à prédominance nociceptive et 2 déafférentations;
- 3 douleurs dorsales, 1 nociceptive et 2 déafférentations;
- 1 douleur d'Arnold;
- 2 douleurs inguinales de désafférentation;
- 1 douleur de zona ophtalmique;
- 1 sujet présentant des lombalgies a refusé d'arrêter le traitement tant il souffrait trop sans buprénorphine.

On retrouve donc 6 douleurs à prédominance nociceptive et 6 douleurs à prédominance déafférentielles.

Résultats

1. Sur le syndrome de sevrage

12 patients ont pu mener l'étude jusqu'à son terme. 9 sujets n'ont présenté aucun syndrome de sevrage ni de signe subjectif constaté par l'examineur.

3 ont présenté des signes pouvant être rapportés à l'arrêt de la buprénorphine, mais dans tous les cas, les signes de sevrage ont été faibles à modérés. Les signes positifs de sevrage rencontrés sont les sensations de nausées, de bâillement, de frissons et quelques tremblements. Les nausées, les frissons étaient les seuls signes présents à l'arrêt de la buprénorphine et absents auparavant. Leur durée a été limitée à 3 jours. *Remarque:* deux autres sujets ont présenté des sensations de frissons de faible densité mais présents avant l'arrêt de la buprénorphine et qui donc ne sont pas considérés comme des signes de sevrage.

2. Sur la douleur

Dans tous les cas, l'arrêt de la buprénorphine s'est soldé par l'augmentation constante de la plainte douloureuse. Dans 3 cas sur 12, l'augmentation de la plainte douloureuse a été importante. Dans le 13^e cas, elle a été si forte que le sujet est sorti de l'étude (reprise de la buprénorphine). Dans 9 cas, l'intensité douloureuse a augmenté de façon moyenne.

3. Les échelles psychologiques

L'anxiété

Dans 2 cas sur 12, la cotation des échelles d'anxiété a été accrue:

- Dans un cas l'augmentation de la cotation a été patente durant les 2 premiers jours du sevrage et l'intensité moyenne avant de se normaliser par la suite.

Dans l'autre cas, l'anxiété est restée plus élevée de façon régulière sur les 5 jours de sevrage mais gardant une faible intensité.

- Les échelles de dépression ont été significativement augmentées dans 1 cas sur 12, associées à une très forte augmentation de la douleur et ceci de façon isolée sans autre anxiété ou syndrome de sevrage.

Il n'y a donc pas de conséquence clinique sur le plan psychologique de l'arrêt de la buprénorphine dans les 5 jours durant cette étude de sevrage. La douleur a bien sûr, été en recrudescence après l'arrêt de la buprénorphine. Cette étude permet donc de montrer que 5 semaines d'exposition à la buprénorphine n'entraîne pas à l'arrêt ni syndrome de sevrage, ni de modifications psychologiques rendant dangereuse ou difficile l'utilisation de la buprénorphine pour les douleurs non cancéreuses.

4. Le suivi à long terme

Un sujet poursuit depuis 6 ans la prise de Temgésic®. La posologie moyenne est passée de 2 à 6 glossettes par jour. Cette prescription se faisait pour des séquelles de zona du trijumeau branche V1 gauche.

3.4.8 – Interaction méthadone et agoniste antagoniste

L'action pharmacologique de la méthadone, opioïde de synthèse fortement agoniste des récepteurs μ , expose les patients soumis à des agonistes antagonistes au déclenchement de manifestations graves de syndrome de manque. Ces cas de pharmacovigilance se sont produits 4 fois au Centre Hospitalier de Montpellier lors d'interventions chirurgicales réalisées sur des patients suivis en protocoles méthadone (pour toxicomanie). Dans les 4 cas, un syndrome de manque grave a été déclenché (en l'occurrence, après la prise de la nalbuphine).

Conclusion: il faut retenir la contre-indication des antalgiques agonistes antagonistes chez les patients sous méthadone.

En conclusion, la buprénorphine pourrait être utile comme antalgique de niveau III dans le cadre de maladie douloureuse chronique ou subaiguë non maîtrisée par les traitements étiologiques. Cette prescription peut faire passer un cap douloureux. Un test d'efficacité de la buprénorphine dans le cas de pathologie douloureuse intense rebelle aux autres thérapies étiologiques ou symptomatiques de niveau I et II de l'OMS pourrait amener une prescription au long cours. Rappelons que l'indication officielle de la buprénorphine mentionnée dans le dictionnaire VIDAL est pour des douleurs intenses en particulier douleurs post-opératoires et douleurs néoplasiques. Les précautions sont donc impératives pour la prescription de ces traitements prolongés d'opioïdes. Il faut avertir le patient de la qualité d'antalgiques morphiniques de la prescription, être en accord avec le médecin généraliste pour le suivi des prescriptions, faire appel à un médecin psychiatre compétent en évaluation psychologique pour déterminer d'éventuelles personnalités addictives, prescrire ces médicaments pour une durée limitée en accord avec le patient, prédéterminer les capacités d'augmentation des posologies quotidiennes. Réévaluer régulièrement l'efficacité et la tolérance de ces médications.

Bibliographie

1. Martin W.R., Eades C.G., Thompson J.A., Huppler R.E. and Gilbert P.E.: The effects of morphine and nalorphine like drugs in the non-dependent and morphine – dependent chronic spinal dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 197, 517-532, 1976.
2. Suarez-Roca H. and Maixner W.: Morphine produces a multiphasic effect on the release of substance P from rat trigeminal nucleus slices by activating different opioid receptor subtypes. *Brain Res.* 579, 195-203, 1992.
3. Pasternack G.W.: Multiple morphine and enkephaline receptors and the relief of pain. *JAMA* 259, 1362-1367, 1988.
4. Escalier A.: Analgésie de type morphinique (et leurs antagonistes). *Rev. Prat.* 40, 1895-1901, 1990.
5. Gal T.J., Difazio C.A. and Moscicki J.: Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine: a comparison with morphine. *Anesthesiology* 57, 320, 1982.
6. Baster T.J., Gibbs J.M. and Richardson T.: Effect of buprenorphine on the ventilatory response to carbon dioxide. *Anæsth. Intensive Care* 5, 128-133, 1977.
7. Cook P.J., James I.M., Hobbs K.E.F. and Browne D.R.G.: Controlled comparison of IM morphine and buprenorphine for analgesia after abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.* 54, 285-290, 1982.
8. Tixier-Wulff S. and Jourdan C.: Insuffisance respiratoire aiguë tardive après injection de buprénorphine. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 11, 240-241, 1992.
9. Gal T.J.: Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. *Clin. Pharmacol. Ther.* 45, 66-71, 1989.
10. Knappe J.T.A.: Early respiratory depression resistant to naloxone following epidural buprenorphine. *Anesthesiology* 64, 382-384, 1988.
11. Errick J.K. and Heel R.C.: Nalbuphine. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 26, 191-211, 1983.
12. Marcus A.H., Ward A.E. and Smith D.W.: Buprenorphine in post-operative pain: results in 7500 patients. *Anæsthesia* 35, 382-386, 1980.

13. *Mc Evily M. and O'Carroll C.* : Hallucinations after epidural buprenorphine. *Br. Med. J.* 298, 928-929, 1989.
14. *Tiggerstedt I. and Tammisto T.* : Double-blind, multiple dose comparison of buprenorphine and morphine in postoperative pain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 24, 462-468, 1980.
15. *Yukioka H., Bogod D.G. and Rosen M.* : Recovery of bowel motility after surgery. *Br. J. Anaesth.* 59, 581-584, 1987.
16. *Shah M.V., Jones D.J. and Rosen M.* : < Patient demand > postoperative analgesia with buprenorphine. Comparison between sublingual and IM ADMINISTRATION. *Br. J. Anaesth.* 58, 508-511, 1986.
17. *Leoni V., Coste J., Clement P. and Conseiller C.H.* : Analgésie postopératoire par la buprénorphine : comparaison de l'administration à la demande par voie IV avec une pompe autocommandée et par voie sublinguale. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 13 suppl, R194, 1994.
18. *Walter D.S. and Inturrisi C.E.* : Absorption, distribution, metabolism and excretion of buprenorphine in animals and humans. Buprenorphine : Combatting drug abuse with a unique opioid 113-135, Wiley-Liss, Inc. 1995.
19. *Dadabhoy P., Tapia D.P. and Zsgmond E.K.* : Transplacental transfer of nalbuphine in patients undergoing cesarean section. *Anesth. Analg.* 64, 205, 1985.
20. *Ginies P., Kong A Sioud et Roquefeuil B.* : Intérêt de la buprénorphine par voie sublinguale dans le contrôle des douleurs chroniques rebelles malignes. In : *Actualité en rééducation fonctionnelle*. 1^{re} série. Direction L. Simon, Masson, 512-517, 1990.
21. *Ginies P.* : Les nouveaux morphiniques et leurs perspectives d'utilisation en pathologie oestéo-articulaire. In : *Acquisitions rhumatologiques : les médicaments antalgiques*. Direction L. Simon, Masson, 1992.
22. *Porter J. and Jick H.* : Addiction rate in patients treated with narcotics. *N. Engl. J. Med.* 302, 123, 1980.
23. *Portenoy R.K. and Foley K.M.* : Chronic use of opioids analgesics in non malignant pain : report of 38 cases. *Pain* 25, 171, 1986.
24. *Jasinski D.R., Pevnick J.S. and Griffiths J.D.* : Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine. *Arch. Gen. Psychiatry* 35, 501-516, 1978.