



**HAL**  
open science

# Place de la buprénorphine dans la prise en charge de la douleur en soins palliatifs : revue systématique de la littérature

Anne Pinson

## ► To cite this version:

Anne Pinson. Place de la buprénorphine dans la prise en charge de la douleur en soins palliatifs : revue systématique de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03100380

**HAL Id: dumas-03100380**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03100380>**

Submitted on 6 Jan 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**  
Aix-Marseille Université

**Place de la buprénorphine dans la prise en charge de la douleur  
en soins palliatifs : revue systématique de la littérature.**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 4 Décembre 2020**

**Par Madame Anne PINSON épouse DESBORDES DE CEPOY**

**Née le 29 avril 1990 à Rouen (76)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur SALAS Sébastien**

**Président**

**Monsieur le Professeur GENTILE Gaëtan**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) DAUMAS Aurélie**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur TESSON Hubert**

**Directeur**



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	<b>1 - Pr. Georges LEONETTI</b>
<b>Vice-Doyen aux affaires générales</b>	<b>2 - Pr. Patrick DESSI</b>
<b>Vice-Doyen aux professions paramédicales Conseiller</b>	<b>3 - Pr. Philippe BERBIS</b>
	<b>4 - Pr. Patrick VILLANI</b>

### Assesseurs :

aux études à	:	<b>Pr. Kathia CHAUMOITRE</b>
la recherche	:	<b>Pr. Jean-Louis MEGE</b>
à l'unité mixte de formation continue en santé pour le secteur NORD	:	<b>Pr. Justin MICHEL</b>
Groupements Hospitaliers de territoire	:	<b>Pr. Stéphane BERDAH</b>
aux masters	:	<b>Pr. Jean-Noël ARGENSON</b>
	:	<b>Pr. Pascal ADALIAN</b>

### Chargés de mission :

sciences humaines et sociales	:	<b>Pr. Pierre LE COZ</b>
relations internationales	:	<b>Pr. Stéphane RANQUE</b>
DU/DIU	:	<b>Pr. Véronique VITTON</b>
DPC, disciplines médicales & biologiques	:	<b>Pr. Frédéric CASTINETTI</b>
DPC, disciplines chirurgicales	:	<b>Dr. Thomas GRAILLON</b>

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	----------	------------------------------

### Chargés de mission

<b>PACES – Post-PACES</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Régis GUIEU</b>
<b>DFGSM</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Anne-Laure PELISSIER</b>
<b>DFASM</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Marie-Aleth RICHARD</b>
<b>DFASM</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Marc BARTHET</b>
<b>Préparation aux ECN</b>	<b>:</b>	<b>Dr Aurélie DAUMAS</b>
<b>DES spécialités</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Pierre-Edouard FOURNIER</b>
<b>DES stages hospitaliers</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Benjamin BLONDEL</b>
<b>DES MG</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Christophe BARTOLI</b>
<b>Démographie médicale</b>	<b>:</b>	<b>Dr. Noémie RESSEGUIER</b>
<b>Etudiant</b>	<b>:</b>	<b>Elise DOMINJON</b>

### ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

**1er cycle** : **Madame Estelle**  
**2ème cycle** : **BOISSIER Madame**  
**Cécile NINA**

### ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

**Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle** : **Madame Béatrice CAORS**  
**Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle** : **Madame Joannie HENRY**  
**Mutualisation des enseignements** : **Madame Géraldine DEPRES**

### ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

**Chargée de mission** : **Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES**  
**Chargé de mission** : **Monsieur Christophe ROMAN**

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCES Yves
	ASSADOURIAN Robert		FRANCOIS Georges
	AUFFRAY Jean-Pierre		FUENTES Pierre
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GABRIEL Bernard
	AZORIN Jean-Michel		GALINIER Louis
	BAILLE Yves		GALLAIS Hervé
	BARDOT Jacques		GAMERRE Marc
	BARDOT André		GARCIN Michel
	BERARD Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BERGOIN Maurice		GAUTHIER André
	BERLAND Yvon		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARPIN Denis		LOUCHET Edmond
	CHARREL Michel		LOUIS René
	CHAUVEL Patrick		LUCIANI Jean-Marie
	CHOUX Maurice		MAGALON Guy
	CIANFARANI François		MAGNAN Jacques
	CLAVERIE Jean-Michel		MALLAN- MANCINI Josette
	CLEMENT Robert		MALMEJAC Claude
	COMBALBERT André		MARANINCHI Dominique
	CONTE-DEVOLX Bernard		MARTIN Claude
	CORRIOL Jacques		MATTEI Jean-François
	COULANGE Christian		MERCIER Claude
	DALMAS Henri		METGE Paul
	DE MICO Philippe		MICHOTEY Georges
	DESSEIN Alain		MILLET Yves
	DELARQUE Alain		MIRANDA François
	DEVIN Robert		MONFORT Gérard
	DEVRED Philippe		MONGES André
	DJIANE Pierre		MONGIN Maurice
	DONNET Vincent		MONTIES Jean-Raoul
	DUCASSOU Jacques		NAZARIAN Serge
	DUFOUR Michel		NICOLI René
	DUMON Henri		
	ENJALBERT Alain		

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

**EMERITAT****2008**

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

**2009**

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

**2010**

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

**2011**

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

**2012**

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

**2013**

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

**2014**

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020



**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François Detachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANÇON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERDAH Stéphane	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	EBBO Mikael	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MACE Loïc
<i>BOTTA/FRIDLUND Daniëlle Surnombre</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHIARONI Jacques	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHINOT Olivier	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
		OVAERT-REGGIO Caroline

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TRIGLIA Jean-Michel
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TROPIANO Patrick
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TSIMARATOS Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	TURRINI Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VALERO René
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surmombre</i>	VELLY Lionel
PETIT Philippe	SARLES Jacques	VEY Norbert
PHAM Thao	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIQUET Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIRRO Nicolas	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
POINSO François	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
RACCAH Denis	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RAOULT Didier	SIMON Nicolas	XERRI Luc
REGIS Jean	STEIN Andréas	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TAIEB David	
REYNAUD Rachel	THIRION Xavier	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THOMAS Pascal	
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	

---

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

#### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE**

GENTILE Gaëtan

#### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

#### **PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)**

LOUIS-BORRIONE Claude

**MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER**

AHERFI Sarah	DEVILLIER Raynier	LOOSVELD Marie
ANGELAKIS Emmanouïl (disponibilité)	DUBOURG Grégory	MAAROUF Adil
ATLAN Catherine (disponibilité)	DUCONSEIL Pauline	MACAGNO Nicolas
BARTHELEMY Pierre	DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André
BEGE Thierry	ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna
BELIARD Sophie	FABRE Alexandre	NGUYEN PHONG Karine
BENYAMINE Audrey	FAURE Alice	NINOVE Laetitia
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	FOLETTI Jean-Marc	NOUGAIREDE Antoine
BERTRAND Baptiste	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BEYER-BERJOT Laura	FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile
BIRNBAUM David	FROMNOT Julien	PESENTI Sébastien
BONINI Francesca	GASTALDI Marguerite	RADULESCO Thomas
BOUCRAUT Joseph	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BOULAMERY Audrey	GIUSIANO Bernard	ROBERT Philippe
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROMANET Pauline
BOUSSEN Salah Michel	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BUFFAT Christophe	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
CAMILLERI Serge	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
CARRON Romain	GUERIN Carole	SECQ Véronique (disponibilité)
CASSAGNE Carole	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
CERMOLACCE Michel	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
CHAUDET Hervé	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
CHRETIEN Anne-Sophie	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
COZE Carole	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CUNY Thomas	KASPI-PEZZOLI Elise	TOMASINI Pascale
DADOUN Frédéric (disponibilité)	L'OLLIVIER Coralie	TOSELLO Barthélémy
DALES Jean-Philippe	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
DAUMAS Aurélie	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LAGIER Aude (disponibilité)	VELY Frédéric
DELLIAUX Stéphane	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DESPLAT/JEGO Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DÉGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

**MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

CASANOVA Ludovic

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSILI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THIERY Didier (nomination au 01/10/2019)

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Teodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH) Surnombre  
 FLECHER Xavier (PU-PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)  
 BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU-PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
 SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre  
 THIRION Xavier (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH) Retraite au 25/11/2019  
 BOTTA-FRIDLUND Danièle (PU-PH) Surnombre  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre  
 BRETTELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGD Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)  
 ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)  
 CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)  
 ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) (nomination au 01/10/2019)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH) détachement  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)  
 GUEVARCH Jokthan (MCU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)  
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  
 MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 OVAERT Caroline (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) *(disponibilité)*  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANÇON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 GREILLIER Laurent (PU-PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAJECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001****UROLOGIE 5204**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Sébastien Salas pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse, pour votre disponibilité et votre simplicité.

A Monsieur le Docteur Hubert Tesson pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse avec tant de disponibilité et de patience, pour m'avoir communiqué ta passion de la médecine et des soins palliatifs et pour ta grande sollicitude à l'égard des patients.

A Monsieur le Professeur Gaëtan Gentile pour avoir accepté de juger cette thèse, pour vos enseignements auprès des internes de médecine générale et votre dévouement au sein du Département Universitaire de médecine générale de Marseille.

A Madame le Docteur Aurélie Daumas pour avoir accepté de juger cette thèse, pour votre investissement au sein de la faculté de Médecine.

Aux Docteurs Gaultier Schwebel, Idda Tonolli, Jean-Pierre Jacquemart, Liliane Olive et Katia Magalon, à mes professeurs, aux médecins, aux personnels de santé, à toutes les personnes rencontrées au cours de mon parcours et qui m'ont fait aimer ce beau métier.

A mes camarades de faculté et mes co-internes, pour votre soutien tout au long de mes études.

A mes parents, qui m'ont donné dès mon enfance le goût de soigner les « bobos », et plus tard les valeurs de travail, mais surtout d'attention aux autres et de bienveillance qui ont contribué à m'orienter vers la médecine et à faire de moi un médecin humain. Merci pour votre amour qui m'a fait grandir et qui m'accompagne depuis 30 ans. Merci particulièrement pour votre aide lors de ces derniers mois de travail de thèse.

A mes frères et sœurs, pour l'amour et la complicité qui nous lie ; pour la joie de nos retrouvailles, rares et précieuses ; pour vos parcours et pour les belles-sœurs et beau-frère qui viennent enrichir et parfaire notre famille.

A Sarah, pour ton aide particulière à la rédaction.

A Bon-Papa Pinson, un grand père aimant et médecin, qui fut amoureux de son métier et dévoué à ses patients jusqu'à la fin de sa vie. A Bonne-Maman Pinson pour ta présence, ta



pétillance et ta joie de vivre. Merci de me montrer comme la vie peut être belle, à tout âge et à tout instant.

A Bonne Maman Lecoq, pour ta joie et ton courage, et à Bon-Papa Lecoq pour ton dynamisme et ta bienveillance. Merci de votre présence, de la belle et grande famille que vous m'avez donnée.

A ma famille et ma belle-famille pour leur affection et leurs encouragements.

A Blanche, Florence, Tiphaine, Justine, Henar, Anne-Marie, Ines, Carole, Félicia, Hélène-Marie, Marine, Foucauld, Adeline, Hélène et Mickael, Cyriaque et Rachel, à toute la bande des « Compiégnois », pour votre amitié, résistante parfois depuis l'enfance, si précieuse et si belle.

A Aurélie, Lucie, Laure, Florence, Charline, Isaure, Pauline, Franck, Martin, Timothée, Jean-Baptiste et Aurore, pour la médecine qui nous a réunis ou nous a permis de nous retrouver. Merci pour les encouragements que vous m'avez apportés, votre amitié qui résiste malgré l'éloignement, aux quatre coins de France.

A Mathilde et Alban, Susi et Manu, Anne-Sophie et Meyhdi, Elisa et Cyril, Hugues, Audrey, Marie-Ange et Hervé, Florence et Vianney, Marion, pour l'amitié qui se tisse et la fraternité qui nous unit au pied de la « Bonne-Mère » de Marseille.

A Héloïse et Arsène, mes enfants qui m'ont transformée, qui m'émerveillent et me donnent tant de joie.

A Jacques, mon époux sans qui rien ne serait possible, ni aussi beau. Cette année a été longue, riche, pleine de défis et de bouleversements. Merci pour ton aide et ton soutien lors de cette thèse, pour cette vie que nous construisons, pour nos enfants, et pour ton amour à l'épreuve de tous mes défauts.

# TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
I.1 DOULEUR ET OPIACES .....	4
<i>I.1.1 systèmes opioïdes</i> .....	4
<i>I.1.2 Sensibilisation à la douleur et hyperalgésie induite par les opioïdes</i> .....	6
<i>I.1.3 Classification des antalgiques</i> .....	10
I.2 QUELQUES CONSIDERATIONS LORS DE LA PRESCRIPTION DES OPIACES .....	14
I.3 BUPRENORPHINE .....	17
<i>I.3.1 Historique</i> .....	17
<i>I.3.2 Distribution pharmaceutique</i> .....	17
<i>I.3.3 Pharmacologie</i> .....	18
<i>I.3.4 Mécanisme d'action</i> .....	20
<i>I.3.5 Changement d'opioïde et coefficient de conversion</i> .....	21
<i>I.3.6 Bénéfices de la buprénorphine</i> .....	22
I.4 OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	26
<b>II. METHODES</b> .....	<b>26</b>
II.1 CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION DES ARTICLES .....	26
II.2 STRATEGIE DE RECHERCHE .....	27
II.3 SELECTION DES ARTICLES .....	28
II.4 EVALUATION DES ARTICLES .....	28
II.5 EXTRACTION ET ANALYSE DES DONNEES .....	29
<b>III. RESULTATS &amp; ANALYSE</b> .....	<b>29</b>
III.1 SELECTION DES ARTICLES.....	29
III.2 ARTICLES INCLUS ET PRINCIPAUX RESULTATS.....	30
III.3 ANALYSE DES RESULTATS.....	38
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>45</b>
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>53</b>
REFERENCES.....	56
ANNEXES .....	62
ABREVIATIONS ET ACRONYMES.....	66

# I. INTRODUCTION

La douleur a été une considération récurrente dans notre parcours d'études médicales. On sait que la présence d'une douleur peut avoir de nombreuses répercussions chez le patient, tant au niveau physique que psychologique. Elle peut altérer sa qualité de vie, ses capacités fonctionnelles, son humeur, son sommeil, son appétit, ses relations sociales, etc. C'est pourquoi le médecin dans sa pratique est souvent démuné face à des patients insuffisamment soulagés malgré une prise en charge optimale. A notre époque, où la société attend du corps médical des solutions pour améliorer la qualité de vie des malades, le soulagement des douleurs dans les situations de fin de vie et de grande fragilité est donc un défi de taille.

La douleur est très fréquente chez les patients atteints d'une affection incurable menaçant le pronostic vital. En situation de fin de vie, elle atteint une prévalence de plus de 80% parmi les personnes âgées (1), et de 75% parmi les patients cancéreux. Elle se caractérise par un grand polymorphisme ; elle peut être aiguë ou chronique, uni- ou plurifocale, de mécanisme nociceptif, neuropathique, psychogène ou mixte. Elle provient d'étiologies multiples et intriquées puisqu'elle est liée à l'évolution d'une maladie incurable, à une complication, à un traitement ou à une comorbidité.

En fin de vie, la prise en charge de la douleur est une question d'autant plus essentielle lorsque l'on tient compte de la définition de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs (SFAP), qui rappelle que les soins palliatifs sont « *des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale. L'objectif des soins palliatifs est de soulager les douleurs physiques et les autres symptômes, mais aussi de prendre en compte la souffrance psychique, sociale et spirituelle* » (2).

Parmi les nombreuses considérations autour de la souffrance en fin de vie, nous avons été particulièrement surpris par la fréquence des patients douloureux sous traitement par les opioïdes forts habituellement utilisés (morphine, fentanyl, oxycodone notamment). En effet, la HAS rappelle lors de ces dernières recommandations de 2020 sur *la prise en charge médicamenteuse en fin de vie*, que 15 à 30 % des patients traités par opioïdes présentent une douleur ou des effets indésirables mal contrôlés (3). Ces traitements, bien qu'indispensables dans la prise en charge des douleurs intenses, ne sont pas sans inconvénient. Leur utilisation est délicate en fin de vie, en raison de la polymédication, du risque d'accumulation de métabolites actifs en cas d'insuffisance rénale et de l'apparition plus fréquente d'effets secondaires

(constipation, troubles neuropsychiatriques divers, troubles respiratoires) par rapport aux adultes jeunes et sans comorbidité. Plus particulièrement, le phénomène d'hyperalgésie induite par les opiacés (HIO) interpelle les praticiens depuis une dizaine d'années (4). En effet, les substances opioïdes n'induisent pas seulement une inhibition de la nociception, mais agiraient sur un « *équilibre fonctionnel entre systèmes inhibiteurs et systèmes facilitateurs de la nociception dont la résultante se traduirait par la sensation douloureuse* » (5). L'HIO s'avère être la « face cachée » de la plupart des opiacés, avec un risque d'hypersensibilité à la douleur se développant avec le temps et favorisée par l'augmentation des posologies. Ainsi, les progrès réalisés ces trente dernières années dans la connaissance des avantages et limites des antalgiques utilisés en soins palliatifs nous ont amené à nous intéresser à l'un d'entre eux : la buprénorphine.

Dans le domaine de la douleur, cette molécule (connue sous le nom de Temgésic®) fut très vite marginalisée dans les années 90 pour la réserver quasi--exclusivement au traitement de la substitution des opioïdes (Subutex®). Une des raisons de sa mise à l'écart était sa spécificité à ne pas pouvoir être utilisée au-delà d'une certaine posologie (du fait d'un effet plafond). Les découvertes sur le phénomène d'hyperalgésie induite par la prise d'opiacés, à forte posologie notamment, nous ont semblé légitimer l'idée suivante : si la buprénorphine a un effet antalgique plafond théorique connu, il s'avère que les autres opiacés ont aussi, en pratique, un éventuel « effet plafond », une posologie à partir de laquelle les effets pronociceptifs l'emportent sur les effets antinociceptifs. Cet « effet plafond » lié aux phénomènes d'hyperalgésie induite, ne correspond pas à une posologie précise, théorique, mais relève d'une appréciation clinique, pratique, variant d'un malade à l'autre. Il n'en demeure pas moins qu'on ne peut plus raisonnablement considérer qu'une limite de dose n'est que l'apanage de la buprénorphine seule. Par ailleurs, certains parmi les mécanismes actuellement mis en évidence dans le développement de l'HIO nous ont interpellés sur la place que pourrait avoir la buprénorphine dans l'arsenal thérapeutique pour limiter ce phénomène délétère.

A travers la revue systématique réalisée dans ce travail de thèse, nous chercherons à faire le point sur la place de la buprénorphine dans la prise en charge de la douleur en soins palliatifs. Auparavant, nous exposerons les récentes avancées sur la connaissance des opioïdes (phénomène d'HIO, métabolisme des opioïdes) afin de mieux comprendre les avantages et limites de ceux-ci et de présenter notre intérêt actuel pour la buprénorphine.

## I.1 Douleur et opiacés

### I.1.1 Systèmes opioïdes

L'opium est une gomme blanche que l'on extrait par incision du pavot à opium (*Papaver somniferum*). Cet opium contient de nombreux alcaloïdes opiacés, dont les plus connus sont la codéine, la morphine, et également la thébaïne.

On qualifie d'*opioïde* toute substance, endogène ou synthétique, qui produit des effets similaires à la morphine et qui est bloquée par un antagoniste (la naloxone). On distingue 3 types de peptides opioïdes endogènes : les enképhalines, les endorphines et les dynorphines. Ils sont impliqués dans plusieurs fonctions du système nerveux, modulant principalement la réponse à la douleur et au stress, ainsi que le contrôle des émotions, mais également de fonctions autonomes, endocrines et immunitaires.

Les récepteurs cérébraux aux opioïdes ont été découverts dans les années 1970. Ce sont des récepteurs de neurotransmetteurs, de type inhibiteur de la famille des RCPG (récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G)<sup>1</sup>. La recherche sur le système opioïde est en plein développement, et les connaissances évoluent constamment. Actuellement, on distingue 4 sous-types de récepteurs opioïdes : *ce sont les récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  et ORL-1*. Ces récepteurs spécifiques ont chacun une distribution centrale particulière. De façon schématique, ils sont localisés à la fois dans de multiples zones du cerveau (notamment au niveau du système limbique et de la matière grise périaqueducale du tronc cérébral) et la moelle épinière (principalement au niveau de la corne postérieure). Ils sont particulièrement abondants sur les voies neuronales qui véhiculent les stimulations douloureuses et dans les régions limbiques qui contrôlent les émotions. L'analgésie induite par les opioïdes est ainsi d'origine spinale et supraspinale. Plus récemment, il a été démontré que les opioïdes exerçaient également leur

---

<sup>1</sup> Les neurotransmetteurs vont se lier à ces récepteurs et les activer (en changeant la conformation). Les RCPG actifs vont activer des protéines G (intracellulaires), qui stimulent alors la synthèse de messagers intracellulaires. Ces derniers peuvent changer l'activité des canaux membranaires (donc le potentiel membranaire), mais aussi, réguler le métabolisme cellulaire ou l'activité des gènes des neurones qui les expriment. La vitesse de travail de ces RCPG est de l'ordre de la seconde et parfois même plus lente (6). Les opioïdes agissent sur la douleur en réduisant l'excitabilité neuronale et la libération de neurotransmetteurs.

La vitesse de travail des RCPG est une des clés pour comprendre la chronicisation de la douleur, et le rôle que peuvent jouer le système opioïde dans cet équilibre subtil entre inhibition et facilitation de la douleur, à court et long terme.

effet analgésique en agissant au niveau de sites périphériques, particulièrement en cas d'inflammation.

L'activation de ces récepteurs au niveau du système nerveux central est responsable de différents effets observés (7,8) <sup>2</sup> :

L'activation du **récepteur  $\mu$**  (*Mu Opioid Receptor, MOR*) entraîne analgésie, dépression respiratoire, hypothermie, bradycardie, euphorie, myosis, dépendance physique. Ses ligands naturels sont les enképhalines, les endorphines et les dynorphines.

L'activation du **récepteur  $\kappa$**  (*Kappa Opioid Receptor, KOR*) entraîne analgésie et effet sédatif, dysphorique et psychomimétique. Ces récepteurs sont impliqués dans des processus physiopathologiques importants tels que la perception de la douleur, la toxicomanie, la dépression ou le sentiment de bien-être (4). Ses ligands naturels sont les dynorphines.

L'activation du **récepteur  $\delta$**  (*Delta Opioid Receptor, DOR*) induit une analgésie, une euphorie, ainsi qu'une dépression respiratoire. Elle interviendrait dans la régulation des autres récepteurs, et dans les phénomènes de tolérance et de dépendance. Ses ligands naturels sont les enképhalines.

Le **récepteur ORL-1** (*Opioid Receptor-like 1, ou NOP pour Nociceptine/orphanine FQ Opioid Receptor*) présente une forte homologie avec les autres récepteurs opioïdes, c'est un RCPG de type inhibiteur. Il est considéré comme le 4<sup>ème</sup> récepteur morphinique, bien qu'il ne présente que 65% de similitude avec les récepteurs morphiniques classiques, et qu'il a donc des propriétés pharmacologiques bien distinctes (9). La compréhension du rôle du NOP est encore incomplète, on pense qu'il n'induit pas d'analgésie (antinociception) mais au contraire produit des effets opposés pronociceptifs (bien que cela reste discuté), associés à une activité anxiolytique et antidépressive (4).

---

<sup>2</sup> Les dernières recherches estiment que la conformation « active » des RCPG ne puisse être obtenue que lorsque le récepteur est en interaction avec un agoniste ou avec la protéine G. Mais on pense que de multiples conformations « actives » ou « inactives » soient stabilisées par des agonistes ou des antagonistes de natures différentes. Ceci expliquerait que le récepteur n'a pas les mêmes propriétés de signalisation selon la nature du ligand qui le stabilise. Ceci laisse entrevoir la possibilité de sélectionner des ligands agonistes (ou antagonistes) ayant des propriétés pharmacologiques variées et agissant sur le même récepteur. Ce concept permet aussi d'expliquer pourquoi les opiacés endogènes et exogènes agissent sur le même récepteur  $\mu$  mais n'ont pas les mêmes propriétés pharmacologiques (6).

## I.1.2 Sensibilisation à la douleur et hyperalgésie induite par les opioïdes

La douleur met en jeu des mécanismes complexes d'adaptation qu'il convient de prendre en compte lors de sa prise en charge. Toutes les dimensions de l'individu doivent être considérées, dont ses expériences douloureuses antérieures, ses antécédents de traitement etc.

Selon G. Simonnet (5), les systèmes généraux d'adaptation, que l'on peut rapprocher du phénomène de plasticité cérébrale ou *neuroplasticité*, seraient à l'origine d'une *sensibilisation à la douleur*. Celle-ci majore la sensation douloureuse par des mécanismes de modulation d'origine centrale et périphérique. La douleur chronique ne doit donc pas être perçue comme une simple douleur qui persiste, mais comme « *une douleur qui s'est sensibilisée et mémorisée* ». Cette considération n'est pas anodine, car au-delà des variabilités génétiques individuelles, l'hypersensibilité à la douleur est aussi le fait d'une neuroplasticité individuelle qui expliquerait la résistance, voire la tolérance, aux effets antalgiques des opioïdes.

Parmi les facteurs influençant sur la sensibilisation à la douleur, les substances opioïdes tiennent une place paradoxale. Les premières études expérimentales, notamment chez le rat, ont permis de mettre en évidence une variation de la réponse antalgique aux opiacés (5,10) : en plus de l'effet analgésique recherché, on observe à moyen terme l'apparition d'une phase d'hyperalgésie de longue durée (plusieurs jours) et **dont l'amplitude et la durée dépendent de la dose de l'analgésique opiacé** (11). Dans cet état d'hypersensibilité à la douleur, on observe paradoxalement une réapparition, une diffusion et une aggravation des douleurs malgré la poursuite d'un traitement antalgique (souvent lourd) (12). Outre une hyperalgésie, il est souvent observé une apparition ou une aggravation d'allodynies<sup>3</sup> (13).

Ce phénomène, induit par les opioïdes, a été dénommé « opioid-induced hyperalgesia », que l'on traduit par « hyperalgésie induite par les opioïdes » (HIO). Il a été confirmé par des études chez le volontaire sain comme chez le patient (notamment en post-opératoire) (14,15), à savoir que l'administration d'une substance opioïde amplifie l'hypersensibilité à la douleur de longue durée induite par une lésion. Dans l'HIO, l'augmentation des doses d'opioïdes ne fait

---

<sup>3</sup> L'**hyperalgésie** est définie par l'IASP (International Association for the Study of Pain) comme une « *douleur amplifiée par un stimulus qui provoque normalement une douleur simple* ». L'**allodynie**, quant à elle, est une douleur produite par des stimuli sensitifs d'intensité habituellement anodine et non douloureuse.

qu'aggraver la douleur, et c'est au contraire **une diminution voire un arrêt de la substance qui permet l'amélioration de la douleur.**

Nous ne détaillerons pas chacun des mécanismes impliqués dans l'HIO, qui sont multiples et complexes, et encore en partie inconnus. Nous pouvons citer principalement (4) :

- **L'adaptation du récepteur membranaire morphinique  $\mu$  (MOR)** : lors de la liaison avec une substance opioïde, une internalisation (par endocytose) s'opère dans la cellule cible, ainsi qu'une diminution de son expression à la membrane de la cellule.

- **L'activation des récepteurs NMDA** (*N*-méthyl-D-aspartate) : les nocicepteurs périphériques transmettent leur signal douloureux au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, par l'intermédiaire de la libération de substance P et de glutamate. Le rôle pronociceptif du glutamate via les récepteurs de type NMDA (R-NMDA) est bien connu dans la genèse de la chronicité de la douleur. Lors de situations physiologiques normales, les R-NMDA, bloqués par l'ion  $Mg^{2+}$ , ne sont pas activés par le glutamate (c'est le cas lors d'une douleur aiguë). Lorsque la douleur s'inscrit dans le temps, l'accumulation de glutamate au niveau des synapses de la corne postérieure de la moelle vient dépolariser la membrane des neurones post-synaptiques jusqu'à lever le blocage exercé par les ions  $Mg^{2+}$  sur les R-NMDA, activant ces derniers à ce niveau. Cette activation provoque des phénomènes d'emballement du processus douloureux (*phénomène de « wind-up » ou d'amplification*), l'activation des R-NMDA par le glutamate provoquant un cercle vicieux au niveau de la corne postérieure de la moelle (figure 1), avec :

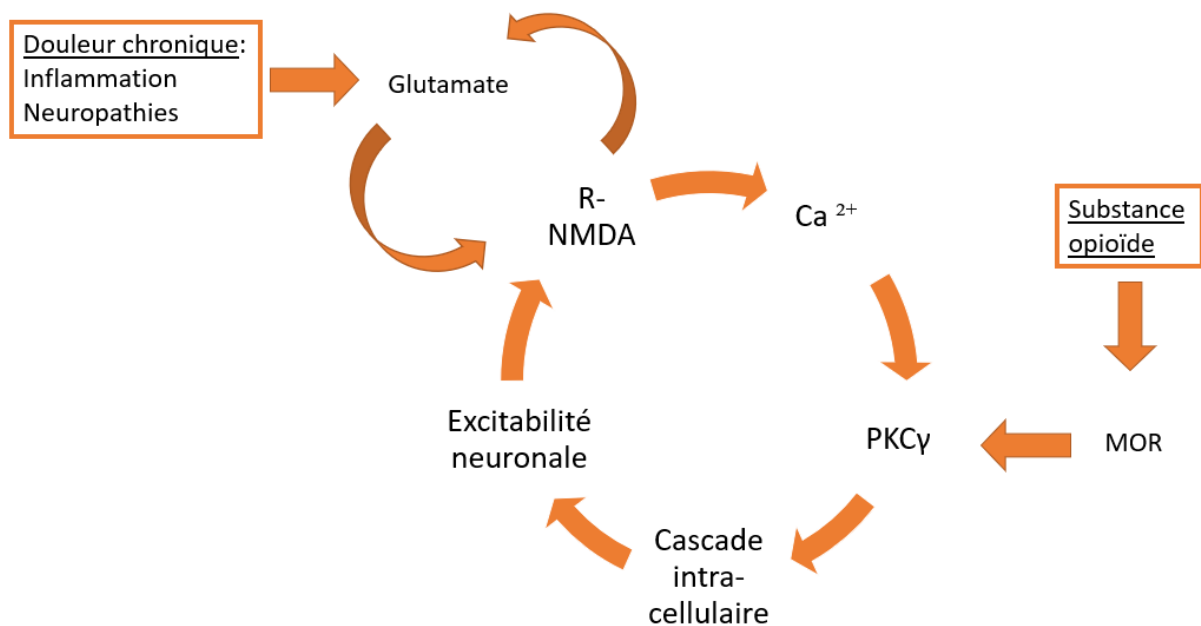
- Au niveau présynaptique : libération accrue du glutamate et de substance P.
- Au niveau post-synaptique : libération de protéine-kinase C impliquée dans le processus de mémorisation de la douleur.

L'activation de ces R-NMDA par le glutamate est ainsi responsable de phénomènes de sensibilisation centrale et de chronicisation de la douleur.

Les R-NMDA sont également activés par les opioïdes via l'activation de la protéine kinase  $C\gamma$  par le MOR. De nouveaux R-NMDA, inactifs à l'état basal, sont ainsi activés sous l'effet des opioïdes, contribuant à ce phénomène d'emballement, de sensibilisation centrale et de mémorisation de la douleur.



Figure 1 : illustration du phénomène de « wind-up » lors de l'activation de R-NMDA par la douleur chronique et l'administration d'opioïde.



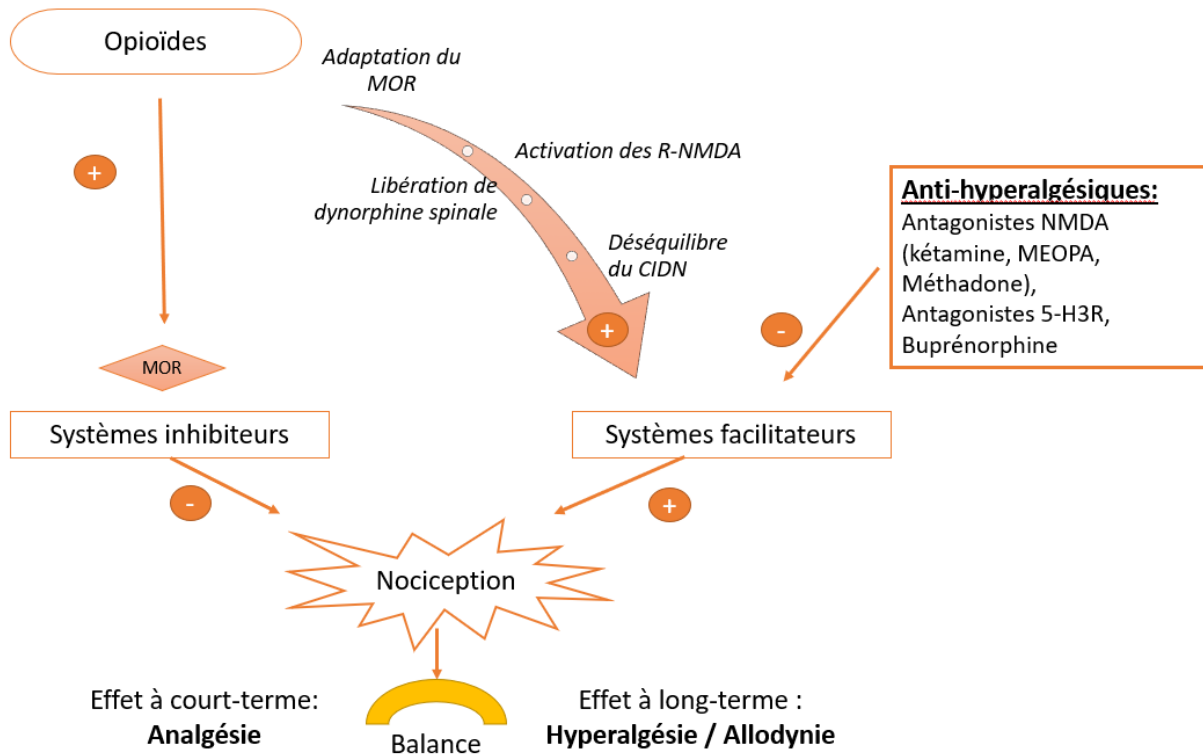
- **L'action sur la dynorphine spinale** : la dynorphine est un peptide opioïde endogène synthétisé par les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière et qui possède des propriétés pronociceptives. Une exposition chronique aux opioïdes agonistes  $\mu$  en augmente la libération, qui va à son tour augmenter la libération de neuropeptides excitateurs spinaux, en faveur d'un processus pronociceptif.

- **Interaction avec le contrôle inhibiteur diffus** : tout stimulus nociceptif périphérique active en retour un contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) provenant de nombreuses régions du tronc cérébral et impliquant des voies descendantes noradrénergiques, sérotoninergiques (5-HT) et enképhalinergiques. Ce contrôle inhibiteur entraîne une modulation antinociceptive non seulement au niveau métamérique concerné par le stimulus douloureux, mais aussi diffuse à tout le corps. Les opiacés sont progressivement responsables d'un déséquilibre de ce contrôle inhibiteur (via les voies descendantes 5-HT), pouvant finalement aboutir à une exacerbation de la douleur, cela de façon diffuse dans l'ensemble du corps.

L'usage des substances opioïdes doit être renouvelé à la lumière de ces dernières découvertes : « *les substances opioïdes ne doivent plus seulement être considérées comme des antalgiques purs, c'est-à-dire de simples inhibiteurs de la nociception, comme cela l'est depuis*

près de deux siècles, mais comme des substances pouvant agir sur un équilibre fonctionnel entre systèmes inhibiteurs et systèmes facilitateurs de la nociception dont la résultante se traduirait par la sensation douloureuse » (5).

Figure 2 : illustration de la dualité des opioïdes. D'après (4)



Le rôle du médecin n'est pas aisé, face à des douleurs évoluant en intensité malgré un traitement par opioïdes ; il est cliniquement difficile de faire la part des choses entre une exacerbation d'un processus carcinologique, une tolérance aux opioïdes et une HIO, qui relèvent chacun d'une prise en charge différente. **La tolérance requière une augmentation de la posologie en opiacé alors qu'il faut la diminuer dans l'HIO.** L'augmentation importante et inefficace des doses d'opioïdes doit faire évoquer le phénomène d'HIO ; il peut être raisonnable de s'y interroger au-delà des doses habituelles (> 600 mg équivalent morphine orale (EMO)). **Les caractéristiques de la douleur doivent aussi alerter** : le tableau est souvent différent de la douleur initiale, et associe une hyperalgésie diffuse (plus étendue que la douleur initiale, voire pancorporelle) et éventuellement l'apparition ou l'exacerbation des allodynies.

Plusieurs options thérapeutiques ont été préconisées pour combattre la baisse d'efficacité des opioïdes dans l'HIO : **la détoxification** (diminution des posologies) et **la rotation d'opioïdes**. Bernard Calvino propose aussi de **mettre à profit les propriétés spécifiques de certains antalgiques** (4) :

- **La buprénorphine** : elle posséderait des propriétés antihyperalgiques du fait de ses spécificités pharmacologiques uniques. Son action antagoniste du KOR entrainerait une inhibition des effets de la dynorphine. Plusieurs études montrent également qu'elle agit comme un ligand « chaperon », en augmentant l'expression du MOR à la surface des membranes, diminuant ainsi le processus de sensibilisation à la douleur (16).

- **La méthadone** : agoniste pur du MOR avec des propriétés antagoniste du R-NMDA. Elle a la capacité de soulager les symptômes du syndrome d'abstinence morphinique.

- **Les adjuvants** : utilisés en association aux opioïdes, ceux-ci permettraient d'en compenser les effets secondaires pro-algiques. On peut citer de manière non exhaustive les antagonistes du R-NMDA (le propofol (Diprivan®, Lipuro®), la kétamine et le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O ou MEOPA), le sulfate de magnésium (qui intervient dans le blocage du R-NMDA), les antagonistes du récepteur 5-HT<sub>3</sub>R (famille des sétrons), les inhibiteurs de la PKC $\gamma$  (gangliosides), les antagonistes du canal calcique (Neurontin®, Lyrica®), les modulateurs des systèmes dynorphinergiques et les agonistes  $\alpha$ 2 (clonidine et dexmédétomidine).

### 1.1.3 Classification des antalgiques

Les antalgiques de l'échelle thérapeutique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sont classés selon leur puissance, c'est-à-dire sur l'intensité de la douleur par excès de nociception (17).

- **Niveau 1 : les antalgiques non opioïdes.**

Paracétamol, AINS (aspirine et autres AINS), néfopam, noramidopyrine (métamizole, dipyrone), floctafénine ;

- **Niveau 2 : les opioïdes faibles**

Codéine, dihydrocodéine, tramadol, association à base de caféine et/ou de poudre d'opium (Lamaline®, Izalgi®) ;

- **Niveau 3 : les opioïdes forts**

Morphine, fentanyl, hydromorphone, méthadone, oxycodone, buprénorphine, péthidine nalbuphine.

Cette classification traditionnelle a montré ses limites car elle n'intègre pas, par exemple, le traitement des douleurs neuropathiques, ni les phénomènes de neuroplasticité et de sensibilisation. Source d'erreur dans l'idée qu'à chaque palier correspond une intensité de douleur, une nouvelle classification a été proposée en 2010 par l'IASP. Cette classification de Beaulieu (18) permet d'intégrer d'autres antalgiques en les classant selon le mécanisme physiopathologique à l'origine des douleurs :

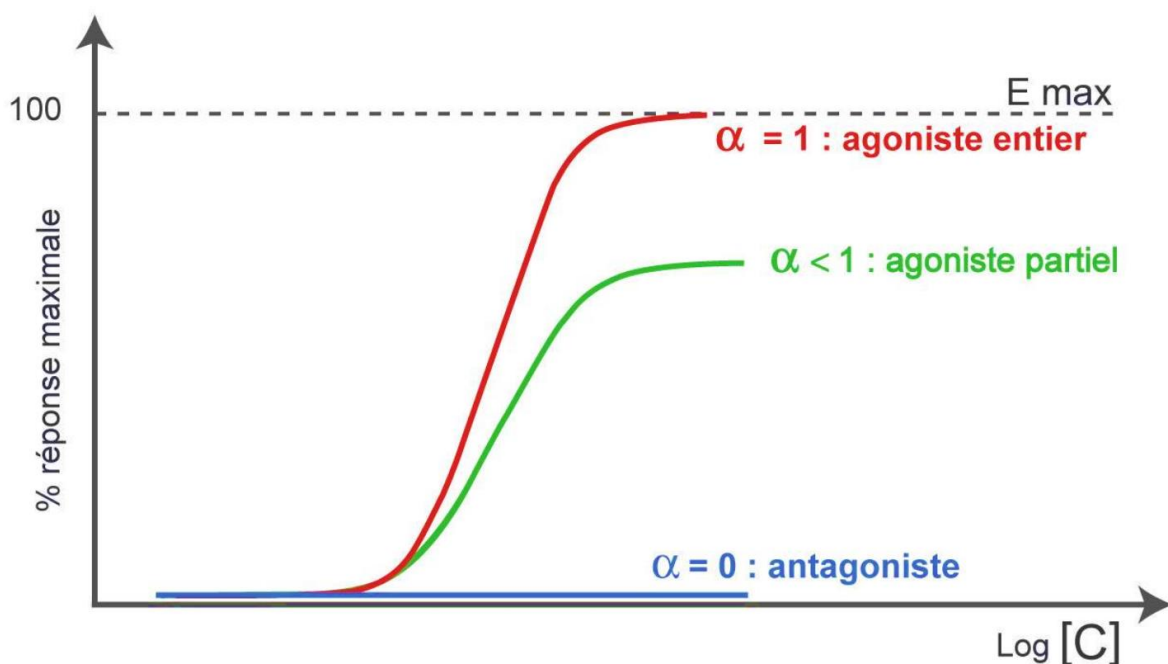
- **Antalgiques antinociceptifs :**  
Non opioïdes (paracétamol, AINS) ;  
Opioïdes faibles et forts.
- **Modulateurs des contrôles inhibiteurs et excitateurs descendants :**  
Antidépresseurs tricycliques ;  
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.
- **Mixte : antalgique anti-nociceptif et modulateur des contrôles inhibiteurs/excitateurs descendants :**  
Tramadol ;  
Tapentadol.
- **Antihyperalgiques** (particulièrement utiles dans les douleurs neuropathiques) :  
Antagonistes NMDA (kétamine) ;  
Antiépileptiques gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline, lamotrigine) ;  
Néfopam.
- **Modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique :**  
Traitements locaux (lidocaïne notamment) ;  
Capsaïcine, Carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate.

Les antalgiques opioïdes possèdent également des systèmes de classification spécifiques. L'OMS les distingue selon leur puissance (faible vs fort). On peut aussi les classer selon leur composition chimique (dérivés naturels, synthétiques ou semi-synthétiques), ou selon leur effet vis à vis des récepteurs morphiniques.

Ils sont alors classés en 4 groupes ; on distingue les agonistes purs, les agonistes partiels, les agonistes-antagonistes et les antagonistes purs.

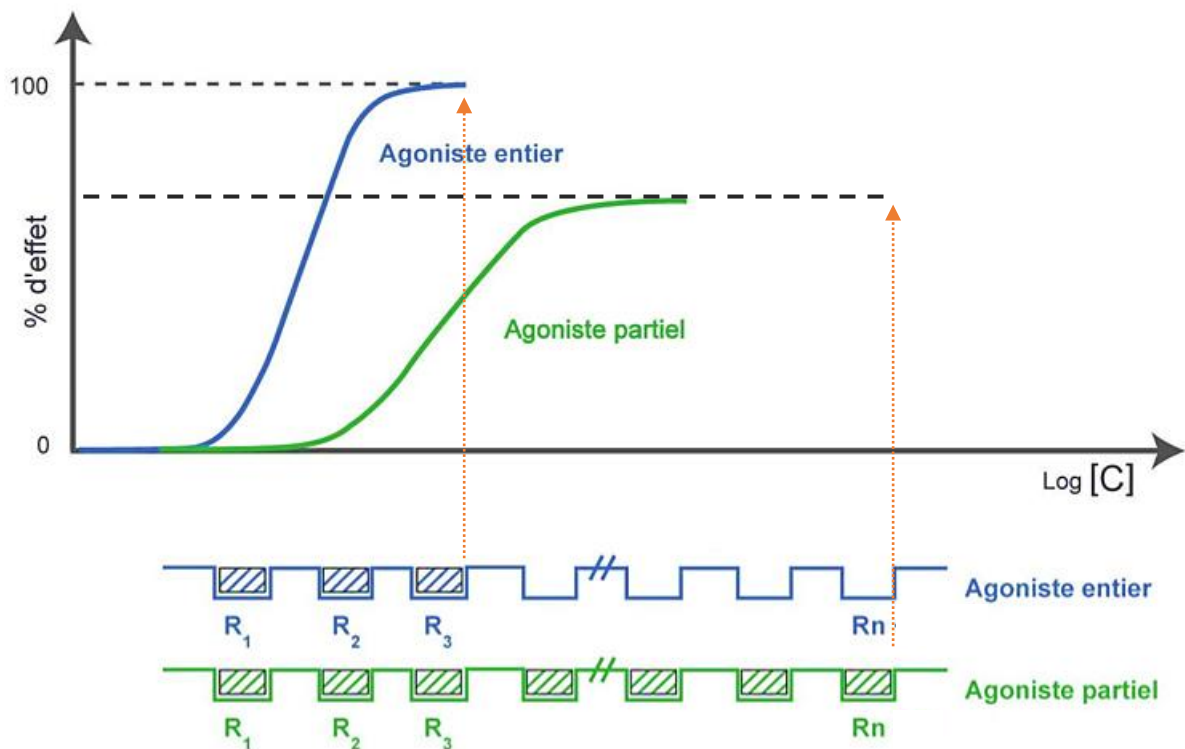
Chaque opioïde (et plus généralement tout ligand) possède une activité intrinsèque propre envers son récepteur. L'activité intrinsèque, représentée par le coefficient  $\alpha$ , traduit sa capacité à entraîner le couplage du récepteur à son effecteur, et à produire un effet maximal. Lorsque  $\alpha$  est égal à 1, l'activité intrinsèque est maximale, on parle d'*agoniste entier*. Lorsqu' $\alpha$  est compris entre 0 et 1, on parle d'*agoniste partiel*. L'*antagoniste* a une activité intrinsèque nulle ( $\alpha = 0$ ) (figure 3).

Figure 3 : illustration des différentes réponses pharmacologiques selon le type de ligand.



Un agoniste entier induit une réponse proportionnelle au nombre de récepteurs occupés. Plus ce nombre augmente, plus l'effet est important, jusqu'à atteindre un plateau (effet maximum). L'agoniste complet peut induire une réponse maximum sans occuper l'ensemble des récepteurs (figure 4). Un agoniste partiel peut induire aussi une réponse proportionnelle au nombre de récepteurs occupés, mais son action maximale est limitée par rapport à l'agoniste complet. Même lorsqu'il occupe tous les récepteurs (concentration saturante), son effet maximum atteint une valeur plateau qui est inférieure à celle de l'agoniste complet. L'antagoniste n'a pas d'activité intrinsèque propre mais il réduit par compétition la liaison des autres ligands.

Figure 4 : illustration du taux d'occupation des récepteurs pour obtenir un effet maximal, selon le type de ligand.



- **Les agonistes purs**

Ils sont principalement utilisés pour leurs propriétés analgésiques. Les principaux agonistes purs considérés comme forts sont : la morphine, l'hydromorphone, l'oxycodone, le fentanyl, la méthadone, la péthidine. Les agonistes purs d'activité mineure à modérée sont : la codéine, le tramadol, l'hydrocodone.

- **Les agonistes-antagonistes et les agonistes partiels**

La buprénorphine est un agoniste partiel MOR et ORL-1 et un antagoniste KOR et DOR. La nalbuphine est également un agoniste-antagoniste. La pentazocine est un antagoniste compétitif  $\mu$  et agoniste forts  $\kappa$  et  $\delta 1$ .

- **Les antagonistes purs**

Ce sont la naloxone et la naltrexone, principalement utilisés comme traitement des surdosages.

Le tableau 1 ci-dessous reprend les caractéristiques des principaux opioïdes et nous permet d'observer la singularité de la buprénorphine.

Tableau 1 : résumé des effets pharmacologiques des différents opioïdes.

	<b>Récepteur <math>\mu</math></b> <i>Analgésie, dépression respiratoire, hypothermie, bradycardie, euphorie, myosis, dépendance physique</i>	<b>Récepteur <math>\kappa</math></b> <i>Analgésie, effets sédatifs, dysphorie, psychomimétisme</i>	<b>Récepteur <math>\delta</math></b> <i>Analgésie, euphorie, dépression respiratoire, tolérance, dépendance</i>	<b>Autres</b>
<b>Buprénorphine</b>	Agoniste partiel	Antagoniste	Antagoniste	Agoniste ORL-1
<b>Morphine</b>	Agoniste	Agoniste	Agoniste	
<b>Fentanyl</b>	Agoniste			
<b>Oxycodone</b>	Agoniste		Agoniste	
<b>Hydromorphone</b>	Agoniste		Agoniste	
<b>Méthadone</b>	Agoniste		Agoniste	Antagoniste R- NMDA
<b>Nalbuphine</b>	Antagoniste	Agoniste partiel	Agoniste	
<b>Naloxone</b>	Antagoniste	Antagoniste	Antagoniste	

## I.2 Quelques considérations lors de la prescription des opiacés

La connaissance du métabolisme des opioïdes a considérablement progressé depuis les années 90, et nous apporte un nouvel éclairage lors du choix de l'opioïde à prescrire. La buprénorphine présente certains avantages pharmacologiques facilitant son utilisation en gériatrie et en soins palliatifs.

- Nous pouvons souligner d'une part l'importance de prendre en compte les **enzymes impliquées dans leur métabolisme hépatique**.

La plupart des opioïdes, comme 75 % des médicaments, passent par la voie des cytochromes, en particulier le CYP 2D6 et le CYP 3A4. Les CYP sont aussi à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses, modifiant ainsi le métabolisme des opioïdes. De

plus, cette voie métabolique est sujette à de grandes variabilités génétiques individuelles (métaboliseurs lents, intermédiaires, ou ultra-rapides), exposant les opioïdes à des effets imprévisibles. La codéine, le tramadol et l'oxycodone empruntent tous trois les cytochromes 2D6 et 3A4. Le fentanyl, la buprénorphine et la méthadone empruntent principalement le cytochrome 3A4, avec un polymorphisme génétique existant, mais moindre par rapport aux médicaments empruntant le CYP 2D6 (19).

La morphine, comme l'hydromorphone et le tapentadol ont un métabolisme qui passe par des enzymes de phase II (tel que l'UGT). Cela présente le double avantage d'être moins sujet au polymorphisme génétique, ainsi qu'aux interactions médicamenteuses.

- D'autre part, la question des **métabolites obtenus, actifs ou non**, revêt aussi son importance dans le choix de la molécule à utiliser, d'autant plus si l'élimination de la substance opioïde et de ses métabolites est urinaire.

En effet, en cas d'insuffisance rénale chronique (IRC), l'allongement de la demi-vie et l'accumulation de métabolites, s'ils sont actifs, va augmenter les risques de surdosage et d'effets indésirables graves (confusion, troubles de la conscience, dépression respiratoire). L'idéal serait un opioïde sans élimination rénale, sans métabolite toxique et non néphrotoxique.

Le métabolisme de la morphine conduit à la formation des dérivés morphine-3-glucuronide (M3G) et morphine-6-glucuronide (M6G). Le M3G est quantitativement majoritaire (75-85%) et est actuellement considéré comme inactif. Le M6G (5-10%) est un métabolite actif dont la demi-vie plasmatique est longue (environ 10 heures). Il a une activité agoniste du MOR dont la puissance est 50 fois supérieure à celle de la morphine. L'élimination étant urinaire, la morphine doit être prescrite avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale. La présence d'une IRC sévère doit faire envisager un changement d'opioïde (20).

L'hydromorphone (Sophidone LP®) possède des caractéristiques pharmacologiques proches de celles de la morphine. Son élimination est urinaire, et l'un de ses métabolites, le H3G, est un neuroexcitateur. Certains auteurs ont rapporté un taux d'EI majoré lié au H3G, tels que des myoclonies, des convulsions et des troubles cognitifs (20). Comme pour la morphine, elle doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'IRC. Il y a peu de données sur son emploi en dialyse.



L'oxycodone nécessite des précautions similaires à celle de la morphine. Elle se transforme en 3 métabolites dont l'oxymorphone, un métabolite 14 fois plus actif que l'oxycodone. L'élimination se fait par voie urinaire (17). L'utilisation d'une forme LP est contre-indiquée en situation d'IRC. L'oxycodone est éliminé lors de l'hémodialyse et son emploi est donc à éviter chez les patients dialysés.

Le fentanyl est une première alternative en cas d'insuffisance rénale. Sa demi-vie est peu modifiée par l'IRC et ses métabolites ont peu d'impact clinique. Le fentanyl a une élimination à la fois par voie urinaire (75 % de métabolites inactifs, moins de 10 % sous forme inchangée) et fécale (environ 10 % sous forme de métabolites inactifs (17)). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas de dialyse. Le fentanyl n'est pas dialysé mais il peut s'adsorber sur certaines membranes de filtres. Dans ce cas, il est recommandé de changer le filtre et si cela n'est pas possible, de changer d'opiacé (21). Sa principale difficulté réside dans les formes disponibles, qui ne correspondent pas toujours au profil des douleurs présentées par le patient. La forme transdermique est indiquée dans des douleurs de fond stables. La forme transmuqueuse doit être limitée à la prise en charge des accès douloureux paroxystiques, en raison de sa rapidité d'action et de sa demi-vie très courte, ainsi que de son fort pouvoir addictogène.

Tout comme le fentanyl, la méthadone est une option en cas d'IRC, n'ayant pas de métabolite actif, et ayant une élimination à la fois rénale et fécale (pour 20 à 40% de la dose initiale). Toutefois, elle présente plusieurs inconvénients. Elle présente notamment une forte variabilité inter-individuelle et une grande variabilité de sa demi-vie plasmatique qui est en moyenne de 25 heures, mais peut aller de 13 à 55 heures. La prescription et l'adaptation des doses doivent être particulièrement soigneuses.

La buprénorphine peut aussi être utilisée en cas d'insuffisance rénale, notamment terminale car ses métabolites sont très faiblement actifs et l'élimination est principalement fécale (70 %). Elle est aussi utilisable en cas de dialyse car sa cinétique n'est pas modifiée par celle-ci du fait d'une faible liaison à l'albumine (22,23).

## I.3 Buprénorphine

### I.3.1 Historique

Découverte par J.W. Lewis et A. Cowan en 1973, la buprénorphine est une molécule semi-synthétique dérivée de la thébaïne, un des alcaloïdes de l'opium. Ses propriétés se sont très vite révélées différentes des autres opioïdes, et de premières études cliniques ont entrepris d'évaluer d'abord son utilité comme antalgique puis rapidement comme agent de substitution.

### I.3.2 Distribution pharmaceutique

#### I.3.2.1 Temgésic® (24)

En France, Temgésic® est disponible, depuis 1984, sous forme de solution injectable dosée à 0,3 mg par ampoule, et depuis 1987 sous forme de comprimé sublingual dosé à 0,2 mg. La forme injectable (IM, SC, IV, périurale et sous-arachnoïdienne) est réservée à l'usage hospitalier.

Les indications officielles de Temgésic® concernent les douleurs intenses, en particulier les douleurs post-opératoires et les douleurs néoplasiques.

La forme sublinguale (SL) est prescrite à la dose de 3 à 15 comprimés par 24 heures (17) (AMM : posologie usuelle de 1 à 2 comprimés par prise, 3 fois par jour).

La forme parentérale est prescrite dans les douleurs aiguës à la dose de 1 à 2 ampoules toutes les 6 à 8h, et 1 ampoule toutes les 12h dans les douleurs chroniques.

Temgésic® est inscrit sur la liste I et doit être prescrit en toutes lettres sur une ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 (ordonnance sécurisée). Il n'est pas classé parmi les stupéfiants mais comme « assimilé stupéfiant ».

#### I.3.2.2 Subutex® (25)

En France, la buprénorphine haut dosage (BHD) obtient son AMM en 1995 dans le « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes » (TSO) sous le nom de Subutex®. Ces comprimés sublinguaux sont disponibles en trois dosages de 0,4 ; 2 et 8 mg,

ainsi que trois dosages génériques supplémentaires à 1, 4 et 6 mg. La dissolution du comprimé, rapide, nécessite entre 5 et 10 min.

Dans le cadre d'un TSO, la buprénorphine est prescrite à la dose d'1 comprimé par jour.

Subutex® est également inscrit en liste I. La prescription doit être faite sur une ordonnance sécurisée, limitée à 28 jours et la délivrance est fractionnée par période de 7 jours maximum. Il doit être fait mention du nom de la pharmacie d'officine sur l'ordonnance afin d'en limiter le mésusage.

### 1.3.2.3 Autres

Suboxone®, association de BHD et de naloxone, est disponible en France depuis 2012. Son indication reste la même que la BHD seule mais avec la particularité d'une association à la naloxone, destinée à diminuer le risque d'un mésusage par voie IV.

La buprénorphine existe aussi sous forme de dispositif transdermique (TD) depuis 2001 dans de nombreux pays d'Europe et outre-Atlantique (Butrans®, Transtec®), pour le traitement des douleurs chroniques modérées à sévères (patchs sur 3 ou 7 jours, disponibles en trois « faible-dosages » de 5, 10, 20 µg/h et trois « haut-dosages » de 35 ; 52,5 et 70 µg/h), et de film buccal comme TSO (haut dosage de 2, 4, 8 et 12mg) depuis 2015, dont la commercialisation n'est pas prévue actuellement en France.

Des comprimés SL à 0,4 mg ont l'AMM dans certains pays pour les douleurs chroniques modérées à sévères.

### 1.3.3 Pharmacologie

La biodisponibilité est très variable et faible par voie orale (en moyenne 15 %), en raison d'un important effet de premier passage hépatique.

La buprénorphine est une molécule hautement liposoluble, ce qui lui permet d'être utilisée par voies sublinguale et transdermique.

La voie sublinguale présente le double avantage de ne pas être soumise à l'effet de premier passage hépatique, ce qui permet un passage systémique et une diffusion à travers la barrière hématoencéphalique avant la traversée du filtre hépatique, et d'avoir ainsi une pharmacocinétique qui se rapproche de la voie parentérale. Cependant, elle est soumise à

d'importantes variations inter et intra-individuelles de vitesse de résorption et de biodisponibilité (26).

La biodisponibilité pour les voies SL, IM et TD est respectivement de 30 à 60%, 90% et 15%. Le délai d'action est respectivement de 15-60 min, de 10-30 minutes et de 12-24h, contre 5-10 min par voie IV (26).

La liaison protéinique de la buprénorphine est de 96% et se distingue de celle de la plupart des autres médicaments. Ces derniers se fixent principalement à l'albumine, tandis que la buprénorphine se fixe aux globulines.

Son action maximale est atteinte en 2 à 3 heures par voie SL (délai de survenue du pic plasmatique : environ 3,3 heures après la prise sous forme de comprimés (0,4 ou 0,8 mg) avec de grandes variations (1,5 à 6 heures)) , elle est de 60 min par voie IV et de 90 min par voie IM (26,27). Par voie transdermique, les premiers effets analgésiques apparaissent après 12h pour la formulation dosée à 35µg/h, et 24h pour celle à 70µg/h, et n'atteignent leur action maximale qu'à partir du 3<sup>ème</sup> jour (28).

Sa durée d'action est variable en fonction du mode d'administration et des susceptibilités individuelles, en moyenne de 6 à 8 heures par voie IV et de 6 à 9h par voie SL (7,27). La buprénorphine transdermique existe sous deux formes, l'une dont la durée d'action est de 72h, l'autre de 7 jours.

La buprénorphine est métabolisée au niveau de l'intestin grêle et au niveau hépatique via le CYP450 (plus spécifiquement le CYP3A4, et à moindre degré par le CYP2D6) où elle subit une N-désalkylation (N-désalkyl-buprénorphine aussi appelée norbuprénorphine) et une glycuco-conjugaison. Les 3 métabolites obtenus sont la norbuprénorphine (très faiblement active et ne passant pas la barrière hémato-méningée donc sans action centrale), la buprénorphine conjuguée (considérée comme inactive car 40 fois moins active que la buprénorphine), et la norbuprénorphine conjuguée (inactive) (27,29).

Après excrétion biliaire, l'élimination est essentiellement fécale (68%) sous forme inchangée et métabolisée. Il existe aussi une élimination urinaire (10 à 27%) sous forme conjuguée et N-désalkylée (26).

La liaison aux récepteurs  $\mu$  est lentement réversible, et peut durer jusqu'à 5 jours. L'élimination de la buprénorphine est bi ou tri-exponentielle, avec une phase rapide et une phase lente d'élimination terminale, due en partie à une réabsorption de la buprénorphine après

hydrolyse intestinale du dérivé conjugué, et pour partie au caractère hautement lipophile de la molécule. La demi-vie d'élimination de la buprénorphine et de la norbuprénorphine est respectivement de 3,2 h et 35,6 h en moyenne par voie IV, et de 27,7 h et 83 h par voie SL, et de 25-36h par voie TD (27–30).

Le tableau 2 résume les principales caractéristiques pharmacologiques de la buprénorphine selon les voies d'administration.

Tableau 2 : caractéristiques de la buprénorphine.

	Voie SL	Voie IM	Voie IV	Voie TD <sup>4</sup>
Biodisponibilité	30 à 60%	90%	100%	15%
Délai d'action	15-60 min	10-30 min	5-10 min	12 à 24h
Tmax	3,3 h	90 min	25 min	48 à 72h
Durée d'action	6-9 h	6-8h	6 -8 h	72h
Demi-vie d'élimination	> 24h	2-5h	2-5h	25-36h

### 1.3.4 Mécanisme d'action

La buprénorphine est un agoniste partiel  $\mu$  et ORL-1, et antagoniste  $\kappa$  et  $\delta$ . Elle se caractérise par une **affinité de liaison élevée** pour le MOR qui est responsable de son effet analgésique puissant (affinité estimée 30 à 100 fois plus puissante que la morphine (7,26,28)), mais aussi de l'effet de sevrage chez les patients qui utilisent parallèlement des agonistes complets (même à faible concentration, la buprénorphine déplacerait les autres substances agonistes des récepteurs MOR) (31). Elle présente également une haute affinité pour le KOR qu'elle antagonise, celle pour le DOR est 10 fois moins importante (9) alors qu'elle est 500 fois plus faible pour le récepteur ORL-1 (29). Elle interagit également, de manière faible, avec les récepteurs NMDA et sérotoninergique (30). Ces spécificités expliqueraient en partie ses propriétés antihyperalgiques (cf. chapitre I.2.2.) et son efficacité analgésique en cas de douleurs neuropathiques, rapportée par certains auteurs (16,28).

<sup>4</sup> Nous avons choisi de ne détailler uniquement les caractéristiques de la buprénorphine TD distribuée en Europe (Transtec®), dont la durée d'action est de 72h. Les autres patches, dont la durée d'action s'étend jusqu'à 7 jours, n'ont que peu d'intérêt dans la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuse ou de fin de vie, très évolutives et nécessitant des ajustements plus fréquents.

Comme agoniste partiel, elle présente une **activité intrinsèque faible**, ce qui se traduit par un effet maximal toujours inférieur à celui produit par la morphine (32). Elle aurait aussi une action agoniste ou antagoniste selon la dose. A dose élevée, on observe dans les modèles expérimentaux un effet antagoniste et la courbe dose-effet prend la forme d'un U inversé, ce qui se traduit théoriquement par une diminution de l'effet analgésique. Cet effet « plafond » reste un mécanisme mal expliqué. Il s'observe à la fois pour l'effet analgésique, mais aussi pour certains effets secondaires. L'« **effet plafond** » **analgésique** a été observé dès les premières études chez l'animal pour une dose > 1mg/kg. Cependant, il n'a pas été clairement mis en évidence en pratique clinique chez l'homme, y compris à des doses SL dépassant 24 mg (29). En revanche, la buprénorphine a montré un « **effet plafond** » **sur la dépression respiratoire** à un seuil inférieur, d'environ 0,1 mg/kg chez l'animal. Chez l'homme, il a également été constaté au-delà de la posologie de 200 µg/70kg IV, soit 0,4 à 0,6 mg PO.

### I.3.5 Changement d'opioïde et coefficient de conversion

Les Standards, Options et Recommandations (SOR) de 2002 donnent une première indication pour l'introduction d'un traitement par buprénorphine : *« lors du passage de la buprénorphine à un agoniste  $\mu$ , aucune fenêtre thérapeutique (wash out) supérieure à 8 heures ne doit être observée (durée d'action de la buprénorphine) car, si l'association est illogique, elle n'est pas dangereuse. Le malade doit être prévenu d'une possible période de douleur mal contrôlée, le temps de l'élimination de la buprénorphine et de l'équilibration traitement. »* Précisons qu'il ne s'agit pas là d'une période d'exacerbation de la douleur, mais d'un délai de latence considéré comme nécessaire avant de pouvoir percevoir les effets antalgiques du nouvel agoniste  $\mu$  introduit. *« L'agoniste  $\mu$  doit être pris après la dernière prise de buprénorphine (après environ 8 heures ou plus tôt si les douleurs sont intenses). La titration de l'agoniste doit être faite selon les règles habituelles en tenant compte des coefficients de conversion et en ayant recours à des interdoses si nécessaire (17) »*. Le changement d'opioïde doit toujours être réalisé avec prudence et il est souvent recommandé de réduire de 25 à 50% la dose équianalgésique calculée, puis de réaliser une titration adéquate.

Le coefficient de conversion proposé par les SOR en 2002 était établi à 30:1, cependant les études actuelles (à partir des années 2000) établissent de manière consensuelle un rapport d'environ 75:1 (voire 100:1) (28,33,34). Dans ce travail de thèse, nous utiliserons toujours le rapport **75:1** lors des calculs d'équivalence de dose morphine ↔ buprénorphine.

On obtient ainsi les équivalences suivantes :

**Tableau 3 :** doses équianalgésiques de buprénorphine et de morphine orale selon les coefficients de conversion 30:1 et 75:1.

Dose et voie de buprénorphine	Dose journalière (mg/j)	EMO (mg) rapport 1/30	EMO (mg) rapport 1/75
1 mg SL		30	75
0,2 mg SL		6	15
<b>24 mg (dose max étudiée sans effet plafond)</b>		<b>720</b>	<b>1800</b>
0,2 mg SL toutes les 6h	0,8	24	60
0,2 mg SL x15 (doses max conseillées)	3	90	225
35 µg/h TD	0,84	25	60
52,5 µg/h TD	1,26	38	90
70 µg/h TD	1,68	50	120
105 µg/h TD	2,52	75	180
140 µg/h TD	3,36	100	240
210 µg/h TD	5,04	151	360

### 1.3.6 Bénéfices de la buprénorphine

Notre intérêt pour la buprénorphine se trouve dans un ensemble de données et particularités rattachées à cette molécule, qui peuvent faire envisager que la buprénorphine trouve de nouveau une place non marginale dans l'arsenal thérapeutique en soins palliatifs.

#### Avantages établis

- **La forme sublinguale est un réel bénéfice en gériatrie et pour les patients en fin de vie**, car peu d'opioïdes sont présents sous cette forme. Ni la morphine, ni l'oxycodone, ni l'hydromorphone ne sont absorbables par voie transmuqueuse. L'Oramorph® et l'Oxynormoro® peuvent parfois être confondus avec des médicaments à absorption transmuqueuse alors qu'ils sont en fait des variants (buvable ou orodispersible) de la forme orale. La voie sublinguale quant à elle, est une bonne alternative à la voie IV ou SC en cas de

voie orale impossible (troubles de la déglutition, nausées/vomissements et syndrome occlusif, malabsorption digestive). Son usage n'est pas réservé au milieu hospitalier, et peut être mis en place facilement, et rapidement, à domicile et en EHPAD. Sa facilité d'administration la rend manipulable par le patient lui-même et son entourage, en épargnant le coût d'un acte infirmier et d'un matériel de perfusion. Cela permet à la fois une titration à domicile ainsi qu'une adaptation rapide de l'antalgie dans les situations urgentes.

- **Chez les patients dénutris présentant une hypoalbuminémie, le risque de surdosage est limité** avec l'utilisation de buprénorphine, celle-ci se fixant aux globulines et non à l'albumine.

- **La buprénorphine peut aussi être utilisée en cas d'insuffisance rénale**, notamment terminale car ses métabolites sont très faiblement actifs et l'élimination est principalement fécale (70 %). Elle est aussi **utilisable en cas de dialyse** car sa cinétique n'est pas modifiée par celle-ci du fait d'une faible liaison à l'albumine. Le fentanyl et la méthadone sont deux autres alternatives en cas d'insuffisance rénale (cf. chapitre I.2.).

#### Efficacité de la buprénorphine dans la prise en charge de la douleur en soins palliatifs

Notre précédent travail de mémoire a consisté en une revue systématique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la buprénorphine sur la diminution de la douleur, ainsi que sur la diminution de l'hyperalgésie induite par les opioïdes, chez des patients adultes relevant de soins palliatifs. Bien que cette revue présentait des limites, notamment par l'hétérogénéité et la qualité des études incluses, nous avons pu conclure en **l'efficacité analgésique de la buprénorphine, comparable à celle des autres opioïdes de palier 3**. Plusieurs points ont également pu être soulignés :

- La facilité d'administration ainsi que l'effet analgésique puissant de la buprénorphine SL, rapide et prolongé, la rendent intéressante en oncologie, et notamment pour l'antalgie des douleurs osseuses métastatiques, comparée à la morphine IV (35).

- La voie SC est possible et l'utilisation d'une PCA (analgésie contrôlée par le patient) avec un système de pompe peut être intéressante lors de la titration en buprénorphine pour des douleurs cancéreuses sévères.

- D'autres bénéfices associés étaient fréquemment rapportés dans les études, comme une amélioration quantitative et qualitative du sommeil, et une amélioration de la qualité de vie, spécifiquement sur l'activité, la vitalité et la santé mentale (anxiété et dépression).



- Concernant l'effet de la buprénorphine sur l'hyperalgésie induite par les opioïdes, aucune n'étude clinique ne l'a actuellement recherchée ni rapportée. Il est donc impossible aujourd'hui de tirer des conclusions quant à son efficacité clinique dans ce domaine.

- De même, l'efficacité de la buprénorphine dans la douleur neuropathique est démontrée sur des modèles animaux, mais doit encore être vérifiée par des essais cliniques de bonnes qualités chez l'homme.

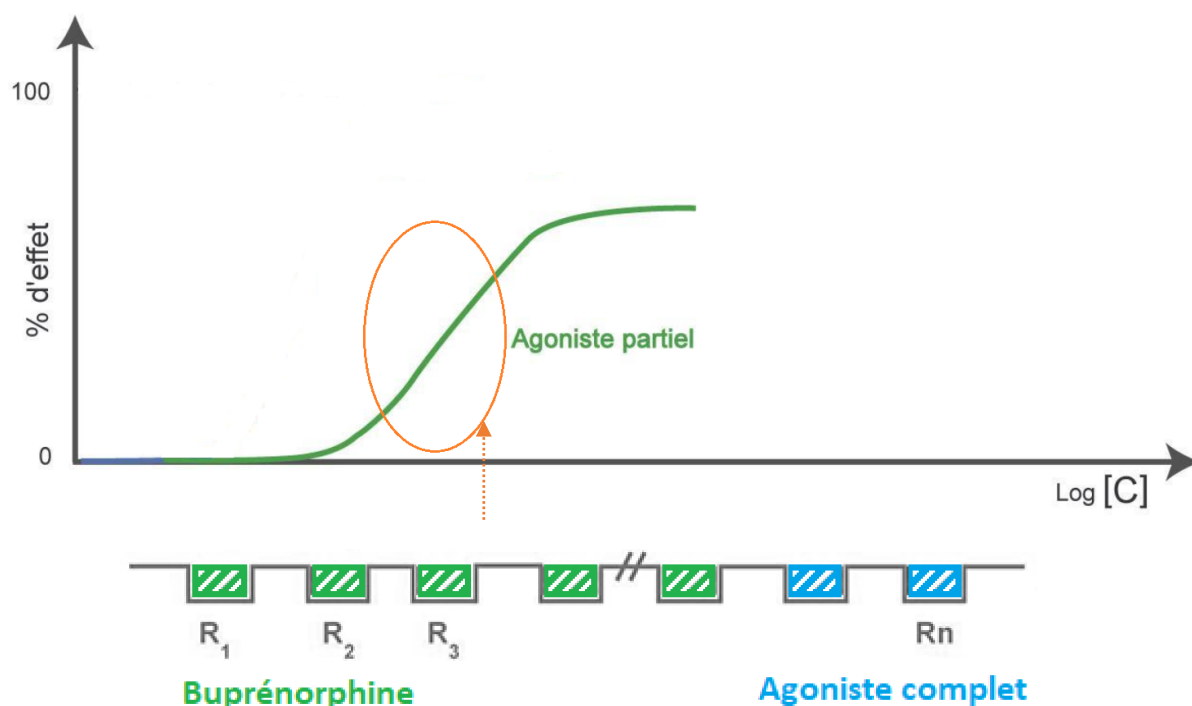
#### Remise en cause des considérations classiques quant aux limites de la buprénorphine :

La prescription de buprénorphine a été largement abandonnée en France au cours des dernières décennies pour le traitement des douleurs chroniques et/ou cancéreuses.

- **La notion d'effet-plafond**, conséquence de sa propriété d'agoniste partiel des récepteurs  $\mu$ , a été une des principales raisons de sa mise à l'écart. Or cet argument semble non prouvé, puisque la littérature scientifique n'a pas encore pu établir le dosage au-delà duquel l'effet analgésique serait plafonné. La dose analgésique maximale utilisée dans les études est de 140 $\mu$ g/h (voie TD), soit 240mg EMO. Des doses de 24 mg de buprénorphine SL (1800 mg EMO) et de 7 mg de buprénorphine IV (environ 1000 mg EMO) ont été utilisées sans atteindre de plafond analgésique. *On peut donc dire qu'aux doses cliniques, la buprénorphine se comporte comme un agoniste  $\mu$  complet, dont la réponse analgésique est proportionnelle à la dose employée (28).*

- Deux autres arguments ont été avancés par ailleurs pour écarter la buprénorphine des molécules jugées comme intéressantes dans le traitement de la douleur (17) : d'une part **l'association avec d'autres opioïdes** était décrite comme illogique du fait de son action agoniste partielle-antagoniste, mais surtout en raison de sa forte affinité pour le MOR. Il était considéré que, même à faible concentration, la buprénorphine saturait rapidement les récepteurs morphiniques et déplaçait donc les autres substances agonistes des récepteurs MOR, entraînant un effet de sevrage. Ce point est également remis en question par les constatations cliniques. En se comportant à dose thérapeutique comme un agoniste complet, la buprénorphine ne sature pas les récepteurs  $\mu$ . Aux doses usuelles de 0,2 à 0,4 mg toutes les 6h, elle occupe une majorité, mais pas la totalité des récepteurs  $\mu$ . Certains récepteurs restent donc libres et disponibles pour interagir avec d'autres agonistes complets de moindre affinité (cf. chapitre I.1.3 et figure 5). Plusieurs essais cliniques associent ainsi la buprénorphine à d'autres opiacés de 2<sup>nd</sup> et 3<sup>ème</sup> paliers pour traiter les accès de douleur, comme nous le verrons par la suite dans notre travail de thèse.

**Figure 5** : illustration de l'occupation des récepteurs lors d'une association de buprénorphine avec un agoniste  $\mu$  complet. Aux doses cliniques (entre 60 mg et jusqu'à plus de 1000 mg d'EMO), la concentration de buprénorphine est proportionnelle à l'effet (zone entourée en orange). Les récepteurs ne sont donc pas saturés par la buprénorphine, et certains récepteurs peuvent se lier à un autre agoniste  $\mu$  complet de moindre affinité.



- D'autre part en cas de dépression respiratoire, **l'antagonisme par la naloxone** semblait difficile à obtenir du fait de la forte affinité de la buprénorphine pour le récepteur  $\mu$ . Cette notion est à relativiser car des études ont maintenant démontré qu'une administration IV continue de naloxone était suffisante pour neutraliser les effets de la buprénorphine en cas de dépression respiratoire (36). Chez le volontaire sain, la dose de naloxone nécessaire est la même que pour les autres opioïdes (2 à 4 mg pour une réversibilité complète), la seule différence réside dans la durée de la perfusion (dissociation du récepteur très lente, 24 à 60 heures). De plus, si la buprénorphine n'a pas d'effet-plafond antalgique cliniquement retrouvé, il semble qu'elle en ait un pour la dépression respiratoire. La nécessité d'un recours à la naloxone serait donc, de fait, moins fréquent qu'avec d'autres opiacés. Nous chercherons à le vérifier au travers de notre étude.

## I.4 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail de thèse est d'évaluer les risques à l'usage de la buprénorphine dans la prise en charge de la douleur chez des patients adultes relevant de soins palliatifs.

Les risques recherchés sont les effets indésirables, le risque de dépendance et les risques d'interaction avec d'autres opioïdes.

## II. METHODES

Notre étude a consisté en une revue systématique de la littérature basée sur les recommandations internationales PRISMA 2009 (*Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-Analysis*) (37).

### II.1 Critères d'inclusion et d'exclusion des articles

Les critères d'inclusion retenus étaient les suivants, établis à l'aide des critères PICOS (Patient, Intervention, Control, Outcome ans Study) :

- Langues : anglais et français.
- Années : pas de limite inférieure, limite supérieure 15/09/2020 (date de notre dernière recherche).
- Population : adultes présentant une douleur modérée à sévère et relevant d'une prise en charge palliative, c'est-à-dire présentant une maladie évolutive grave, mettant en jeu le pronostic vital ou en phase avancée ou terminale.
- Intervention et contrôle : tous travaux cherchant à mettre en évidence les effets secondaires d'un traitement par buprénorphine ou de l'association de la buprénorphine avec un autre antalgique opioïde. Durée minimale de 24h, tout type de dosage et d'administration, avec ou sans comparateur direct.
- Résultat principal : présence d'une évaluation des risques (fréquence des effets secondaires sévères et/ou non sévères, accoutumance, dépendance). Résultats secondaires : sorties d'études, décès, risques d'interaction avec d'autres antalgiques opioïdes.
- Types de document : étude clinique interventionnelle ou observationnelle.

Les critères d'exclusion étaient :

- Traitement par l'association buprénorphine/naloxone, ou par buprénorphine dont l'indication première n'est pas la prise en charge de la douleur.
- Population : population pédiatrique, douleur post-opératoire, ou douleur liée à des pathologies ne mettant pas en jeu le pronostic vital (notamment les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC)).
- Type de document : abstract ou poster de congrès, résumé de conférence, étude en cours, revue de la littérature.

## II.2 Stratégie de recherche

Les bases de données électroniques suivantes ont été interrogées à l'aide d'un accès à distance de la bibliothèque universitaire d'Aix-Marseille : MEDLINE (interface PubMed), LiSSa, Sciencesdirect, et CENTRAL (librairie Cochrane). Nous avons par ailleurs complété l'exploration en consultant la littérature grise, notamment via SUDOC, et les références des documents inclus, de revues systématiques ou d'articles narratifs portant sur le sujet.

L'aide d'une bibliothécaire a été sollicitée pour affiner la méthode de sélection des articles.

Afin de définir l'équation de recherche la plus sensible pour chaque banque de données, les termes suivants ou équivalents MeSH ont été utilisés :

**Buprénorphine / douleur / soins palliatifs/ cancer ;**

**Déclinés en langue anglaise : buprenorphine / pain / palliative care / cancer.**

L'équation de recherche fut adaptée à chaque base de données afin d'être le plus exhaustif possible (tableau 4). Les recherches ont été effectuées jusqu'au 15 septembre 2020.

Tableau 4 : équation de recherche par base de données.

Base de données	Équation de recherche	Précisions
MEDLINE (PubMed)	MeSH terms OU Title/Abstract : <b>Buprenorphine AND Palliative Care</b>	Langue anglaise
SciencesDirect	Title/Abstract/ Keywords : <b>Buprenorphine AND Pain</b> All terms : <b>AND Palliative Care</b>	Langue anglaise
LiSSa	MeSH terms (via le Constructeur de Requêtes Bibliographiques Médicales du site CiSMéF) : <b>Buprénorphine ET Soins palliatifs</b>	Langue française
CENTRAL (bibliothèque Cochrane)	Title/ Abstract/ Keyword : <b>(Pain AND Buprenorphine AND Cancer) or (Buprenorphine AND palliative Care)</b>	Langue anglaise

### II.3 Sélection des articles

La première phase de sélection a été faite par lecture du titre et/ou du résumé puis une deuxième phase de sélection a été faite en lisant l'ensemble des articles sélectionnés. Un deuxième lecteur a participé à ces étapes de sélection, en parallèle et en aveugle, afin de répondre aux critères PRISMA.

Entre chaque phase, les résultats ont été comparés avec le relecteur ; dans le cas de différence (articles inclus par l'un et non par l'autre), nous avons tenté de nous accorder en exposant nos arguments. Les raisons de l'exclusion ont été enregistrées et seront citées au moment de la présentation des résultats.

### II.4 Evaluation des articles

Pour chaque article sélectionné, nous avons procédé à une évaluation de la qualité à l'aide des grilles d'évaluation de la qualité des études revisitées du CHU de Québec-Université Laval (38) mises en annexes. Les deux grilles utilisées, l'une pour les études observationnelles (annexe 1) et l'autre pour les essais randomisés (annexe 2), ont l'avantage d'être très complètes, comportant respectivement jusqu'à 31 et 34 items, et d'être une synthèse de différents outils

reconnus et existants en langue anglaise, notamment la grille CONSORT et la grille STROBE, l'échelle Downs et Black 1998, l'échelle Newcastle-Ottawa et le Cochrane Handbook.

En plus du calcul de *ce score qualité*, chaque étude a été évaluée globalement de manière plus personnelle : une évaluation était jugée comme « satisfaisante » *si elle répondait à plus de 2/3 des critères de qualité ET s'il apparaissait peu probable que les conclusions de l'étude soient affectées par les critères auxquels elle ne répondait pas ou pour lesquels il manquait de l'information.*

## II.5 Extraction et analyse des données

Les articles ainsi sélectionnés ont été lus et analysés afin d'en extraire les données pertinentes, qui seront présentées sous forme de tableau. Les données ont été recueillies à l'aide d'une grille de lecture, regroupant l'ensemble des informations suivantes :

- Titre, auteur(s), année de publication, pays ;
- Schéma d'étude ;
- Population concernée (effectif, pathologie et type de douleur) ;
- Critères d'exclusion ;
- Traitement administré (dosage, voie d'administration) ;
- Présence et caractéristiques du groupe contrôle ;
- Durée de l'intervention ;
- Méthode de suivi et d'évaluation de la tolérance, critères de jugement lorsque ceux-ci sont clairement définis dans l'étude ;
- Principaux résultats sur la tolérance : fréquence des effets secondaires, sévères et/ou non sévères, sorties d'études, décès, modalités de réalisation du switch ou risque d'interaction avec d'autres antalgiques opioïdes.
- Analyse qualité.

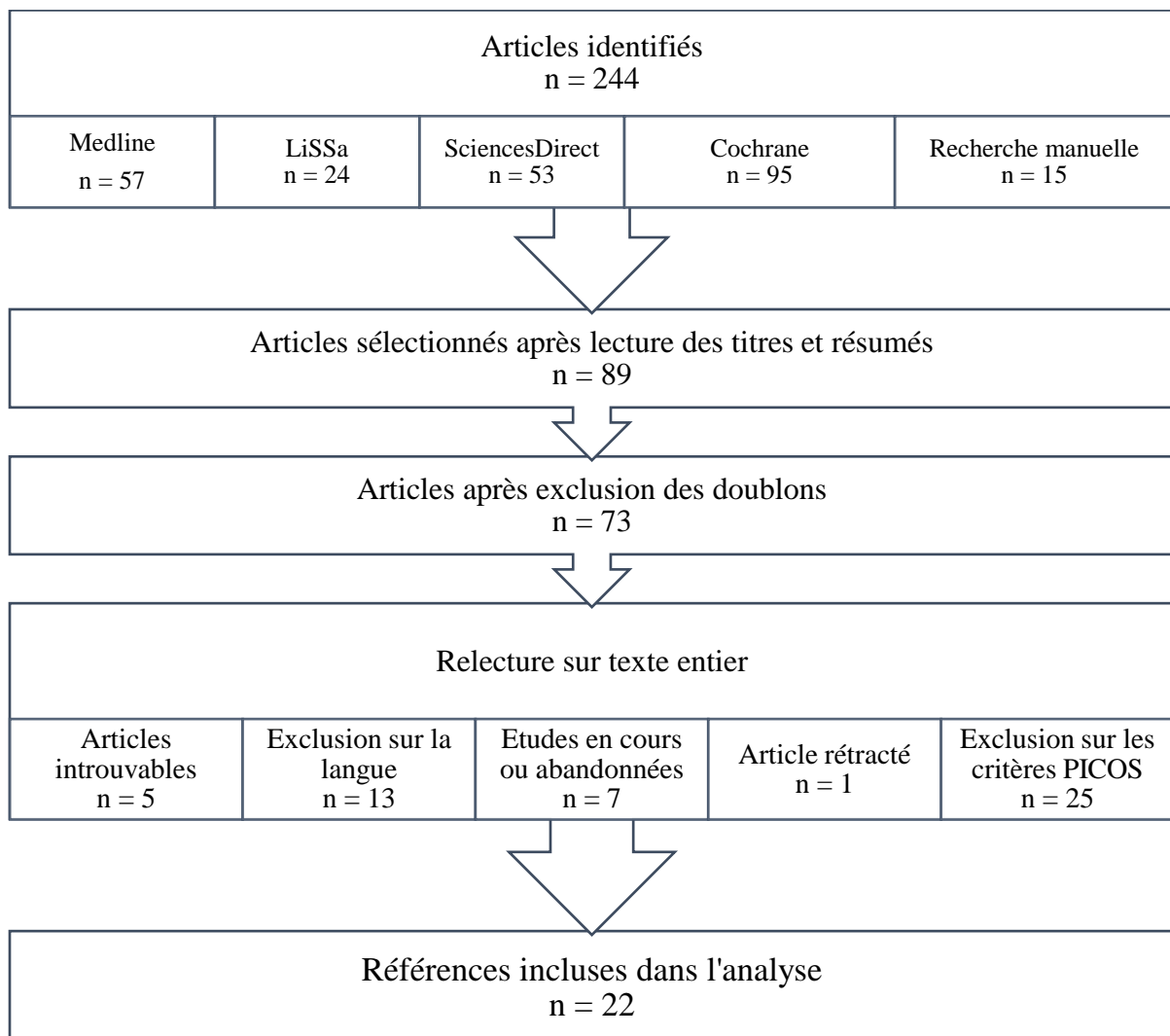
## III. RESULTATS & ANALYSE

### III.1 Sélection des articles

Un total de 244 articles a été obtenu par l'interrogation des banques de données et la sélection manuelle. La lecture des titres et résumés nous a permis d'exclure 155 articles. Après

élimination des doublons, nous avons retenu 73 articles. 51 des articles sélectionnés ont été exclus après lecture intégrale. Parmi ces 51 articles, 25 ne correspondaient pas à nos critères PICOS, 13 étaient rédigés en d'autres langues que le français et l'anglais, 7 études étaient en cours ou abandonnées, 1 article avait été rétracté et 5 articles n'ont pas été retrouvés dans leur intégralité, en général à cause de leur ancienneté (< 1985). Au final, 22 études ont été incluses pour l'analyse des résultats (figure 6).

**Figure 6 :** diagramme de flux de sélection des articles.



### III.2 Articles inclus et principaux résultats

Le tableau 5 résume les principales caractéristiques des articles et les principaux résultats retrouvés. Les références ont été classées par ordre chronologique.

Tableau 5 : caractéristiques et principaux résultats des articles inclus dans la revue.

Titre complet Auteur/ Date/ Pays* schéma d'étude	Caractéristiques de la population	Critères d'exclusion	Intervention et groupe de référence (comparateur)	Suivi et méthodes d'évaluation de la tolérance	Appréciation des risques et effets indésirables (EI)	Évaluation des switchs et associations avec d'autres opioïdes	Analyse qualité
<b>A trial of sublingual buprenorphine in cancer pain.</b> (39) <i>Robbie DS. / 1979/ Royaume-Uni</i>  Étude observationnelle prospective ouverte "avant-après"	141 patients présentant une douleur modérée d'origine cancéreuse.	Consommation d'opioïde avant l'étude.	Buprénorphine SL à la demande, de 0,15 à 0,8 mg/ jour.  <i>Durée de l'intervention : 1 semaine.</i> Puis suivi à long-terme chez les volontaires (en moyenne 12 semaines).	Modalité de suivi NP. Raisons de l'échec du traitement, relevé des EI. Adaptation posologique	Arrêt du traitement durant la 1ère semaine n = 94 (66 %), dont 50 (35,4 %) pour EI. EI initiaux: vertiges 22 %, nausées (13,5 %), vomissement (10 %), somnolence (33 % dont 2 % de très somnolent), étourdissement 2,8 %, flou visuel 1 cas, anorexie 1 cas, sudation 1 cas. EI à long terme : 47 % somnolence (dont 1 cas très somnolent, 13 cas somnolents, et 8 cas peu somnolents), 2 % vertiges, 2 % prurit, rares cas de nausées, anorexie, sècheresse buccale attribuable aux pathologies et traitements associés (chimiothérapies...). Absence de constipation rapportée, ni signes de dépendance/tolérance (augmentation des doses dans le temps). Absence d'EI pour 23/47 patients (49 %).	Aucune association autorisée ni évaluée durant l'étude.	Score 16/31  Evaluation globale : insatisfaisante.
<b>Continuous subcutaneous infusion of buprenorphine for cancer pain control.</b> (40) <i>Noda J, Umeda S, Arai T, Harima A, Mori K. / 1989/ Japon</i>  Essai contrôlé randomisé à simple aveugle	30 patients présentant une douleur d'origine cancéreuse.	Consommation d'opioïde durant la semaine précédant l'étude.	Mesure de l'effet placebo à J1 par injection SC d'une solution de NaCl 0,9 % pendant 6h. Puis buprénorphine SC en continu à 8 µg/kg/j (groupe A) ; vs buprénorphine SC 4 µg/kg/j (groupe B) ou buprénorphine SC 4 µg/kg/j précédée d'un bolus IM de 0,004 µg (groupe C).  <i>durée de l'intervention : 48h</i>	Suivi en début d'étude (à T0) puis à 15, 30 et 45min (groupe C uniquement), T1h, 2, 4, 6, 12, 18, 24, 36 et 48h. Mesures du FC, TA, FR et rapport des effets indésirables (prurit, nausées, vertiges etc.).	Absence d'évolution significative de la TA, pouls et FR dans le groupe A. EI : plus important dans le groupe A vs groupe B. 20 % de nausées (vs 0 %), 30 % de vertiges (vs 0 %), 10 % cas de somnolence (vs 20 %). 1 cas de vomissement, de prurit et d'hallucinations rapportés dans le groupe A. 1 patient (10 %) présentant une fatigue générale dans le groupe C. Aucune complication respiratoire ou vasculaire dans aucun des groupes.	Aucune association autorisée ni évaluée durant l'étude.	Score 21/33  Evaluation globale : insatisfaisante.
<b>A clinical study on the use of codeine, oxycodone, dextropropoxyphene, buprenorphine, and pentazocine in cancer pain.</b> (41) <i>De Conno F, Ripamonti C, Sbanotto A, Barletta L, Zecca E, Martini C, et al. / 1991/ Italie</i>  Étude comparative prospective non randomisée	944 adultes présentant une douleur d'origine cancéreuse non contrôlée par les antalgiques de palier 1.	NP	5 groupes traités selon l'un des schémas suivants, administré 3 x/ jour, associé à 325 mg de paracétamol : buprénorphine SL 0,2mg/ pentazocine 50 mg/ dextropropoxyphène 90 mg/ oxycodone 5 mg/ codéine 60 mg.  <i>Durée de l'intervention : 4 semaines.</i>	Suivi quotidien + hebdomadaire : rapport des EI et échec du traitement + capacité à poursuivre le traitement jusqu'à 90 jours (14 semaines).	Abandon du traitement après 4 semaines : 76 %, dont environ 25 % pour inefficacité ou EI (différence NS). EI fréquents (25 à 35 %) : sécheresse buccale, somnolence, sudation et constipation. EI entre 10 et 15 % : prurit, myoclonies, nausées, vertiges, agitation. 8,8 % de vomissements. Différence NS de la fréquence des EI (sauf de la sudation) avec les autres drogues, à l'exception de la pentazocine.	Aucune association autorisée ni évaluée durant l'étude.	Score 17/33  Evaluation globale : insatisfaisante.

\* Le pays renvoie à celui de la population cible dans le cas des études, à celui de l'auteur sinon.

Abréviations : atcd: antécédent; BFI : Bowel Function Index ; BTD : buprénorphine transdermique ; BSL : buprénorphine sublingual ; CI : contre-indication ; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events ; EI : effet indésirable ; ESAS : Edmonton Symptom Assessment System; ECOG : Eastern Cancer Oncology Group ; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; EN : échelle numérique ; EVA : échelle visuelle analogique ; EVS : échelle verbale simple ; FTD : fentanyl transdermique ; FTM : fentanyl transmuqueux ; HTIC : hypertension intracrânienne ; IMAO : inhibiteur de monoamine oxydase ; NP : non précisé ; NS : non significatif ; TC : traumatisme crânien.



<p><b>Efficacité et tolérance du tramadol dans les douleurs néoplasiques.</b> (42) A.V. Bono, S. Cuffari /1997/ Italie</p> <p>Essai comparatif contrôlé croisé avec séquences randomisées</p>	<p>60 patients adultes présentant un cancer en stade avancé et des douleurs ne répondant pas ou plus aux AINS.</p>	<p>Intolérance connue aux molécules de l'étude, pathologie chronique associée, insuffisance hépatique, rénale ou respiratoire sévère, femmes enceintes ou allaitantes.</p>	<p>1ère molécule : buprénorphine SL 0,2mg, 3 fois /jour (et jusqu'à 0,4mg x3/jour pour 2 patients). 2ème molécule : 100mg de tramadol PO, 3 fois / jour (+ 1 dose supplémentaire si besoin).</p> <p><i>Durée de l'intervention</i> : 15 jours (2 traitements pris chacun pendant 1 semaine, avec fenêtre thérapeutique de 24 heures entre les deux).</p>	<p>Relevé des EI, durée, intensité, lien avec les traitements en cours. Mesures en début et fin de chaque période de traitement : FC, TA, FR + suivi biologique. Évaluation globale finale de l'investigateur et du patient sur une EVA 0 = efficacité/tolérance nulles, 10 = efficacité/tolérance maximales.</p>	<p>Abandons n = 30, dont 20 pour EI (2 sous tramadol et 19 sous buprénorphine), EI : 56,7 % (vs 15 % avec le tramadol, p&lt;0,001), dont somnolence 16,9 % (vs 6 %), nausées 9,6% et vomissements 7,2 % (vs 1,2 %), vertiges 7,2%, constipation 4,8 % (vs 2,4 %), cas unique : hallucination, sécheresse buccale, sudation, hoquet, irritabilité. Aucune modification significative des paramètres de suivi clinique ou biologique. Évaluation globale finale : efficacité sur une EVA 81,4 ± 2,4 pour le tramadol contre 69,3 ± 3,8 pour la BSL (p &lt; 0,05).</p>	<p>Aucune association autorisée ni évaluée durant l'étude.</p>	<p>Score 22/33</p> <p>Evaluation globale : insatisfaisante. Méthodologie (dont suivi des patients) inadaptée, influençant probablement les conclusions de l'auteur.</p>
<p><b>Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.</b> (43) Sittl R, Griessinger N, Likar R./ 2003/ Europe</p> <p>Essai multicentrique contrôlé randomisé, en double aveugle</p>	<p>157 patients adultes présentant une douleur intense et chronique d'origine cancéreuse (77%) ou non cancéreuse.</p>	<p>Abus médicamenteux, intolérance aux opioïdes, HTIC, convulsions, insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique, troubles de la conscience. Traitement par IMAO. Femmes enceintes et allaitantes.</p>	<p>3 groupes traités par BTM 35, 52.5, ou 70 µg/h tous les 3 jours vs placebo + pour les 2 groupes : BSL 0,2 mg en cas d'accès douloureux.</p> <p><i>Durée de l'intervention</i> : 15 jours.</p>	<p>Suivi à J2, J3 puis tous les 3 jours : relevé des EI, durée et intensité. Mesures des paramètres vitaux (FC, TA, FR) et biologiques en début et fin d'étude.</p>	<p>Abandons n = 44 (23% dans les groupes TD vs 42% groupe placebo) dont 12 pour EI systémiques et 5 pour EI dermatologiques (au total 9,2 % dans les groupes TD vs 15,8 %). EI : 78,8 % des patients ont présenté au moins 1 EI (NS). 69,3% d'EI systémiques (nausées, vertiges, fatigue, vomissement, constipation, le plus souvent modérés. Différence NS). 28,9 % d'EI locaux (dermatologiques).</p>	<p>Switch par BTM en début d'étude : patch posé à J1 avec interdose de BSL ou de l'antalgique précédent durant 24h (tramadol, morphine, codéine, buprénorphine, tilidine, piritramide). Association de BTM avec BSL, en moyenne 0,3mg/jour de BSL pour des pics douloureux.</p>	<p>Score 27/34</p> <p>Evaluation globale : satisfaisante.</p>
<p><b>Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study.</b> (44) Böhme K, Likar R./ 2003/ Allemagne</p> <p>Essai multicentrique randomisé contrôlé, en double aveugle</p>	<p>151 adultes présentant une douleur chronique sévère d'origine cancéreuse (55%) ou non cancéreuse.</p>	<p>Addiction à l'alcool ou autres drogues, intolérance aux opioïdes, insuffisance respiratoire, convulsions, HTIC. Radiothérapie locale, traitement par autres opioïdes ou IMAO.</p>	<p>Phase de sélection préalable : BSL 0,8 à 1,2mg/j. Inclusion dans la 2ème phase des patients pour qui l'effet antalgique était au moins "satisfaisant". Randomisation et traitement par BTM 35, 52,5 ou 70µg/h toutes les 72h ; vs placebo ± BSL 0,2mg si besoin.</p> <p><i>Durée d'intervention</i> : phase préalable : 6 jours, phase 2 : 9 jours.</p>	<p>Suivi par agenda de patient + visite à J1, 6, 9, 12 et 15 : suivi clinico-biologique, relevé des EI, raisons de sortie de l'étude.</p>	<p>Abandons n=13 (9%) dont 7 pour EI. EI : 23% (différence NS entre les groupes) dont 3 cas sévères (allergie, prurit, nausées vomissement et RAU). EI systémiques : principalement nausées, vomissements, constipation. EI locaux 10 à 20 % : érythème et prurit, intensité légère à modérée (NS). Pas d'évolution significative des paramètres vitaux et biologiques.</p>	<p>Switch initial par BSL durant la phase de sélection, puis par BTM. Interdoses systématiques de BSL durant les 24 premières heures de BTM. Association de BTM avec BSL, en moyenne 0,3 à 0,4 mg/jour de BSL pour des pics douloureux. Aucune association avec un autre opioïde autorisée.</p>	<p>Score 25/34</p> <p>Evaluation globale : satisfaisante.</p>

<p><b>Transdermal Buprenorphine in the Treatment of Chronic Pain : Results of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.</b> (45) <i>Sorge J, Sittl R. / 2004/ Allemagne</i></p> <p>Essai multicentrique, contrôlé randomisé, à groupes parallèles, à double aveugle</p>	<p>137 adultes présentant une douleur chronique sévère d'origine cancéreuse (32,8%) ou non cancéreuse (67,2%).</p>	<p>Addiction à l'alcool, aux hypnotiques, ou autres substances d'action centrale, traitement par autres opioïdes ou IMAO, intolérance aux opioïdes, insuffisance respiratoire, convulsions, HTIC. Radiothérapie locale. Femmes enceintes ou allaitantes.</p>	<p>Phase préalable : BSL 0.2 mg à la demande (variant de 0.8 à 1.6 mg/j) ; puis randomisation (2:1) BTD 35 µg/h + BSL 0,2 mg si besoin ; vs placebo.</p> <p><i>Durée de l'intervention : 3 semaines (phase préalable : 6 jours, phase 2 : 15 jours).</i></p>	<p>Évaluation à J1, J6, J9 et J15. Suivi biologique à J1 et J16 ; nature et intensité des EI.</p>	<p>Abandons n = 8 (5,8 %) dont 4 pour EI dans le groupe BTD (nausée, œdème, céphalées et trouble de la concentration, palpitation). EI : 54,4 % (vs 42,6 % groupe placebo, NS) ; EI systémiques : 28,9 % (vs 27,6 %, NS) ; dont 8,9 % nausées, 1,1 % somnolence, 1,1 % vertiges, 1,1 % fatigue, 4,4 % vomissement et 2,2 % constipation. EI locaux (érythème, prurit) : 35,6% (vs 25,5 %).</p>	<p>Switch initial par BSL durant la phase de sélection (traitement précédent par tramadol, codéine, morphine, tilidine), puis par BTD. Interdoses systématiques de BSL durant les 24h. Association de BTD avec BSL (en moyenne 0,5 mg/j) lors des pics douloureux. Aucune autre association d'opioïde autorisée.</p>	<p>Score 30/34</p> <p>Evaluation globale : satisfaisante.</p>
<p><b>Effectiveness and tolerability of the buprenorphintransdermal system in patients with moderate to severe chronic pain : A multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study.</b> (46) <i>Muriel C, Failde I, Mico J, Neira M, Sanchezmagro I./ 2005/ Espagne</i></p> <p>Étude multicentrique "avant-après", observationnelle, prospective ouverte</p>	<p>1223 adultes présentant une douleur modérée à sévère d'origine cancéreuse (17,6 %) et non cancéreuse (82,4 %), ne répondant pas aux traitements non opioïdes.</p>	<p>Addiction à l'alcool, aux hypnotiques, ou autres substances d'action centrale, traitement par autres opioïdes ou IMAO, intolérance aux opioïdes, insuffisance respiratoire sévère, convulsions, delirium tremens ou myasthénie, HTIC. Femmes enceintes ou allaitantes.</p>	<p>Buprénorphine TD toutes les 72h, à la dose minimale efficace. comparaison pré et post-intervention.</p> <p><i>Durée de l'observation : 3 mois.</i></p>	<p>Suivi à 1 et 3 mois : suivi clinique (FR, FC, TA), évaluation de l'utilisation d'autres antalgiques, des EI rapportés (intensité, durée...). Critère de jugement principal : patient présentant ≥ 1 EI lié au traitement.</p>	<p>Abandons n = 535 (44 %) dont 170 (13,9 %) pour EI potentiellement en lien avec le traitement par BTD. EI: n = 517 (42,3 %) ayant au moins 1 EI, dont 397 (32,5 %) potentiellement en lien avec la BTD, et 2 cas sérieux(0,2 %) : inconfort général et incapacité à poursuivre les activités quotidiennes. fréquence des EI significativement plus important chez les patients non cancéreux ( x2). 11 % nausées, vomissement 9,2 %, constipation 7,8 %, vertiges 7,5 %, somnolence 4 %, prurit 2%, céphalées1,6%. EI locaux 6,2 % (prurit, érythème). Autres (&lt; 1%). Pas de modification significative de la FC et TA.</p>	<p>Coantalgiques utilisés : tramadol PO (19,7 %), BSL. Sans EI spécifique associé ni perte d'efficacité.</p>	<p>Score 23/30</p> <p>Evaluation globale : satisfaisante.</p>
<p><b>Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine : A multicenter, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials.</b> (47) <i>Likar R, Kayser H, Sittl R./ 2006/ Europe</i></p> <p>Étude multicentrique, prospective observationnelle, ouverte</p>	<p>239 adultes présentant une douleur chronique modérée à sévère, d'origine cancéreuse (56%) ou non cancéreuse.</p>	<p>NP</p>	<p>Suivi à long-terme de patients sous BTD 1 ou 2 patchs à 35 µg/h toutes les 72h ± interdose de BSL 0.2 mg en cas d'accès douloureux. Absence de groupe contrôle.</p> <p><i>Durée de l'observation : jusqu'à &gt;5 ans, durée moyenne 225 jours.</i></p>	<p>Suivi initial toutes les 2 semaines puis 1 x/mois : relevé des EI et EI sévères, intensité durée, lien avec le traitement étudié.</p>	<p>Sorties d'étude : n = 48 pour EI (20%) incluant des réactions locales sévères, nausées/vomissements, anxiété/dépression ou vertiges. Décès n = 32 (13%, dont 29 patients cancéreux) sans lien avec le traitement. EI : n = 162 (67,8 %) dont 97 (40%) en rapport avec le traitement. Chez les patients cancéreux : EI 23,1%. Nausées 9 %, vertiges 3,7 %, fatigue 2,2 %, vomissement 4,5 % et constipation 0,7 %, prurit 0,7%. EI locaux 8,9 %. Autres effets &lt; 1 % (somnolence, céphalées, perte d'appétit, troubles visuels...).</p>	<p>Association de BTD avec BSL, 24,6% à 0,2 mg/j, 23,2 % entre 0,2 et 0,6 mg/j et 10% à une dose &gt; 0,6mg/j. 41 % des patients ne prenaient aucune interdose.</p>	<p>Score 26/30</p> <p>Evaluation globale : satisfaisante. Risque de conflit d'intérêt.</p>

<p><b>Safety and Effectiveness of Intravenous Morphine for Episodic Breakthrough Pain in Patients Receiving Transdermal Buprenorphine.</b> (48)  <i>Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Porzio G, Aielli F, Verna L, et al. / 2006/ Italie</i></p> <p>Etude observationnelle "avant-après"</p>	<p>29 patients présentant des douleurs d'origine cancéreuse, traitées par BTD, ainsi que des accès douloureux dont l'EVA est &gt; 7/10.</p>	<p>Patients présentant plus de 4 épisodes d'accès douloureux par jour.</p>	<p>Administration d'un bolus de morphine IV en cas d'accès douloureux. Dose du bolus calculée comme 1/5ème de l'EMO/j, avec un rapport de conversion buprénorphine/morphine = 1:75, et un rapport IV/PO = 1:3 ;  soit pour un patch de 35 µg/h: bolus de morphine IV 4 mg.</p> <p><i>Durée de l'intervention:</i> au minimum 1 bolus durant une hospitalisation.</p>	<p>Suivi avant et après intervention. Occurrence des EI et sévérité sur une échelle de 0 (absent) à 3 (sévère).</p>		<p>Dose moyenne de morphine IV utilisée en cas d'accès douloureux : 6.1 mg (95% CI 3.1-7.5). 18 % d'EI.  Type d'EI retrouvés : habituels des traitements opioïdes, en fréquence comme en intensité (léger dans la plupart des cas) (nausées, somnolence).</p>	<p>Score 22/31</p> <p>Evaluation globale : insatisfaisante. Résultats peu précis.</p>
<p><b>Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients.</b> (49)  <i>Pace MC, Passavanti MB, Grella E, Mazzariello L, Maisto M, Barbarisi M, et al. / 2007 / Italie</i></p> <p>Étude contrôlée randomisée, ouverte</p>	<p>52 patients présentant une douleur chronique (&gt; 1 an) d'origine cancéreuse (cancer digestif), et ayant une douleur modérée à sévère (EVA &gt; 4/10) durant la phase de sélection.</p>	<p>Douleur aiguë pouvant interférer avec les douleurs cancéreuses, traitement par antidépresseur tricyclique, antiépileptique, AINS, myorelaxant, autres opioïdes, substance d'action centrale.  Insuffisance rénale (clairance &lt; 60 ml/min).</p>	<p>BTD 35µg/h toutes les 72h (augmentée à 52,5 si besoin), vs morphine 60mg LP (augmentée à 90mg si besoin), associée au tramadol PO si besoin (max 200mg/j) dans les 2 groupes.</p> <p><i>Durée de l'intervention :</i> 1 semaine de sélection puis 8 semaines de suivi après randomisation.</p>	<p>Suivi hebdomadaire puis final : relevé des EI (durée, intensité, lien avec le traitement en cours), paramètres cliniques (FR, FC et TA).</p>	<p>Absence de sortie d'études rapportés.  EI : 42 % (vs 62 % dans le groupe morphine, p &lt; 0,05), majoritairement légers à modérés.  Vertiges 11% (vs 42 % dans le groupe morphine, p = 0,027), somnolence 11 % (vs 7,7 %, NS), constipation 7,7 % (vs 38 %, p = 0,019), nausées 11 % (vs 33 %, p = 0,042).  Céphalées et confusion &lt; 1 % (NS).  Absence d'évolution significative des paramètres cliniques (FR, FC et TA).</p>	<p>Association de BTB avec tramadol dans 46 % des cas (11/26 patients, dont 7 à la dose de 100 mg/j et 4 à 200 mg/j).  Absence d'EI rapporté relatif à cette association.</p>	<p>Score 23/33</p> <p>Evaluation globale : satisfaisante.</p>
<p><b>Opioid Rotation from High-Dose Morphine to Transdermal Buprenorphine (Transtec®) in Chronic Pain Patients.</b> (50)  <i>Freye E, Anderson-Hillemacher A, Ritzdorf I, Levy JV. / 2007/ Allemagne</i></p> <p>Étude observationnelle prospective ouverte "avant-après"</p>	<p>42 adultes présentant une douleur chronique (musculo-squelettique 64%, neuropathique 19% et 21% d'origine cancéreuse) traitée par morphine orale &gt;120 mg/j avec soit EI sévères, soit inefficacité (= EVA&gt;5 (88%)).</p>	<p>NP</p>	<p>Switch par BTB dont la titration est laissée libre selon la pratique individuelle de chaque médecin.  Comparaison pré et post-intervention.</p> <p><i>Durée d'observation :</i> 10 semaines (et parfois jusqu'à 1 an).</p>	<p>Modalités de suivi NP. Évaluation des EI (intensité, durée), des raisons de l'échec du traitement. Adaptation posologique et traitements adjuvants nécessaires.</p>	<p>Absence de sortie d'étude pour EI.  Absence d'EI systémique supplémentaire rapporté après le switch.  EI locaux 11,9 %, hypersudation 2,4 %.  Absence d'escalade posologique notable (stabilité des doses requises).</p>	<p>7 patients ont nécessité l'association avec un autre opioïde pour le traitement d'accès douloureux : 1 oxycodone, 1 BSL, 5 morphine PO.</p>	<p>Score 24/30</p> <p>Evaluation globale : satisfaisante.</p>

<p><b>Efficacy and Safety of Transdermal Buprenorphine : A Randomized, Placebo-Controlled Trial in 289 Patients with Severe Cancer Pain.</b> (51) <i>Poulain P, Denier W, Douma J, Hoerauf K, Šamija M, Sopata M, et al. / 2008/ Europe</i></p> <p>Essai multicentrique, randomisé et contrôlé en double aveugle</p>	<p>289 adultes présentant une douleur d'origine cancéreuse, non soulagée par un opioïde à 90-150mg/j EMO.</p>	<p>Traitement coantalgique non équilibré (dont benzodiazépine, tricyclique, antiépileptique).</p>	<p>Phase préalable de traitement par BTD 70µg/h toutes les 72h, puis randomisation dans la 2ème phase des patients stabilisés ; vs patch de placebo (1:1) ± interdoses en cas d'accès douloureux durant les 2 phases de l'étude : BSL 0.2 mg.</p> <p><i>Durée de la phase de sélection préalable : 14 jours.</i> <i>Durée de l'essai : 14 jours.</i></p>	<p>Évaluation biquotidienne. Évaluation des EI rapportés par le patient (durée, intensité), raisons des échecs de traitement. Consommation du nombre de BSL.</p>	<p>Phase de sélection : abandons n = 92/289 (32 %). EI : majoritairement léger à modérés. Nausées 12,5 %, vomissements 9,3 %, constipation 8,7 %, vertiges 4,8 %, asthénie/AEG 3,9 %. Phase 2 : abandons n = 31/189 dont 7 (7,4 %) dans le groupe BTD vs 24 (25,5 %) groupe placebo. EI : nausées 3,2 % (vs 7,4), vomissements 5,3 % (vs 6,3), constipation 9,6 % (vs 2,1), vertiges 0 % (vs 0), asthénie/AEG 4,3 % (vs 1,1). Au total : 44 EI graves dont 1 seul attribuable au traitement (nausées/vomissements) ; décès : n = 8 durant la phase 1 (3 %) et n = 3 (dont 1 dans le groupe BTD) durant la phase 2, non attribuables au traitement étudié.</p>	<p>Switch vers BTD après morphine PO (n = 105), FTD (n = 170), tramadol PO (n = 75), hydromorphone ou oxycodone. Association de BTD avec BSL, en moyenne 0,2 mg/jour de BSL pour des pics douloureux.</p>	<p>Score 27/34</p> <p>Evaluation globale : satisfaisante.</p>
<p><b>Gastrointestinal symptoms under opioid therapy : A prospective comparison of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine.</b> (52) <i>Wirz S, Wittmann M, Schenk M, Schroeck A, Schaefer N, Mueller M, et al. / 2009/ Allemagne</i></p> <p>Etude observationnelle prospective randomisée et contrôlée</p>	<p>174 patients présentant une douleur nociceptive d'origine cancéreuse, traités par un des antalgiques étudiés &gt; 28 jours, à des posologies stables.</p>	<p>Troubles cognitifs ; insuffisance rénale ou hépatique ; diarrhées ou pathologies générant des diarrhées ; présence d'accès douloureux paroxystiques ; radio ou chimiothérapie en cours ; atcd d'addiction.</p>	<p>BTB ; vs FTD ou Hydromorphone LP PO durant 28 jours puis inclusion/randomisation ; interdose autorisée du même opioïde en cas d'accès douloureux (BSL, hydromorphone LI ou FTM)</p> <p><i>Durée de l'observation : 5 jours.</i></p>	<p>Items choisis de l'ECOG et de l'EORTC, évaluation de la présence de nausées, vomissement et constipation. Evaluation de la constipation sur une EVS (0 = absence de symptôme, 10 = pires symptômes imaginables) ; constipation = absence de selles depuis 72h + EVS &gt; 4. Consommation d'antiémétiques, laxatifs.</p>	<p>Constipation : n = 13 (hydromorphone n = 1 ; p = 0,003) ; EVS = 2.2 ± 2.7 (p = 0,935). Consommation de laxatifs : n = 39 (p = 0,217) nausées : EVS = 1.2 ± 1.7 (p = 0,632). Vomissements : n = 8 (hydromorphone n = 19 ; p = 0,019) ? moyenne /j = 0.1 ± 0.3 (p = 0,553). Consommation d'antiémétiques n = 19 (p = 0,601).</p>	<p>Aucune association autorisée ni évaluée durant l'étude. Formulation immédiate (BSL, FTM ou hydromorphone LI) utilisée chez 18 patients (10 %).</p>	<p>Score 28/31</p> <p>Evaluation globale : satisfaisante.</p>
<p><b>Transdermal buprenorphine for the treatment of cancer pain : results from a multicenter, observational, post-marketing study in Spain (RELIEF study).</b> (53) <i>Camps C, Casinello J, Virizuela JA, Escobar Y, Sanchez-Magro I, Stern A /2011/ Espagne</i></p> <p>Étude multicentrique observationnelle prospective "avant-après"</p>	<p>116 adultes présentant une douleur modérée à sévère d'origine cancéreuse.</p>	<p>CI à la buprénorphine, espérance de vie &lt; 3 mois.</p>	<p>BTB à 35, 52.5 ou 70 µg/h, toutes les 72h à 96h. comparaison pré et post-intervention.</p> <p><i>Durée d'observation : 3 mois.</i></p>	<p>Évaluation 1x/mois : évaluation des effets indésirables (modalités NP).</p>	<p>Abandons n = 48 (41,4 %) dont 5 (10 %) pour EI (nausées, vomissements, prurit et érythème) et 13 (27 %) décès non attribuables au traitement étudié ; EI : n = 10 patients (8,6 %). Intensité des EI : légers à modérés pour la plupart. Vomissements n = 5 (4,6 %), nausées n = 3 (2,6 %), constipation n = 1 (0,9 %). Autres (1 cas chacun soit 0,9 %) : anémie, vertiges, asthénie, érythème, prurit.</p>	<p>Association concomitante avec d'autres antalgiques opioïdes : morphine (10,7%), oxycodone (1,2 %), tramadol (4,8 %) ; traitements opioïdes des accès douloureux : BSL (6 %), morphine (46 %), oxycodone (4 %).</p>	<p>Score 23/30</p> <p>Evaluation globale : satisfaisante ; risque de conflit d'intérêt.</p>

<p><b>Transdermal buprenorphine in clinical practice : results from a multicenter, noninterventional postmarketing study in Slovenia.</b> (54) <i>Skvarc NK. /2012/ Slovénie</i></p> <p>Étude multicentrique observationnelle prospective "avant-après"</p>	<p>374 adultes présentant une douleur modérée à sévère d'origine cancéreuse (53%) ou DCNC (46%), insuffisamment contrôlée par un traitement non-opioïde.</p>	<p>CI à la buprenorphine (cf. supra).</p>	<p>BTD à 35, 52.5 ou 70 µg/h, toutes les 72h comparaison pré et post-intervention.  <i>Durée d'observation : 3 mois.</i></p>	<p>Évaluation initiale puis suivi 1x/mois : occurrence des EI (sérieux et non sérieux), prises d'antalgiques adjuvants ; raisons des arrêts prématurés.</p>	<p>Abandons pour EI 7 %. EI : n = 100 patients (27 %), EI sérieux : n = 0. Constipation 12,8 %, nausées 12,3 %, vertiges 4,8 %, vomissements 4 %, prurit 1,3 %, somnolence 1,1 %, anorexie 1,1 %. Aucun cas de dépression respiratoire. Décès n = 23 (dont 18 patients cancéreux) non attribuables au traitement étudié.</p>	<p>58 % des patients ont bénéficié de coanalgésiques (type NP).</p>	<p>Score 23/30  Evaluation globale : satisfaisante. risque de conflit d'intérêt.</p>
<p><b>Long-term administration of high doses of transdermal buprenorphine in cancer patients with severe neuropathic pain.</b> (55) <i>Leppert W, Kowalski G. / 2015/ Pologne</i></p> <p>Étude de cas</p>	<p>3 patients adultes présentant une douleur neuropathique sévère (EVA &gt;8) d'origine cancéreuse (ostéosarcome ou métastases osseuses)</p>	<p>NP</p>	<p>BTD (dont au moins 1 mois à la dose de 140µg/h = 3,2mg/j) absence de groupe contrôle.  <i>Durée de l'intervention : 9 mois à 4 ans.</i></p>	<p>Évaluation des EI rapportés par le patient.</p>	<p>Aucun EI sérieux rapporté.</p>	<p>Traitement des pics douloureux : morphine LI jusqu'à 30mg x3/j ou morphine IV continue 100mg/j et/ou FTM 100 à 200 µg 1 à 2 x/jour.</p>	<p>Non évaluable.</p>
<p><b>Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain ? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids.</b> (56) <i>Corli O, Floriani I, Roberto A, Montanari M, Galli F, Greco MT, et al. / 2016/ Italie</i></p> <p>Étude multicentrique comparative randomisée</p>	<p>520 adultes présentant une douleur modérée à sévère d'origine cancéreuse nécessitant un palier 3 de l'OMS.</p>	<p>Insuffisance rénale, tumeur cérébrale, leucémie, radiothérapie ou chimiothérapie de 1ère ligne en cours.</p>	<p>Randomisation en 4 groupes assignés à recevoir morphine LP (M), oxycodone LP (O), FTD (F) ou BTD (B) ; Morphine choisie comme comparateur principal.  <i>Durée de l'intervention : 28 jours.</i></p>	<p>6 visites à J1, 3, 7, 14, 21 et 28 pour relever : effets indésirables (type et intensité), association d'opioïdes, % d'arrêt de traitement.</p>	<p>Abandons pour inefficacité ou intolérance : 20,5 % (B) (vs 27 % (M), p = 0,22). EI modérés à sévères : 60 % vs 58,9 % (M). Principaux EI toute sévérité (et uniquement sévère) : Somnolence 62,3 % (30,8 %), confusion 46,9 % (9,2 %), nausées 45,4 % (13,8 %), vomissement 23,1 % (3,8 %), hallucinations 6,2 % (1,5%) vs 13,2 % (M), myoclonies 18,5 % (0,8 %), gastralgies 16,2 % (0,8 %), dysurie 12,3 % (3,1 %), essoufflement 23,1 % (4,6 %) vs 13,2 % (M). Différence non significative de la fréquence des EI entre les groupes.</p>	<p>Entre 37,8 % des patients sous BTD ont bénéficié d'une association d'opioïdes (en général morphine LI ou IV) (différence NS entre les groupes).</p>	<p>Score 27/34  Evaluation globale : satisfaisante.</p>
<p><b>A comparison of oral controlled-release morphine and oxycodone with transdermal formulations of buprenorphine and fentanyl in the treatment of severe pain in cancer patients.</b> (57) <i>K. Nosek, W. Leppert, H. Nosek, J. Wordliczek, D. Onichimowski /2017/ Pologne</i></p> <p>Essai comparatif randomisé à 4 groupes</p>	<p>53 patients adultes présentant un cancer et une douleur sévère (EN &gt; 6/10) non calmée par les antalgiques de niveaux 1 ou 2.</p>	<p>Insuffisance respiratoire, rénale (cl &lt; 60ml/min) ou hépatique, troubles cognitifs, troubles de la conscience, tumeurs ou métastases cérébrales, espérance de vie &lt; 40 jours, chimiothérapie en cours, atcd de traitement par opioïde fort.</p>	<p>BTD administrée toutes les 60–84 h, aux dosages de 35, 52.5, 70, 105, 140 µg/h ; vs Morphine LP (de 20 à 80 mg) ; ou oxycodone LP (de 10 à 60 mg x2/j) ; ou fentanyl TD (25 à 100µg/h). pour chaque groupe : titration jusqu'à effet antalgique + morphine LI en cas d'accès douloureux.  <i>Durée de l'intervention : 28 jours.</i></p>	<p>Évaluation des EI : ESAS et BFI.</p>	<p>Abandons n = 9 (2 pour EI dont 1 dans le groupe BTD : malaise, nausées, vomissements) ; 5 décès (dont 1 dans le groupe BTD). EI : nausées n = 15 (28 %), constipation n = 45 (85 %), pas de différence significative entre les groupes. ESAS : pas de modification de la constipation, des vomissements et de la dyspnée en fonction du temps. Somnolence et nausées : amélioration à partir de J9 ; BFI : pas de modification de la sévérité de la constipation en fonction du temps ou du type d'opioïde utilisé.</p>	<p>Morphine LI en cas d'accès douloureux (en moyenne 16 mg / jour).</p>	<p>Score 25/34  Evaluation globale : insatisfaisante.  manque de puissance et protocole ouvert.</p>

<p><b>A comparative study of transdermal buprenorphine and oral morphine in the treatment of chronic pain of malignant origin.</b> (58) <i>Choudhury K, Dasgupta P, Paul N, Choudhury KB, Roy B, Maity S./ 2018/ Inde</i></p> <p>Essai contrôlé randomisé, ouvert</p>	<p>63 patients adultes présentant une douleur chronique modérée à sévère (EVA &gt; 4/10) + tumeur solide maligne.</p>	<p>Âge &gt; 70 ans, consommation d'opioïde dans les 3 derniers mois. Espérance de vie &lt; 2 mois, troubles cognitifs, déficit neurologique.</p>	<p>Groupe A : BTD à 20 µg/h tous les 7 jours, adaptation posologique tous les 7 jours. Groupe B : morphine LI 10 mg toutes les 4h, adaptation posologique autorisée tous les 7 jours.</p> <p><i>Durée de l'intervention : 4 semaines.</i></p>	<p>Évaluation hebdomadaire : évaluation des EI à l'aide du CTCAE v4.1.</p>	<p>Abandon : n = 0. EI : nausées et constipation fréquemment rapportées. Nausées/vomissements : 18,8 % (vs 77 % dans le groupe B, différence significative) ; constipation 28,1 % (vs 74,2 %).</p>	<p>Aucune association autorisée ni évaluée durant l'étude.</p>	<p>Score 25/33</p> <p>Evaluation globale : insatisfaisante. protocole ouvert, comparateur par morphine LI (et non LP).</p>
<p><b>Differences between Transdermal Fentanyl and Buprenorphine in the Elderly Hospice Patients.</b> (59) <i>Golčić M, Dobrila-Dintinjana R, Golčić G, Gović-Golčić L./ 2018/ Croatie</i></p> <p>Etude comparative rétrospective</p>	<p>667 patients âgés de plus de 65 ans, dont l'espérance de vie est &lt; 3 mois, et en phase palliative.</p>		<p>BTD (tous les 4 jours) (24,1 %) vs FTD (tous les 3 jours) (75,8 %) ; vs opioïde orale (13,2 %) ; vs aucun opioïde (29,1 %).</p>	<p>Mesure du taux de survie.</p>	<p>Taux de survie : Groupe BTD + opioïde PO : 16.48 ± 19.14 jours (différence NS avec le groupe FTD ni avec le groupe "opioïde oral seul") ; Groupe BTD sans opioïde PO : 10.88 ± 13.07 (différence NS).</p>	<p>Association dans 73 % des cas avec un autre opioïde : morphine, oxycodone, fentanyl, tramadol, et méthadone. Absence de différence de survie entre les groupes.</p>	<p>Score 25/31</p> <p>Evaluation globale : satisfaisante.</p>
<p><b>Comparison of sublingual buprenorphine and intravenous morphine in reducing bone metastases associated pain in cancer patients.</b> (35) <i>Jamalian SM, Sotodeh M, Mohaghegh F. / 2019 / Iran</i></p> <p>Étude randomisée contrôlée, à simple aveugle</p>	<p>40 patients âgés de 15 à 70 ans présentant une douleur liée à des métastases osseuses de cancers de prostate, sein ou poumon.</p>	<p>Addiction aux opioïdes, utilisation concomitante d'antalgiques, d'autres substances agissant sur la sévérité de la douleur.</p>	<p>BSL 125µg, répétée à chaque épisode douloureux ; vs morphine IV 2,5 mg.</p> <p><i>Durée de l'intervention : 3 jours.</i></p>	<p>Évaluation du type de complication.</p>	<p>Abandon : n = 0. EI : somnolence 50 %, nausées 10 %, dyspnée 20 %, hypotension 5 %, constipation 5%, vomissement 0 %, RAU 0 % ; 20 % de RAU et de vomissement dans le groupe morphine (p &lt; 0,001), 10 % de somnolence (p &lt; 0,001).</p>	<p>Aucune association autorisée ni évaluée durant l'étude.</p>	<p>Score 26/33</p> <p>Evaluation globale : satisfaisante.</p>

### III.3 Analyse des résultats

Parmi les 22 articles inclus, nous avons 11 essais contrôlés et randomisés, 1 étude prospective contrôlée non randomisée, 6 études observationnelles avant-après, 1 étude observationnelle prospective contrôlée et randomisée, 1 étude observationnelle prospective non contrôlée, 1 étude observationnelle rétrospective contrôlée et 1 étude de cas. La plus ancienne publication date de 1979, 18 études (80 %) ont été publiées après 2003 et 8 études (36 %) après 2010.

Concernant **l'origine des travaux**, 5 études étaient italiennes (41,42,48,49,56), 4 allemandes (44,45,50,52), 2 polonaises (55,57), 2 espagnoles (46,53), 1 britannique (39), 1 slovène (54), 1 croate (59), 3 études multicentriques impliquaient plusieurs états européens (43,47,51), et les 3 dernières étaient indienne (58), japonaise (40) et iranienne (35).

**L'effectif** des études s'étendait de 3 patients pour l'étude de cas, à 1223 participants. Dans les études observationnelles, les effectifs allaient de 29 à 1223 participants, et pour les essais contrôlés randomisés, de 30 à 520 participants. Au total, l'effectif de notre revue est de 5504 participants. **L'âge** des participants était  $\geq 18$  ans, à l'exception de l'étude iranienne qui incluait les patients dès l'âge de 15 ans (effectif total de 40 patients, dont la moyenne d'âge dans les groupes traités par morphine et buprénorphine était respectivement de  $52,06 \pm 7,95$  et de  $52,68 \pm 8,45$ ). Tous les patients inclus dans les études présentaient une douleur modérée à sévère ou équivalente, c'est-à-dire une douleur qui nécessitait une antalgie par des paliers 2 ou 3 de l'OMS. **L'étiologie** était exclusivement cancéreuse pour 14 études, et mixte (cancéreuse ou non cancéreuse) pour les 8 autres, dont 4 avaient une proportion de patients atteints de cancer supérieure à 50%.

**Les critères d'exclusion** étaient assez hétérogènes. 3 études excluaient les patients ayant eu une consommation d'opioïde antérieure à l'étude. 6 études excluaient les patients ayant un antécédent de dépendance ou d'abus d'opioïde, une addiction à l'alcool ou à d'autres substances addictives (hypnotiques, analgésiques, psychotropes). Les antécédents les plus fréquemment retrouvés comme critères d'exclusion étaient la présence d'une intolérance aux opioïdes (6 études), d'une insuffisance respiratoire (8 études), rénale (6 études) ou hépatique (4 études), la présence de troubles neurologiques (hypertension intracrânienne (4 études), convulsions (4 études), délirium tremens (3 études), troubles de la conscience (2 études), tumeurs ou métastases cérébrales ou déficit neurologique), de troubles cognitifs (3 études), de

myasthénie (3 études), ou la présence de pathologies pouvant générer des diarrhées (1 étude). Certains traitements entraînaient l'exclusion des études ; il pouvait s'agir d'un traitement concomitant par IMAO (6 études), par opioïde (5 études) ou par coantalgique non équilibré (1 étude), par AINS, antidépresseur tricyclique, antiépileptique ou myorelaxant (1 étude), une radio- ou chimiothérapie concomitante (5 études). 3 études ont exclu les patients présentant des accès douloureux paroxystiques ou des douleurs aiguës pouvant interférer avec les douleurs cancéreuses. Les femmes enceintes ou allaitantes étaient exclues dans 6 études. Enfin, 3 études ont exclu les patients en phase terminale, dont l'espérance de vie était inférieure à 40 jours (1 étude), 2 mois (1 étude) voire 3 mois (1 étude).

**La durée** des interventions s'étendait de 2 jours à 8 semaines pour les études interventionnelles, de 1 jour à plus de 5 ans pour les études observationnelles. Différentes **formulations et dosages** de buprénorphine étaient étudiées : la buprénorphine SL à 0,2 mg dans 3 études (39,41,42), la buprénorphine SL à 125 µg (35), l'administration SC continue de buprénorphine à 4 et 8 µg/kg/j (40) et la forme transdermique à différents dosages allant de 20 µg/h à plus de 140 µg/h.

Les 8 études observationnelles comparatives évaluaient les **schémas** suivants :

- Buprénorphine SL, comparaison « avant-après » (39) ;
- Buprénorphine TD, comparaison « avant-après » (46,50,53,54) ;
- Buprénorphine TD vs fentanyl TD vs hydromorphone LP (52) ;
- Buprénorphine TD vs fentanyl TD vs autre opioïde oral vs aucun opioïde (59) ;
- Buprénorphine TD + bolus morphine IV, comparaison « avant-après » (48) ;

Les 12 essais comparatifs évaluaient les **schémas** suivants :

- Buprénorphine SL vs tramadol PO (42) ;
- Buprénorphine SL vs morphine IV (35) ;
- Buprénorphine SL vs pentazocine vs dextropropoxyphène vs oxycodone vs codéine (41) ;
- Buprénorphine SC continue vs placebo (40) ;
- Buprénorphine TD vs placebo (43–45,51) ;
- Buprénorphine TD vs morphine LI (58) ;
- Buprénorphine TD (+ tramadol si besoin) vs morphine LP (+ tramadol) (49) ;
- Buprénorphine TD vs morphine LP vs oxycodone LP vs fentanyl TD (56,57).



Les différents outils de **mesure de la tolérance** comprenaient :

- La fréquence de survenue, la durée et l'intensité des effets indésirables (EI) et leur lien avec le traitement étudié : EVS, ESAS (Edmonton symptom assessment system), BFI (bowel function index), CTCAE (common terminology criteria for adverse events), ECOG (eastern cancer oncology group), EORTC (European organisation for research and treatment of cancer) ;
- La mesure des paramètres vitaux (fréquence cardiaque, pression artérielle, fréquence respiratoire) et des paramètres biologiques (NFS, ionogramme sanguin, fonction rénale et enzymes hépatiques principalement) ;
- Le pourcentage de patients sortis d'étude pour effets secondaires ;
- Le nombre de décès ou le taux de survie ;
- Le suivi de l'adaptation posologique pour la mesure de la dépendance/tolérance ;
- L'évaluation finale globale du patient et de l'investigateur.

Les études rapportaient la présence d'au moins 1 effet indésirable chez 44,5 % de la population en moyenne (minimum 8,6 %, maximum 84 %). Ces EI étaient pour la plupart d'intensité légère à modérée. La proportion de **sorties d'étude** (toutes causes confondues) était en moyenne de 24,8 % (minimum 0 %, maximum 76 %), et la proportion d'abandons pour intolérance était en moyenne de 11 % (minimum 0 %, maximum 35,4 %). Aucun décès en lien avec le traitement étudié n'a été rapporté. L'étude comparative rétrospective de M. Golčić (59) a spécifiquement étudié le taux de survie de patients en fin de vie (dans une clinique de soins palliatifs) selon le traitement antalgique administré. Le groupe traité par la buprénorphine TD associée à un autre opioïde oral (morphine, oxycodone, fentanyl TM, tramadol ou méthadone) avait un taux de survie de  $16,48 \pm 19,14$  jours. Ce taux était non significativement différent dans les groupes traités par fentanyl TD + autre opioïde, ni dans le groupe traité par opioïde oral seul ( $12,86 \pm 15,78$  jours). De même, le taux de survie dans le groupe traité par buprénorphine TD sans association était de  $10,88 \pm 13,07$  jours, et était non significativement différent dans les autres groupes.

Très peu d'**événements indésirables graves** ont été rapportés. La plupart des études ne rapportaient aucun EI sérieux. 5 études ont rapporté des cas d'intolérance sévère, lors d'un traitement par buprénorphine TD : 3 cas sur 151 soit 1,9 % (44), 4 cas sur 137 soit 2,9 % (45), 2 cas sur 1223 soit 0,2 % (46), 1/289 soit 0,3 % (51) et 1/54 soit 1,8 % (57). 1 étude portant sur le suivi à long-terme du traitement par buprénorphine TD menée par R. Likar (47) évoque des

cas de réactions locales sévères sans en préciser la fréquence. Au total, 11 cas d'intolérance sévère ont été rapportés sur l'ensemble des 5504 participants de cette revue, soit 0,2 %. Ces cas étaient liés à un ou plusieurs EI comprenant des réactions allergiques (3 cas), des nausées ou vomissements sévères (4 cas), un prurit ou des réactions locales sévères (dans le cadre d'un traitement par voie transdermique, NP), un malaise (1 cas) ou une altération de l'état général (2 cas), une rétention aiguë d'urine (1 cas), des palpitations (1 cas), et des céphalées associées à des troubles de la concentration (1 cas).

Le **suivi des paramètres vitaux** (FC, FR et TA) et **biologiques** n'a pas montré d'évolution significative au cours du traitement par buprénorphine SL, SC et TD.

Les **effets indésirables** les plus fréquemment rapportés étaient les atteintes du système digestif (nausées, vomissements, constipation) ou les atteintes neuropsychologiques (sommolence, vertiges, asthénie). Nous avons pu constater, à travers notre revue, que la tolérance était globalement la même entre la buprénorphine orale (voie SL), la voie sous-cutanée et la voie transdermique. Cela est conforté lors des études de la buprénorphine TD contrôlées par placebo. En effet, dans ces études, le groupe placebo avait libre recours au traitement par buprénorphine SL, et il était rapporté une même tolérance (différence non significative) entre les groupes traités par buprénorphine et les groupes placebo.

La fréquence des nausées était d'environ 13 %, et comprise entre 2,6 et 45,4 %, celle des vomissements de 7,6 % (entre 0 et 23,1 %), et celle de la constipation d'environ 10 % (entre 0 et 85 %). L'étude de S. Wirz (52) a traité spécifiquement des symptômes gastro-intestinaux sous traitement opioïde. Dans cette étude observationnelle prospective randomisée de bonne qualité, la fréquence et l'intensité des nausées, des vomissements et de la constipation étaient comparées entre la buprénorphine TD, le fentanyl TD et l'hydromorphone LP. Le pourcentage de patients atteints de constipation était de 21,3 % dans le groupe traité par buprénorphine. Ce chiffre est comparable dans le groupe traité par fentanyl mais significativement plus important que dans le groupe traité par hydromorphone ( $p = 0,003$ ). L'intensité de la constipation était cependant non significativement différente dans les 3 groupes (intensité estimée au travers d'une EVS et de la consommation de laxatifs). A contrario, le pourcentage de patients atteints de vomissements était de 13,1 % dans le groupe traité par buprénorphine (comparable dans le groupe traité par fentanyl), et significativement plus faible que dans le groupe traité par hydromorphone ( $p = 0,019$ ). L'intensité des vomissements (estimée au travers de la consommation d'antiémétiques, du nombre de vomissements quotidiens et d'une EVS) était comparable dans les 3 groupes.

La fréquence d'une somnolence variait de 1,1 à 50 %. C'est le seul effet qui est rapporté dans des proportions différentes entre les voies SL et TD (respectivement d'en moyenne 30 % et 16 %). Il a été fait mention de peu de cas de somnolence sévère (l'étude observationnelle de DS. Robbie (39) rapportait une fréquence < 2 % de somnolence sévère en début d'étude, et < 1 % en fin de suivi). Des cas d'agitation et de confusion ont été rapportés dans 4 études : dans l'étude de AV. Bono (42) datant de 1997 et jugée de faible qualité, il était constaté 15 % de cas d'agitation sous buprénorphine SL (différence non significative comparativement à l'oxycodone, la codéine et le dextropropoxyphène). Les études de J. Sorge (45) et MC Pace (49) portant sur la buprénorphine TD rapportaient moins de 1 % de confusion. Dans l'essai randomisé de O. Corli (56) comparant les 4 opioïdes principaux (morphine, oxycodone, fentanyl TD et buprénorphine TD), la fréquence de la confusion était de 46,9 % dont 9,2 % de cas classés « sévères », sans différence significative entre les groupes.

Il a été rapporté jusqu'à 18,8 % (dont 0,8 % d'intensité sévère) de cas de myoclonies dans ce même essai randomisé de O. Corli (56), sans différence significative entre les groupes. Une seule autre étude, portant sur la buprénorphine SL (41) rapportait des cas de myoclonies, entre 10 et 15%, sans différence significative avec les autres antalgiques étudiés (dont la codéine et l'oxycodone).

Aucun cas de dépression respiratoire n'a été rapporté dans les études incluses dans notre revue systématique. 2 études ont relaté entre 20 et 23.1 % de dyspnée. Sur le plan cardiovasculaire, il a été rapporté 1 cas (5 %) d'hypotension artérielle avec la buprénorphine SC dans l'étude de J. Noda (40). Aucun autre événement cardiovasculaire n'a été rapporté dans les études incluses.

Les vertiges étaient rapportés pour moins de 10 % des cas en moyenne (entre 0 et 22 %), de même que les hallucinations (entre 0 et 10%), l'asthénie (entre 0,9 et 4,3 %), le prurit (entre 0,7 et 12,5 %) et la sudation (entre < 1 % et 30 %).

Les autres effets secondaires moins fréquemment rapportés, ou avec une fréquence < 1 % sont : un flou visuel, un étourdissement, une anorexie, une irritabilité, une sécheresse buccale (jusqu'à 1,1 %), un hoquet, des céphalées, des gastralgies, et une dysurie. 1 seul cas de rétention aigüe d'urine a été rapporté dans l'essai de K. Böhme (44) contrôlant la buprénorphine TD contre placebo, ayant entraîné un échec de ce traitement. Au contraire, dans l'essai contrôlé de SM. Jamalian comparant la buprénorphine SL et la morphine IV (35), 4 cas (20 %) de RAU avaient été rapportés, tous dans le groupe morphine ( $p < 0.001$ ).

Deux études observationnelles ont spécifiquement regardé l'évolution de la consommation de buprénorphine SL (39) et TD (50) afin de percevoir l'apparition d'une dépendance ou tolérance pharmacologique. La première étude portait exclusivement sur des patients atteints de cancer, la deuxième étude portait sur des douleurs chroniques d'origine mixte (musculosquelettique dans 64 % des cas, cancéreuse dans 21 % des cas et neuropathique dans 19 % des cas). La durée moyenne de suivi était respectivement de 12 et 10 semaines, et jusqu'à 1 an. Les posologies restant stables dans le temps, il a été conclu en l'absence d'installation d'une dépendance sous buprénorphine.

Au travers des études comparatives, la buprénorphine montre un profil de tolérance globalement similaire aux autres opioïdes faibles et forts, à l'exception du tramadol qui présente un meilleur profil de tolérance (ce dernier résultat est à considérer avec prudence étant donné la faible qualité méthodologique de cette étude). On peut résumer les données du tableau 5 concernant la tolérance, et émettre les conclusions suivantes, d'après la fréquence des effets indésirables et les schémas comparatifs étudiés :

- Buprénorphine SL vs tramadol PO (42) : tolérance inférieure ;
- Buprénorphine SL vs pentazocine vs dextropropoxyphène vs oxycodone vs codéine (41) : tolérance similaire (à l'exception de la pentazocine) ;
- Buprénorphine TD vs fentanyl TD vs hydromorphone LP (52) ; tolérance (gastro-intestinale) similaire ;
- Buprénorphine TD vs fentanyl TD vs autre opioïde oral vs aucun opioïde (59) : taux de survie similaire ;
- Buprénorphine SL vs morphine IV (35) : tolérance supérieure sur le plan digestif, mais tolérance moindre sur la somnolence,  $p < 0,001$  ;
- Buprénorphine TD vs morphine LI (58) : tolérance supérieure ;
- Buprénorphine TD vs morphine LP (49) : tolérance supérieure ;
- Buprénorphine TD vs morphine LP vs oxycodone LP vs fentanyl TD (56,57) : tolérance similaire.

9 études autorisaient ou étudiaient l'**association** de la buprénorphine avec un autre type de traitement opioïde. La morphine IV (48,55,56) ou PO (50,53,55–57,59) était utilisée très fréquemment, comme coantalgique ou en cas d'accès douloureux, à des doses variables. Les posologies n'étaient précisées que dans l'essai randomisé de K. Nosek (57) où elles étaient en moyenne de 16 mg/jour P.O. L'étude observationnelle réalisée en 2006 par S. Mercadante (48)

a spécifiquement établi l'efficacité et la sécurité des bolus de morphine IV chez des patients sous traitement par buprénorphine TD. La dose calculée du bolus de morphine était 1/5<sup>ème</sup> de l'EMO/j de la dose du patch. La dose des bolus IV était de 6,1 mg en moyenne. Il était retrouvé des EI dans 18 % des cas, similaires à ceux retrouvés dans les traitements opioïdes (nausées, somnolence, d'intensité le plus souvent légère).

Le tramadol PO était utilisé comme coantalgique ou en interdose en cas d'accès douloureux dans 4 études (46,49,53,59), à la dose de 100 mg à 200 mg/j. Les autres opioïdes associés à la buprénorphine étaient l'oxycodone, le fentanyl TM et la méthadone. Dans toutes ces études, aucun EI n'a été rapporté ni baisse du taux de survie, ni perte d'efficacité, en lien avec ces associations.

Les modalités du switch d'un précédent opioïde vers la buprénorphine ont été précisées dans 4 études. Les traitements antérieurs étaient le tramadol, la codéine, la morphine, l'oxycodone, le fentanyl TD, l'hydromorphone, la tilidine ou le piritramide (ces deux dernières molécules ne sont pas commercialisées en France). Le switch vers la buprénorphine TD se faisait selon 2 modalités. L'essai randomisé de R. Sittl (43) proposait la pose du patch dès J1 sans intervalle de latence, avec des interdoses de buprénorphine SL ou de l'antalgique précédent dans les premières 24h afin d'assurer une antalgie correcte. Les essais randomisés de K. Böhme (44) et de J. Sorge (45) débutaient par une phase de sélection de patients (6 jours), durant laquelle la buprénorphine était initiée par voie SL en vue de réaliser une titration antalgique rapide. Puis le switch par buprénorphine TD était effectué avec des interdoses systématiques de buprénorphine SL durant les premières 24h, également dans le but d'assurer le maintien de l'antalgie.

Concernant **les évaluations de la qualité** des études par les deux grilles de lecture (observationnelle ou expérimentale), 14 études étaient jugées globalement satisfaisantes, et 7 études étaient jugées insatisfaisantes. 4 de ces études « insatisfaisantes » étaient anciennes ( $\leq$  1997), avec des manquements dans la rédaction du rapport, ce qui ne permettait pas de connaître la qualité de la méthodologie. Sauf lorsque cela est précisé dans notre thèse, la qualité du rapport n'a pas semblé influencer les résultats sur l'évaluation de la tolérance, et la fréquence des EI était similaire et cohérente dans l'ensemble des études incluses. Les études « avant-après » et autres études observationnelles sont moins rigoureuses que des études expérimentales et de fait, sont considérées par la communauté scientifique comme de plus faible niveau de preuve. Cependant, elles rendent compte de la réalité du « terrain », et sont plus facilement réalisables (en raison des considérations éthiques liées aux essais cliniques sur les traitements antalgiques).

L'étude de cas ne peut bénéficier d'une analyse qualité, cependant ce schéma d'étude est par nature classé comme étant de faible niveau de preuve. Il a été retrouvé, lorsqu'il était rapporté, un risque de conflit d'intérêt dans 3 études observationnelles portant sur la buprénorphine transdermique (47,53,54).

## IV. DISCUSSION

### ▪ Principaux résultats de l'étude

Notre revue systématique a inclus 22 études cliniques pour un total de 5504 participants. Elle s'est attachée à évaluer les modalités d'utilisation de la buprénorphine et ses risques dans le cadre des soins palliatifs, comparativement aux autres opioïdes antalgiques.

**Posologies habituelles** : la buprénorphine SL était prescrite en moyenne 3 à 4 fois par jour, soit 0,6-0,8 mg/jour (45-60 mg EMO/j). La détermination de ces posologies semble cependant contestable, car elles ont été relatées par 3 études anciennes (entre 1979 et 1997) et de qualités jugées insuffisantes, qui concernaient des patients présentant des douleurs modérées (EVA < 6/10 en début d'étude). La buprénorphine TD était utilisée à des posologies moyennes plus élevées, à savoir des patchs dosés à 35 µg/h (soit 0,84 mg/j), et jusqu'à 70 µg/h (soit 120 mg EMO). La dose maximale utilisée dans les études était de 140 µg/h soit 240mg EMO.

En termes de **tolérance dans la population âgée ou gériatrique** : les études rapportent une tolérance comparable de la buprénorphine par rapport aux autres opioïdes étudiés, en dehors d'une étude comparative de qualité insuffisante, où le tramadol présentait un profil de tolérance plus avantageux quant à la fréquence des effets indésirables. La fréquence des EI était comparable entre les voies SL et TD, excepté pour la survenue de la somnolence, qui était en moyenne deux fois plus fréquente dans les études évaluant la buprénorphine SL (en moyenne 30 %, contre 16 % par voie TD).

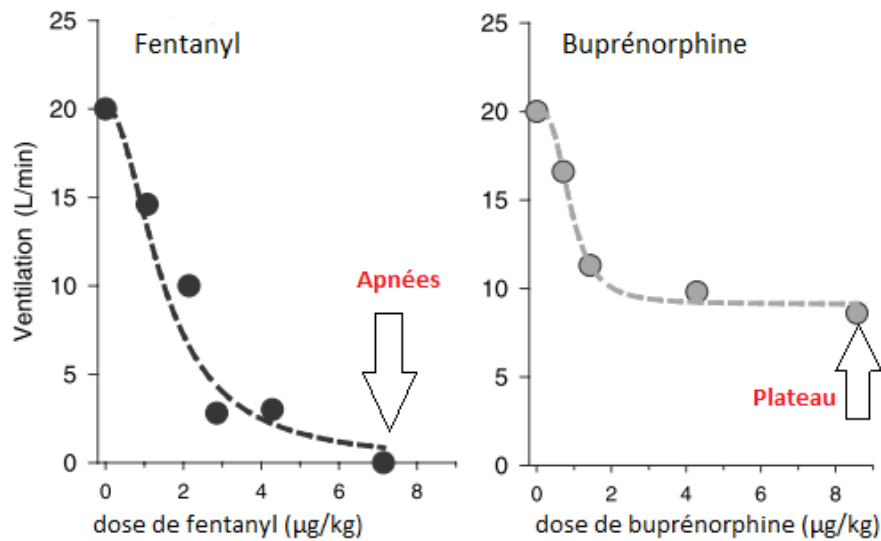
**Les effets indésirables les plus fréquents** sont de nature opioïde. On retrouve classiquement une somnolence de faible intensité, essentiellement lors de la phase de titration du traitement. Les autres EI au niveau du système nerveux central, comme l'agitation, la confusion ou les hallucinations, sont moins fréquemment rapportés. Plus largement dans la littérature scientifique, il a été décrit une moindre survenue d'hallucinations par rapport à la morphine (28,56). Sur le plan digestif, on retrouve des nausées et vomissements, et une constipation. Ces EI digestifs sont moins fréquents que pour la morphine dans 2 études comparatives entre buprénorphine TD et morphine (LP ou LI) (49,58). Pour les auteurs, la faible

fréquence de certains effets indésirables (nausées, vomissements, effets neuropsychologiques) pourrait s'expliquer notamment par la plus grande stabilité de la concentration plasmatique de la buprénorphine administrée par voie TD par rapport à l'administration par voie SL ou orale des autres opioïdes, évitant ainsi des pics plasmatiques plusieurs fois par jour, responsables d'effets secondaires plus importants. Ces différences d'EI entre opioïdes devront être confirmées par d'autres études de bonne qualité.

Dans un essai randomisé comparant buprénorphine SL et morphine IV (35), il a aussi été retrouvé un surrisque de rétention aigüe d'urine dans le groupe traité par morphine. Une autre caractéristique est retrouvée dans certaines études : contrairement à des opiacés comme la morphine ou le fentanyl, qui sont susceptibles d'augmenter la pression intra-biliaire de manière importante (jusqu'à 10 fois supérieure), la buprénorphine n'entraîne aucune contraction des voies biliaires ou du sphincter d'Oddi. Cette qualité est d'autant plus importante chez les patients qui souffrent d'une pancréatite chronique, de pathologies chroniques hépatiques et des voies biliaires, ou de compressions néoplasiques des voies biliaires.

Dans notre revue, **aucun décès ni évènement cardio-vasculaire ou respiratoire** grave n'a été rapporté, et les raisons des échecs de traitements étaient comparables aux autres opioïdes, par leur fréquence comme par leur nature (classiquement nausées et vomissements, somnolence, réaction allergique, prurit, réaction locale en cas de traitement par voie TD). De tous les effets indésirables des opioïdes, la dépression respiratoire est le plus grave, avec un risque direct sur la mortalité. Il existe une relation dose-dépendante entre la substance opioïde utilisée et l'apparition d'effets sur la respiration. Comme nous l'avons vu dans le chapitre I.3.4, la notion de « **posologie plafond** » ne semble pas exister pour l'effet analgésique. En revanche, la buprénorphine a montré un « **effet plafond** » **sur la dépression respiratoire** au-delà du seuil de 200 µg/70kg IV, soit 0,4 à 0,6 mg PO chez l'homme. Une étude expérimentale a été réalisée chez 48 volontaires sains. Contrairement au fentanyl qui présente une relation dose-effet de la ventilation (L/min) avec l'apparition de troubles respiratoires sévères et d'apnées à hautes doses (500 µg / 70 kg), la buprénorphine présente rapidement un plateau (après une réduction de 50 % de la ventilation de base) et aucune instabilité respiratoire ni apnée n'ont été mises en évidence, y compris aux plus hautes doses (600 µg / 70 kg) (figure 7).

Figure 7 : effet de l'augmentation de dose de fentanyl et buprénorphine sur la respiration, chez le volontaire sain, d'après (36).



Dans les rares cas de dépression respiratoire rapportés chez des patients traités par buprénorphine, il a souvent été mis en cause un mésusage d'injections de buprénorphine à forte dose ou une polymédication avec une consommation de benzodiazépines. Cette association est en effet à haut risque de décompensation respiratoire, et elle est à éviter chez des patients fragiles. Comme nous l'avons développé dans le chapitre I.3.6, il est possible d'obtenir un antagonisme par la naloxone. La dose de naloxone nécessaire est la même que pour les autres opioïdes (2 à 4 mg pour une réversibilité complète), mais doit être administrée en continu de manière prolongée.

Deux études de notre revue rapportent l'absence d'installation d'une **dépendance** au traitement par buprénorphine. Des études chez l'animal, ainsi que des données cliniques, ont démontré que la buprénorphine peut provoquer une dépendance psychologique et physique, celle-ci étant toutefois moindre que celle provoquée par un agoniste complet, tel que la morphine. En effet, sa demi-vie longue, son antagonisme partiel des récepteurs  $\mu$  et son antagonisme de récepteurs  $\delta$  expliquent le moindre risque de dépendance vis-à-vis de cette molécule, qui a fait ses preuves dans les TSO. De plus, la buprénorphine présente un effet plafond sur l'euphorie. Le ressenti des effets psychotropes d'une substance conditionnant en partie l'entrée dans un mode de consommation addictif, la buprénorphine présente ainsi un avantage certain. Son potentiel d'usage abusif est moins grand que les autres opioïdes, en particulier de la méthadone (31). Ces considérations sur la dépendance et l'addiction, bien qu'en deuxième plan dans la prise en charge palliative, sont intéressantes à souligner. A l'heure



actuelle, la crise des opioïdes qui sévit aux Etats-Unis tend à s'introduire en Europe. Il nous revient donc de tenir compte du potentiel addictif et de dépendance des traitements opioïdes, et d'user avec prudence des opioïdes tels que le fentanyl transmuqueux, les opioïdes faibles ou encore de l'oxycodone dont le potentiel addictif est actuellement questionné (60,61).

Les SOR de 2002 soulignaient que **l'association de la buprénorphine avec d'autres opioïdes de niveau 2 ou 3 de l'OMS** était pour le moins « illogique », du fait de ses propriétés d'agoniste partiel et de sa forte affinité pour le MOR. De même, ces associations entre morphiniques agonistes, agonistes partiels et antagonistes sont contre-indiquées par l'ANSM (24), en raison d'une « *diminution de l'effet antalgique ou antitussif, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage* ». Or nous savons maintenant qu'aux doses cliniques, la buprénorphine se comporte comme un agoniste  $\mu$  complet sur l'effet antalgique. Neuf études de notre revue ont associé la buprénorphine avec d'autres opioïdes (morphine IV ou PO, tramadol, plus rarement oxycodone, fentanyl TM ou méthadone). Ces associations ont été utilisées au long court, ou en traitement d'appoint lors d'accès douloureux. Aucun EI ni perte d'efficacité n'a été rapporté en lien avec ces associations. Bien plus, certaines études précliniques ont démontré un **effet additif** de l'association buprénorphine à la morphine (28). Pour justifier l'association de différents opioïdes forts, il est évoqué le rôle des différents types de récepteurs et leur répartition dans le système nerveux central. Les récepteurs  $\mu 1$  sont situés dans les aires supraspinales et ont un rôle essentiellement analgésique, alors que les récepteurs  $\mu 2$  sont dans les aires spinales et sont responsables des principaux EI (digestifs, cardio-vasculaires et dépression respiratoire). Les récepteurs  $\kappa$  sont répartis à la fois dans des zones spinales et supraspinales et ont des effets analgésiques et sédatifs. La morphine a une action principalement au niveau de la moelle épinière, alors que la buprénorphine agit plutôt au niveau supraspinal (49). L'association de ces deux molécules permettraient donc une meilleure efficacité antalgique, tout en diminuant les effets indésirables. Certains auteurs ont ainsi démontré que cette association présentait une efficacité supérieure à chacune des molécules utilisées individuellement (28,62). L'étude observationnelle de S. Mercadante (48) a spécifiquement établi l'efficacité et la sécurité des bolus de morphine IV chez des patients en soins palliatifs recevant la buprénorphine en traitement de fond.

Nous nous sommes également intéressés aux **modalités de réalisation du switch** d'un opioïde vers la buprénorphine. La forte affinité de la buprénorphine pour le MOR laissait craindre l'apparition d'un effet de sevrage lors de son introduction. Or, aux doses thérapeutiques, la buprénorphine ne sature pas complètement les récepteurs MOR : les autres

substances agonistes ne sont déplacées que partiellement des récepteurs MOR. Le sevrage n'est pas brutal mais intervient progressivement sans risque pour le patient. 4 études ont rapporté les modalités du switch, et n'instauraient pas d'intervalle de latence entre l'arrêt du traitement précédent et l'introduction de buprénorphine. Aucune des études n'a rapporté de difficulté lors de l'introduction de buprénorphine, que ce soit par voie SL, SC ou TD.

Dans le sens inverse *buprénorphine* → *autre opioïde fort*, aucune étude de notre revue n'en a fait mention directe. Cependant les données de la littérature précisent que le changement d'opioïde se fait sans problème et sans recrudescence de la douleur lors de la période de 12 à 24 heures de « wash out ». Il est recommandé d'attendre un délai d'au moins 8 heures avant d'introduire un nouvel opioïde afin de pouvoir s'assurer de sa bonne efficacité, mais il est possible de débiter la titration du nouvel opioïde dès la réapparition des douleurs sans craindre une moindre efficacité de celui-ci.

Nous avons pu noter au travers de notre recueil de données (tableau 5) un grand nombre de critères d'exclusion au travers des études incluses. Ceux-ci font le plus souvent référence aux contre-indications et précautions d'emploi relatives à la prescription de buprénorphine. Nous pouvons rappeler que les **contre-indications** sont limitées aux troubles suivants (24):

- L'hypersensibilité à la buprénorphine ;
- L'insuffisance respiratoire sévère, en raison d'une accentuation de la dépression respiratoire ;
- L'insuffisance hépato-cellulaire grave, en raison du métabolisme hépatique du médicament ;
- L'intoxication alcoolique et le *delirium tremens*, en raison d'un risque majoré de la sédation.

Chez l'adulte, les **précautions d'emploi** concernent les cas suivants :

- L'association à un traitement par les IMAO : risque de collapsus, d'hypertension, d'hyperthermie ou de coma ;
- L'association déconseillée avec les autres déprimeurs du SNC : majoration de la dépression ;
- L'association déconseillée avec d'autres analgésiques morphiniques centraux (effet antagoniste et risque de syndrome de sevrage). *Cette donnée est remise en question par les études récentes, comme nous l'avons vu précédemment ;*

- L'association à des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 : en raison du métabolisme de la buprénorphine par ce cytochrome, il convient de réaliser une surveillance étroite et un ajustement de la dose si nécessaire ;

- Le maniement avec prudence chez les sujets âgés pour lesquels une diminution de la posologie est recommandée, chez la femme enceinte (passage transplacentaire : l'innocuité vis-à-vis de l'embryon ou du nouveau-né n'a pas été montrée) et chez la femme allaitante (passage dans le lait maternel) ;

- En cas de traumatisme crânien, de lésions intracrâniennes et d'autres troubles associés à une élévation de la pression céphalo-rachidienne : risque d'augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien.

▪ Intérêts supplémentaires décrits dans la littérature

D'autres avantages de la buprénorphine ont été soulevés ces dernières années dans la littérature. Notre revue n'a pas permis de les mettre en évidence mais il nous a semblé intéressant de pouvoir les mentionner, afin de permettre une vue d'ensemble des bénéfices décrits autour de la buprénorphine.

Sur le plan cardiovasculaire, des évaluations ont été menées pour les opioïdes d'utilisation courante, l'allongement de l'intervalle QT étant l'effet secondaire le plus retrouvé. Une revue de la littérature réalisée en 2018 (63) a classé les opioïdes en 3 catégories. La méthadone est la molécule la plus à risque. L'allongement du QT constitue une source de préoccupation importante : il survient dès les faibles doses et semble majoré avec l'augmentation des posologies, les durées longues de traitement ou l'utilisation de médicament interagissant au niveau des cytochromes. La méthadone nécessite donc une surveillance lors de son introduction. L'oxycodone et le tramadol sont des opioïdes à risques intermédiaires. En effet, certains auteurs ont retrouvé une relation entre allongement du QT et posologies élevées. Les auteurs précisent cependant que des recherches complémentaires sont encore nécessaires pour approfondir ces résultats. Enfin, la buprénorphine et la morphine sont les molécules les moins à risque. Quelques publications ont porté sur les effets de la morphine au niveau de l'intervalle QT, sans retrouver d'impact significatif. Bien que les données soient minces, la grande majorité des études confirme la sécurité de la morphine quant à l'activité électrique cardiaque, tout du moins aux posologies usuelles. La quasi-totalité des études suggère que la buprénorphine est sans impact sur le QT. Toutefois, un allongement pouvait être retrouvé en cas de prescription associant la buprénorphine à des antirétroviraux.

L'influence des opiacés sur le **système immunitaire** est connue (16,64,65). Il existe une communication bidirectionnelle entre le cerveau et le système immunitaire, modulée par les opioïdes. A l'inverse des opioïdes endogènes, la morphine au long cours (ainsi que d'autres opioïdes exogènes comme le fentanyl, la méthadone ou la codéine) est un antalgique immunosuppresseur, en partie dû à l'activation du MOR dans le système nerveux central, ce qui active le système sympathique et augmente le cortisol. L'immunosuppression engendrée par la morphine ou le fentanyl a été démontrée chez l'homme et peut avoir des conséquences cliniques significatives en post-opératoire. D'après des études sur l'animal, certains opioïdes sont moins immunosuppresseurs, tels que la buprénorphine, l'oxycodone et l'hydromorphone. Lors d'expérimentations animales, la buprénorphine a été comparée au fentanyl et à la morphine : la buprénorphine n'influe pas sur les paramètres immunitaires testés, tandis que le fentanyl et la morphine avaient un effet inhibiteur sur ces paramètres. Les raisons de cette différence font l'objet de recherches actuellement, car aucune hypothèse n'a pu être clairement démontrée. Dans certaines situations de vulnérabilité, en cas de cancer, d'immunodépression ou en situation de fin de vie, la buprénorphine permet une immunoprotection qu'il peut être intéressant d'exploiter.

Les opioïdes agonistes  $\mu$  puissants peuvent avoir d'autres effets indésirables au long cours, tel que l'**hypogonadisme hypogonadotrope**, pouvant entraîner perte de libido et fatigue (16,66–68). On observe ainsi une perturbation des fonctions testiculaires chez l'homme et un déficit en testostérone avec ses conséquences sur la sexualité. Les effets à long terme comprennent l'ostéoporose et la perte de masse musculaire. Même à hautes doses, la buprénorphine semble avoir un effet minimal sur les taux plasmatiques d'hormones sexuelles (chez l'homme comme chez la femme). De fait, elle aurait moins d'effets indésirables que les autres agonistes  $\mu$  sur la libido, la fatigue, la perte de masse musculaire ou la perte de densité minérale osseuse. Ces données doivent encore être confirmées par des études supplémentaires.

- Limites et points forts de notre étude

Une **approche « globale » des soins palliatifs**, sans différencier les maladies causales, a des limites dans une démarche de recherche documentaire. En choisissant des mots clés généraux tels que « cancer » et « soins palliatifs », il est probable que nous avons manqué d'exhaustivité en ignorant des études sur l'efficacité antalgique de la buprénorphine dans certaines pathologies rencontrées en fin de vie. La recherche manuelle a toutefois permis d'en limiter l'impact.

**Points forts et limites d'une revue systématique :** une revue systématique permet une analyse complète de la littérature, afin de répondre de manière la plus objective possible à la question de recherche (69). Un autre point fort de notre étude est le contrôle par un 2<sup>ème</sup> relecteur lors de la phase de sélection des articles. Toutefois l'extraction des données a été réalisée uniquement par l'auteur de ce mémoire. La restriction à n'inclure uniquement que des articles rédigés en anglais ou français a engendré un biais de langue inévitable. Enfin, la récupération incomplète des références identifiées comporte le risque de négliger des données complémentaires et potentiellement contradictoires.

Nous avons été confrontés à **l'hétérogénéité des types de douleurs**, malgré nos restrictions lors de l'inclusion. Plusieurs études mélangeaient les différents types de douleurs chroniques, avec un pourcentage de douleurs cancéreuses variant de 17,6 à 77 %. Elles sont donc moins représentatives de la population que nous souhaitons étudier, engendrant de fait un biais de sélection. D'autre part, comme nous l'avons rappelé en introduction, la douleur cancéreuse est elle-même très hétérogène, souvent de mécanisme mixte (nociceptif et neuropathique). Une approche par mécanisme de la douleur aurait été intéressante pour notre travail. Enfin, les douleurs et pathologies rencontrées en fin de vie et en oncologie sont évolutives dans le temps. L'interprétation des études sur la tolérance est donc délicate, d'autant plus lors d'études à long-terme.

De manière générale, une limite qui ressort de notre analyse est la grande **hétérogénéité des différentes études**. On note une hétérogénéité relative aux **critères d'exclusion**, aux **comparateurs** (placebo, morphine LP, LI ou IV, autres opioïdes de niveau 2 ou 3, études « avant-après »), à la **taille des échantillons** et à la **durée de suivi**. Par conséquence, la comparaison et la synthèse des résultats est plus difficile, et cela rend impossible une méta-analyse. Les **protocoles d'étude** différaient également, ce qui était source de biais (études ouvertes ou à simple insu, différence dans la voie d'administration entre la molécule étudiée et le comparateur). Par ailleurs, les études avaient le plus souvent exclu les patients présentant des comorbidités (de type insuffisance respiratoire, hépatique ou rénale) ou en phase terminale d'une maladie, rendant difficile l'extrapolation avec la population rencontrée en soins palliatifs.

En France, la buprénorphine est distribuée uniquement sous forme sublinguale et injectable. La forme transdermique n'est pas mise à disposition. Or notre revue comprend majoritairement des études qui concernent la voie transdermique. Seules 4 études (18%) concernent la voie SL, ceci principalement en raison de l'ancienneté des études la concernant. Ces études étaient donc moins bien référencées dans les bases de données électroniques, elles

étaient aussi plus complexes à acquérir lorsqu'elles étaient identifiées. Il nous a semblé légitime de nous intéresser aux études relatives à la buprénorphine par voie TD pour enrichir notre connaissance de cette molécule. Plusieurs études rapportaient des dosages équivalents lors du switch entre la buprénorphine SL et TD (dont 2 études de bonne qualité, contrôlées et randomisées à double aveugle (44,45)). Cela permet ainsi d'extrapoler en partie les résultats obtenus lors des études de la voie TD, notamment les posologies utilisées.

Pour finir, nous pouvons rappeler que la recherche dans le domaine de la douleur présente des **considérations éthiques**. Il est en effet difficile de ne pas proposer de traitement antalgique efficace pendant plusieurs jours ou semaines chez des patients douloureux. Il est donc usuel de proposer des interdoses de drogues actives dans le groupe traité par placebo. L'interprétation des résultats est donc plus délicate. Les exigences éthiques expliquent en partie le **faible nombre d'essais contrôlés randomisés** (11 études) inclus dans cette revue.

Les principales limites de notre revue sont donc l'hétérogénéité des données, la qualité variable de celles-ci ainsi que le faible nombre d'études incluses. Cela rejoint les caractéristiques des études sur les antalgiques, en particulier sur la morphine, comme l'illustrent de nombreuses revues. La revue de G.E. Bekkering publiée en 2011 « *Can morphine still be considered to be the standard for treating chronic pain ?* » (70), a inclus 56 études randomisées contrôlées (dont 8 concernaient la buprénorphine) afin de comparer l'efficacité et la tolérance des opioïdes forts dans la douleur chronique. La revue Cochrane sur la *morphine orale dans les douleurs cancéreuses*, dont la dernière mise à jour a été réalisée en 2016 (71), inclut 62 études randomisées et contrôlées. Cette littérature est considérée comme « pauvre » par les auteurs de cette dernière revue, par rapport à l'importance de la morphine dans les recommandations et notre pratique quotidienne de traitement de la douleur. La plupart des études incluses étaient anciennes, avec un faible effectif (< 100 participants), et évaluées de faible qualité et/ou avec un risque de biais élevé.

## V. CONCLUSION

En France, les deux formes du Temgesic® distribuées (sublinguale et injectable) sont très peu prescrites dans la douleur d'origine cancéreuse, car non recommandées (17).

Le nombre croissant d'études portant sur la forme TD en Europe et dans le reste du monde nous questionne :

- Sur le regain d'intérêt que cette molécule semble susciter à l'étranger, alors que son usage demeure extrêmement marginal en France ;

- Sur les raisons de son indisponibilité en France. Les études en rapportent l'utilité particulièrement chez les patients en fin de vie : facilité d'utilisation, voie orale impossible, diminution du nombre de comprimés à prendre, bonne couverture analgésique.

Les récentes études sur la buprénorphine permettent également de reconsidérer les anciennes craintes sur l'existence d'un « effet plafond » de l'analgésie et sur l'impossibilité d'association avec d'autres opioïdes, ainsi que sur les difficultés du switch ou d'utilisation de la naloxone en cas de dépression respiratoire. Nous avons vu que ces notions, basées sur les propriétés pharmacologiques de la buprénorphine et sur des modèles d'expérimentations, sont à relativiser d'un point de vue clinique.

Nous pouvons aussi rappeler les avantages décrits dans la première partie de notre travail :

- La voie sublinguale est une bonne alternative à la voie IV ou SC en cas de voie orale impossible. C'est donc un réel bénéfice pour les patients en fin de vie. Sa facilité d'administration la rend manipulable par le patient lui-même et son entourage. Cela permet à la fois une titration et une adaptation rapide de l'antalgie dans les situations urgentes, pour des patients en fin de vie à domicile ou en EHPAD.

- La buprénorphine est une des rares molécules opioïdes indiquées chez l'insuffisant rénal grâce à ses métabolites très peu actifs, dont l'élimination est principalement fécale, et sa cinétique qui n'est pas modifiée par la dialyse du fait d'une faible liaison à l'albumine. Le fentanyl, qui a très peu de métabolites actifs et la méthadone, dont les métabolites, également inactifs, sont en partie éliminés par voie fécale, sont d'autres alternatives antalgiques possibles en cas d'insuffisance rénale. La buprénorphine restant encore peu utilisée, il faudrait réaliser des études complémentaires afin de mieux maîtriser son utilisation et ses risques avant de la recommander sans hésitation.

- En cas de dénutrition, l'utilisation de buprénorphine présente un moindre risque de surdosage, par rapport aux opioïdes ayant une liaison à l'albumine.

Enfin, plusieurs bénéfices relatifs à l'utilisation de la buprénorphine doivent encore être confirmés :

- L'effet additif de l'association buprénorphine à la morphine nécessite des explorations supplémentaires ;

- Son action sur le système immunitaire et sur l'axe gonadotrope reste à démontrer par des études cliniques ;

- L'intérêt de la buprénorphine dans la prise en charge de l'HIO n'est pour le moment pas démontré. Le traitement par buprénorphine seule n'a pas encore été étudié dans cette indication. A travers notre recherche bibliographique, nous avons pu retrouver deux études portant sur l'intérêt de l'association *buprénorphine-naloxone (Suboxone®)* dans la prise en charge de l'HIO (72,73), mais ces études étaient de faibles qualités et aucune conclusion franche n'a pu être donnée. De même, l'efficacité de la buprénorphine dans la douleur neuropathique est démontrée sur des modèles animaux, mais doit encore être vérifiée par des essais cliniques de bonnes qualités chez l'homme.

Pour conclure, la buprénorphine a montré son efficacité analgésique et un profil sécuritaire comparable à ceux des autres opioïdes de palier 3. Son faible potentiel abusif est une considération à prendre en compte, au regard de la crise des opioïdes qui sévit aujourd'hui dans le monde occidental. De surcroît, des études rapportent une meilleure tolérance, avec une moindre fréquence de certains d'EI comme les nausées, vomissements, et la constipation. Elle semble montrer des atouts en gériatrie, ainsi qu'en cancérologie et en soins palliatifs. Un consensus d'experts internationaux réalisé en 2008 sur *la prise en charge de la douleur chronique chez les personnes âgées* (74) donne une place de choix à la buprénorphine. Elle y est indiquée dans les douleurs cancéreuses et les douleurs neuropathiques. On la désigne aussi comme molécule la plus sûre chez la personne âgée, grâce à son profil sécuritaire en cas d'insuffisance rénale, à son effet-plafond sur la dépression respiratoire, et l'absence d'effet immunodépresseur. La buprénorphine pourrait donc retrouver une place dans l'arsenal thérapeutique de la douleur en soins palliatifs, comme le souligne un autre consensus réalisé en 2009 sur *le rôle de la buprénorphine TD dans le traitement des douleurs cancéreuses* (75).

Il manque cependant d'études solides et de bonne qualité pour établir des recommandations précises. Il serait utile de réaliser des études supplémentaires sur la buprénorphine, et notamment dans le domaine particulier des soins palliatifs, avec des échantillons plus grands, des critères de jugement plus homogènes et avec des comparateurs de référence comme la morphine. Il serait aussi très intéressant de poursuivre la recherche sur l'HIO et l'efficacité de la buprénorphine dans la prise en charge de ce phénomène.



## REFERENCES

1. Wary B. Douleur, personne âgée et fin de vie : une nécessaire approche humaine et scientifique. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* oct 2011;12(5):220-3.
2. Société Française d'accompagnement et de soins palliatifs. Définition et organisation des soins palliatifs en France [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/rubrique/definition-et-organisation-des-soins-palliatifs-en-france>
3. Collège de la Haute Autorité de santé. Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie. *Argumentaire scientifique.* [Internet]. 2020 [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
4. Calvino B. *Physiologie moléculaire de la douleur.* Doin. Paris; 2019.
5. Simonnet G, Laboureyras E. Les opioïdes : de l'analgésie à l'hyperalgésie. Des dogmes à réexaminer ? *Douleur Analgésie.* déc 2009;22(4):216-28.
6. Bockaert J. La chimie des récepteurs des neurotransmetteurs. In: *Chimie et cerveau* [Internet]. Les Ulis: EDP Sciences; 2015 [cité 1 juill 2020]. (Bigot B. *Chimie et...*). Disponible sur: <https://www.mediachimie.org/ressource/la-chimie-des-r%C3%A9cepteurs-des-neurotransmetteurs>
7. Ginies P, Siou DKA, Grevy V, Draussin G. Place des agonistes antagonistes et des agonistes partiels morphiniques dans le traitement de la douleur pharmacologie et utilisation thérapeutique. *Douleur Analgésie.* déc 1997;10(4):131-7.
8. Kieffer B, Matthes H, Maldonado R. Mécanisme d'action de la morphine. *Médecine Sci.* 1997;13(2):232-5.
9. Lutfy K, Cowan A. Buprenorphine: A Unique Drug with Complex Pharmacology. *Curr Neuropharmacol.* oct 2004;2(4):395-402.
10. Simonnet G. Physiologie de la douleur et de l'hyperalgésie ou de la nociception à la contagion émotionnelle de la douleur. *Douleur Analgésie.* mars 2016;29(1):37-47.
11. Simonnet G, Célèrier E. Analgésiques opiacés et hyperalgésie. Implications thérapeutiques. *Douleur Analgésie.* 2001;(4):219-31.
12. Sérénis C. *Douleurs chroniques et opiacés.* Les éditions du Cerf. Paris; 2019.
13. Calvino B. L'hyperalgésie induite par les opioïdes. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* oct 2013;14(5):226-33.
14. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute Opioid Tolerance. Intraoperative Remifentanyl Increases Postoperative Pain and Morphine Requirement. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 1 août 2000;93(2):409-17.
15. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced Hyperalgesia. A Qualitative Systematic Review. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 1 mars 2006;104(3):570-87.

16. Davis MP. Twelve Reasons for Considering Buprenorphine as a Frontline Analgesic in the Management of Pain. *J Support Oncol.* nov 2012;10(6):209-19.
17. Krakowski (coordonnateur) I, Theobald S, Collin E, Vuillemin N, Balp L, Torloting G, et al. Les antalgiques de l'échelle thérapeutique de l'Organisation Mondiale de la Santé. *Douleur Analgésie.* 2004;17(3):109-41.
18. Lussier D, Beaulieu P. Toward a rational taxonomy of analgesic treatments. In *Pharmacology of Pain.* IASP Press; 2010. pp. 27-40.
19. Annequin D, Kieffer P, Pouymayou J, Robinet S, Simon N. Opioïdes, métabolisme et métabolites, soyons plus clairs ! Quels sont les risques ? Quelles sont les précautions ? [Internet]. *Le Flyer.* sept 2017 [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/mtabolisme>
20. Robinet S, Salvat E, Piano V, Pouymayou J, Serrie A. Douleurs, insuffisance rénale chronique et opioïdes : lesquels choisir ? Comment adapter le traitement ? *Douleurs Éval - Diagn - Trait.* juin 2018;19(3):133-8.
21. Département de réhabilitation et gériatrie - Service de pharmacologie clinique - Pharmacie des HUG. Utilisation pratique des opioïdes chez l'adulte, la personne âgée et le patient insuffisant rénal - CAPP n°52 [Internet]. 2009 [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/documents/cappinfo52.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/cappinfo52.pdf)
22. Böger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med.* 2006;(20):s17 / s23.
23. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project: *Palliat Med* [Internet]. 27 juin 2011 [cité 13 août 2020]; Disponible sur: [http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269216311406313?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269216311406313?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
24. ANSM. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques [Internet]. 2020 [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=60549391>
25. ANSM. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques [Internet]. 2020 [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=63025935>
26. Arnould JF, Pinaud M. Pharmacologie de la buprénorphine. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* 1991;10(6):559-64.
27. Corso C. Le potentiel de dépendance de la buprénorphine : revue bibliographique [Thèse de doctorat en pharmacie]. [Grenoble]: Université Joseph Fourier; 1998.
28. Faymonville M-E, Libbrecht D. La buprénorphine transdermique. L'état actuel dans les domaines clinique et pharmacologique. *Rev Médicale Liège.* 2008;63(11):671-6.

29. Foster B, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Buprenorphine. *J Pain Symptom Manage.* mai 2013;45(5):939-49.
30. Prommer E. Buprenorphine for cancer pain: is it ready for prime time? *Am J Hosp Palliat Care.* déc 2015;32(8):881-9.
31. Ducharme S, Fraser R, Gill K. Mise à jour sur l'utilisation clinique de la buprénorphine. *Can Fam Physician.* janv 2012;58(1):e9-14.
32. Walsh S. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend.* mai 2003;70(2):S13-27.
33. Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat Med.* 2006;(20):s25/ s30.
34. Likar R, Krainer B, Sittl R. Challenging the equipotency calculation for transdermal buprenorphine: four case studies. *Int J Clin Pract.* janv 2008;62(1):152-6.
35. Jamalian SM, Sotodeh M, Mohaghegh F. Comparison of sublingual buprenorphine and intravenous morphine in reducing bone metastases associated pain in cancer patients. *Eur J Transl Myol [Internet].* 13 mai 2019 [cité 26 juill 2020];29(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615365/>
36. Dahan A. Opioid-induced respiratory effects: new data on buprenorphine. *Palliat Med.* 2006;(20):s3 / s8.
37. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev.* janv 2015;15(157):39-44.
38. CHU de Québec-Université Laval. Méthodologie [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.chudequebec.ca/professionnels-de-la-sante/evaluation/methodologie.aspx>
39. Robbie DS. A trial of sublingual buprenorphine in cancer pain. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;7(Suppl 3):315S-317S.
40. Noda J, Umeda S, Arai T, Harima A, Mori K. Continuous subcutaneous infusion of buprenorphine for cancer pain control. *Clin J Pain.* juin 1989;5(2):147-52.
41. De Conno F, Ripamonti C, Sbanotto A, Barletta L, Zecca E, Martini C, et al. A clinical study on the use of codeine, oxycodone, dextropropoxyphene, buprenorphine, and pentazocine in cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1 oct 1991;6(7):423-7.
42. Bono AV, Cuffari S. Efficacité et tolérance du tramadol dans les douleurs néoplasiques: Etude comparative par rapport à la buprénorphine. *Drugs.* 1997;53(Supplement 2):40-9.
43. Sittl R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* janv 2003;25(1):150-68.

44. Böhme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clin.* 1 juin 2003;15(2):193-202.
45. Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: Results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* nov 2004;26(11):1808-20.
46. Muriel C, Failde I, Mico J, Neira M, Sanchezmagro I. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: A multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study. *Clin Ther.* avr 2005;27(4):451-62.
47. Likar R, Kayser H, Sittl R. Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine: A multicenter, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clin Ther.* juin 2006;28(6):943-52.
48. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Porzio G, Aielli F, Verna L, et al. Safety and Effectiveness of Intravenous Morphine for Episodic Breakthrough Pain in Patients Receiving Transdermal Buprenorphine. *J Pain Symptom Manage.* août 2006;32(2):175-9.
49. Pace MC, Passavanti MB, Grella E, Mazzariello L, Maisto M, Barbarisi M, et al. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Front Biosci J Virtual Libr.* 1 janv 2007;12:1291-9.
50. Freye E, Anderson-Hillemacher A, Ritzdorf I, Levy JV. Opioid Rotation from High-Dose Morphine to Transdermal Buprenorphine (Transtec®) in Chronic Pain Patients. *Pain Pract.* juin 2007;7(2):123-9.
51. Poulain P, Denier W, Douma J, Hoerauf K, Šamija M, Sopata M, et al. Efficacy and Safety of Transdermal Buprenorphine: A Randomized, Placebo-Controlled Trial in 289 Patients with Severe Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage.* août 2008;36(2):117-25.
52. Wirz S, Wittmann M, Schenk M, Schroeck A, Schaefer N, Mueller M, et al. Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: A prospective comparison of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine. *Eur J Pain.* août 2009;13(7):737-43.
53. Camps C, Casinello J, Virizuela JA, Escobar Y, Sanchez-Magro I, Stern A. Transdermal buprenorphine for the treatment of cancer pain: results from a multicenter, observational, post-marketing study in Spain (RELIEF study). *Pain Manag.* nov 2011;1(6):513-22.
54. Skvarc NK. Transdermal buprenorphine in clinical practice: results from a multicenter, noninterventional postmarketing study in Slovenia. *Pain Manag.* 1 mars 2012;2(2):177-83.
55. Leppert W, Kowalski G. Long-term administration of high doses of transdermal buprenorphine in cancer patients with severe neuropathic pain. *OncoTargets Ther.* 4 déc 2015;8:3621-7.

56. Corli O, Floriani I, Roberto A, Montanari M, Galli F, Greco MT, et al. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol.* juin 2016;27(6):1107-15.
57. Nosek K, Leppert W, Nosek H, Wordliczek J, Onichimowski D. A comparison of oral controlled-release morphine and oxycodone with transdermal formulations of buprenorphine and fentanyl in the treatment of severe pain in cancer patients. *Drug Des Devel Ther.* août 2017;Volume 11:2409-19.
58. Choudhury K, Dasgupta P, Paul N, Choudhury KB, Roy B, Maity S. A comparative study of transdermal buprenorphine and oral morphine in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Indian J Palliat Care.* 10 janv 2018;24(4):500.
59. Golčić M, Dobrila-Dintinjana R, Golčić G, Gović-Golčić L. Differences between Transdermal Fentanyl and Buprenorphine in the Elderly Hospice Patients. *Pain Res Treat.* 15 oct 2018;2018:1-5.
60. Robinet S, Serrie A, Astruc N. Opioides et risques addictifs. Quelle est la situation en France? Que faire pour limiter les risques? *Douleurs Éval - Diagn - Trait.* avr 2019;20(2):45-50.
61. Pouymayou J, Robinet S. L'oxycodone est-elle plus addictive que la morphine ? [Internet]. *Le Flyer.* oct 2019 [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/oxycodone\\_risque\\_addictif.pdf](https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/oxycodone_risque_addictif.pdf)
62. Silverman S, Raffa RB, Cataldo MJ, Kwarcinski M, Ripa SR. Use of immediate-release opioids as supplemental analgesia during management of moderate-to-severe chronic pain with buprenorphine transdermal system. *J Pain Res.* 24 mai 2017;10:1255-63.
63. Pouymayou J, Astruc N, Piano V. Antalgiques et arythmies en lien avec un allongement du QT [Internet]. *Le Flyer.* sept 2020 [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Flyer\\_78.pdf](https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Flyer_78.pdf)
64. Budd K. Pain management: is opioid immunosuppression a clinical problem? *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* août 2006;60(7):310-7.
65. Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat Med.* 2006;(20):s9/ s15.
66. Nelson RE, Nebeker JR, Sauer BC, LaFleur J. Factors associated with screening or treatment initiation among male United States veterans at risk for osteoporosis fracture. *Bone.* avr 2012;50(4):983-8.
67. Paice JA, Penn RD, Ryan WG. Altered sexual function and decreased testosterone in patients receiving intraspinal opioids. *J Pain Symptom Manage.* févr 1994;9(2):126-31.
68. Aloisi AM, Buonocore M, Merlo L, Galandra C, Sotgiu A, Bacchella L, et al. Chronic pain therapy and hypothalamic-pituitary-adrenal axis impairment. *Psychoneuroendocrinology.* 1 août 2011;36(7):1032-9.
69. Dijkers MPJM. The Value of "Traditional" Reviews in the Era of Systematic Reviewing: *Am J Phys Med Rehabil.* mai 2009;88(5):423-30.

70. Bekkering GE, Soares-Weiser K, Reid K, Kessels AG, Dahan A, Treede RD, et al. Can morphine still be considered to be the standard for treating chronic pain ? A systematic review including pair-wise and network meta-analyses. *Curr Med Res Opin.* juill 2011;27(7):1477-91.
71. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 22 avr 2016 [cité 2 août 2020];2016(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6540940/>
72. Daitch J, Frey ME, Silver D, Mitnick C, Daitch D, Pergolizzi J. Conversion of chronic pain patients from full-opioid agonists to sublingual buprenorphine. *Pain Physician.* juill 2012;15(3 Suppl):ES59-66.
73. Becker WC. Buprenorphine vs. Opioid Dose Escalation Among Patients With Chronic Pain [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2016 oct. Report No.: NCT01875848. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01875848>
74. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract Off J World Inst Pain.* août 2008;8(4):287-313.
75. Pergolizzi JV, Mercadante S, Echaburu AV, Eynden BV den, Fragoso RM de F, Mordarski S, et al. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr Med Res Opin.* 1 juin 2009;25(6):1517-28.

# ANNEXES

## Annexe 1 :

### GRILLE D'ÉVALUATION<sup>1</sup> DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES Étude observationnelle

Auteur (s)		Date de publication	
Objet d'étude			
Devis d'étude	Prospectif <input type="checkbox"/>	Rétrospectif <input type="checkbox"/>	
	Sans groupe comparateur <input type="checkbox"/>	Avec groupe comparateur <input type="checkbox"/>	
Évaluateur		Date	

OBJECTIF			
O1	Est-ce que l'objectif de l'article est énoncé en spécifiant, au minimum, l'intervention, la population et l'indicateur principal (outcome)?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

La question M7 n'est pas applicable à des études observationnelles basées sur l'utilisation de registres

MÉTHODOLOGIE			
M1	Est-ce que le contexte de l'étude (endroit, période de recrutement) est clairement décrit?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M2	Est-ce que les critères d'inclusion/exclusion des participants à l'étude sont spécifiés?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M3	Est-ce que la méthode de recrutement des participants est adéquate**?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M4	Est-ce que l'intervention ciblée est suffisamment décrite (dosage, mode d'administration, intervenant, autres paramètres)**?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M5	Est-ce que le comparateur est suffisamment décrit (dosage, mode d'administration, intervenant, autres paramètres)**?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> N.A. <input type="checkbox"/>
M6	Est-ce que les indicateurs (outcomes) sont bien définis?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M7	Est-ce que tous les outils de mesures utilisés sont standardisés, valides et fiables?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> N.A. <input type="checkbox"/>
M8	L'exposition ou l'intervention s'est-elle faite à l'insu des personnes qui évaluaient les résultats ?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M9	Est-ce que les analyses statistiques prévues sont appropriées**?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M10	Est-ce que des mesures de précision telles que des intervalles de confiance, des écarts-types ou écarts interquartiles sont planifiées?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M11	Est-ce qu'une estimation du nombre de participants nécessaire pour assurer une puissance adéquate est effectuée?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

Les questions R3 à R7 ne sont pas applicables aux études observationnelles basées sur l'utilisation de registres

RÉSULTATS			
R1	Est-ce que la population étudiée est représentative de la population visée**?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
R2	Est-ce que le nombre de participants analysés est suffisant pour assurer la puissance statistique de l'étude pour l'évaluation de l'indicateur principal?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> N.A. <input type="checkbox"/>
R3	Est-ce que le taux de participation est suffisant**?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> N.A. <input type="checkbox"/>
R4	Est-ce que le nombre de participants est rapporté pour chaque étape de l'étude (nombre au recrutement, à l'éligibilité, inclus dans l'étude, ayant complété le suivi et inclus dans l'analyse finale)?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> N.A. <input type="checkbox"/>
R5	Est-ce que le pourcentage de perte de sujets est plus petit que 20 %?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> N.A. <input type="checkbox"/>
R6	Est-ce que les raisons des pertes au suivi sont identifiées?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> N.A. <input type="checkbox"/>
R7	Est-ce qu'une comparaison est faite entre les perdus de vue et les participants?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> N.A. <input type="checkbox"/>
R8	Est-ce que les caractéristiques de la population de l'étude sont suffisamment décrites**?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
R9	Est-ce que les résultats présentés tiennent compte des facteurs potentiellement confondants**?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
R10	Est-ce que l'adhésion au traitement (observance) est évaluée?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
R11	Est-ce que les analyses sont réalisées telles que planifiées?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

R12	Est-ce que la durée du suivi est adéquate pour observer le résultat ?**	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
-----	---	------------------------------	------------------------------

#### DISCUSSION

D1	Est-ce que les conclusions de l'étude abordent les objectifs principaux?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
D2	Est-ce que les auteurs identifient les limites de l'étude?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
D3	Est-ce que la cohérence des résultats avec ceux d'autres études est discutée?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
D4	Est-ce que les conclusions de l'étude sont cohérentes avec les résultats clés?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

#### AUTRES CONSIDÉRATIONS

A1	Est-ce que le financement de l'étude est rapporté?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
A2	Est-ce que les conflits d'intérêts sont abordés?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
A3	Est-ce qu'il existe une possibilité de conflits d'intérêts?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

#### CRITÈRES SPÉCIFIQUES AUX ÉTUDES RÉTROSPECTIVES AVEC REGISTRE

S1	Est-ce que la méthode utilisée pour la collecte des informations dans le registre est suffisamment décrite?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
----	--	------------------------------	------------------------------

#### ÉVALUATION GLOBALE DE LA QUALITÉ DE L'ÉTUDE

La qualité générale de l'étude est	Satisfaisante <input type="checkbox"/>	Insatisfaisante <input type="checkbox"/>
------------------------------------	--	--

\*\* Questions impliquant un jugement ou une appréciation personnelle de l'évaluateur

<sup>1</sup> D'après COMPUS Adapted SIGN 50 (<http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>), l'échelle Downs and Black (1998) (Downs et Black, 1998), la grille STROBE (von Elm *et al.* 2008), l'échelle Newcastle-Ottawa ([http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nos\\_manual.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nos_manual.pdf)), la liste de contrôle de l'IPSOR pour l'évaluation de la qualité d'études rétrospectives utilisant une banque de données (Montheral *et al.* 2003), l'outil CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) pour l'évaluation de la qualité méthodologique des études de cohorte tel que traduit par l'INESSS (2015) ainsi que l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ 2013).

#### Références

- *Critical Appraisal Skills Programme (CAPS)*. 12 questions pour interpréter les études de cohorte. Traduction libre de l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) du Québec, 2015. Disponible à [http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/CASP\\_cohorte\\_FR2013\\_V14012015.pdf](http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/CASP_cohorte_FR2013_V14012015.pdf)
- Downs, S.H., Black, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology Community Health*, 1998, 52, 377-384.
- Montheral, B., Brooks, J., Clark, M., Crown, W.H., Davey, P., Hutchins, D., Martin, B.C., Stang, P.A checklist for retrospective database studies – Report of the IPSOR Task Force on retrospective databases. *Value in Health*, 2003, 6(2), 90-97.
- Viswanathan M, Berkman ND, Dryden DM, Hartling L. Assessing Risk of Bias and Confounding in Observational Studies of Interventions or Exposures: Further Development of the RTI Item Bank. *Methods Research Report*. (Prepared by RTI-UNC Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10056-I). AHRQ Publication No. 13-EHC106-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; August 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008 Apr;61(4):344-9.



Annexe 2 :

**GRILLE D'ÉVALUATION<sup>1</sup> DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES**  
Essai clinique randomisé

Auteur (s)		Date de publication	
Objet d'étude			
Évaluateur		Date	

OBJECTIF			
O1	Est-ce que l'objectif de l'article est énoncé en spécifiant le problème, l'intervention, la population et l'indicateur principal (outcome)?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

MÉTHODOLOGIE			
M1	Est-ce que les critères d'éligibilités de l'étude sont spécifiés?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M2	Est-ce que l'assignation des sujets aux groupes de traitement est effectuée selon une méthode appropriée (randomisation)?**	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M3	Est-ce que l'assignation est faite à l'insu de l'évaluateur?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M4	Est-ce que l'assignation est faite à l'insu des participants?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M5	Est-ce que l'administration de l'intervention est faite à l'insu de l'intervenant?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M6	Est-ce que l'administration de l'intervention est faite à l'insu du participant?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M7	Est-ce que l'évaluation des résultats est faite à l'insu des évaluateurs?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M8	Est-ce que l'intervention ciblée est décrite (dosage, mode d'administration, intervenant, autres paramètres)?**	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M9	Est-ce que l'intervention alternative (contrôle) est suffisamment décrite (placebo, autre traitement)?**	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M10	Exception faite de l'intervention, est-ce que les groupes sont traités de la même façon?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M11	Est-ce que les indicateurs (outcomes) d'efficacité sont bien définis <i>a priori</i> ?**	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M12	Est-ce que les indicateurs (outcomes) d'innocuité/sécurité sont définis <i>a priori</i> ?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M13	Est-ce que tous les outils de mesures utilisés sont standardisés, valides et fiables?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M14	Est-ce que des analyses incluant tous les sujets tels que distribués initialement dans chaque groupe ( <i>intention to treat</i> ) sont planifiées?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M15	Est-ce que les analyses statistiques prévues sont appropriées?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M16	Est-ce qu'une estimation du nombre de participants nécessaire pour assurer une puissance statistique adéquate est effectuée?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

RÉSULTATS			
R1	Est-ce que le déroulement de l'étude est clairement présenté (n éligibles, n randomisés, croisements, abandons)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
R2	Est-ce que le nombre de participants analysés est suffisant pour assurer la puissance statistique de l'étude pour	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

l'évaluation de l'indicateur principal?			
R3	Est-ce que les caractéristiques de la population de l'étude sont suffisamment décrites?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
R4	Est-ce que la population étudiée est représentative de la population visée? **	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
R5	Est-ce que le pourcentage de perte de sujets dans chaque groupe est plus petit que 20 %?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
R6	Est-ce que les raisons des pertes au suivi pour chacun des groupes sont identifiées?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
R7	Est-ce que l'adhésion au traitement (observance) est évaluée?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
R8	Est-ce que les analyses sont réalisées telles que planifiées (ITT, analyses de sous-groupe,...)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
R9	Est-ce que les résultats sont présentés avec des intervalles de confiance, des écarts-types ou écarts interquartiles ?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
R10	Si l'étude est multicentrique, est-ce que les résultats sont comparables dans tous les sites?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> NA <input type="checkbox"/>

#### DISCUSSION

D1	Est-ce que les conclusions de l'étude abordent les objectifs principaux?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
D2	Est-ce que les auteurs identifient les limites de l'étude?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
D3	Est-ce que la cohérence des résultats avec ceux d'autres études est discutée?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
D4	Est-ce que les conclusions de l'étude sont cohérentes avec les résultats clés?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

#### AUTRES CONSIDÉRATIONS

A1	Est-ce que le financement de l'étude est rapporté?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
A2	Est-ce que les conflits d'intérêts sont abordés?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
A3	Est-ce qu'il existe une possibilité de conflits d'intérêts?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

#### ÉVALUATION GLOBALE DE LA QUALITÉ DE L'ÉTUDE\*\*

La qualité générale de l'étude est	Satisfaisante <input type="checkbox"/>	Insatisfaisante <input type="checkbox"/>
------------------------------------	--	--

\*\* Questions impliquant un jugement ou une appréciation personnelle de l'évaluateur

<sup>1</sup> D'après COMPUS Adapted SIGN 50 Checklist for Randomised Control Trials (<http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>), l'échelle Downs and Black (1998) (Downs, 1998), la grille CONSORT (Begg, 1996; Schulz, 2010), le *Cochrane Handbook* (Higgins, 2011) et l'outil CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) pour l'évaluation de la qualité méthodologique des essais comparatifs avec randomisation tel que traduit par l'INESSS (2015)

#### Références

Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *Jama*. 1996; 276(8): 637-9.  
 Downs, S.H., Black, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology Community Health*, 1998, 52, 377-384.  
 Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2011; 9(8): 672-7.  
 Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).  
 Olivo SA, Macedo LG, Gadotti IC, Fuentes J, Stanton T, Magee DJ. Scales to assess the quality of randomized controlled trials: a systematic review. *Phys Ther*. 2008 Feb;88(2):156-75  
*Critical Appraisal Skills Programme (CAPS)* (<http://www.casp-uk.net/>). 11 questions pour interpréter les essais comparatifs avec randomisation. Traduction libre de l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) du Québec, 2015. Disponible à [http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/CASP\\_ECR\\_FR2013\\_V14012015.pdf](http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/CASP_ECR_FR2013_V14012015.pdf)

## ABREVIATIONS ET ACRONYMES

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BHD	Buprénorphine haut dosage
DCNC	Douleur chronique non cancéreuse
DOR	Delta opioid receptor
EHPAD	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EI	Effets indésirables
EMO	Équivalent morphine orale
EVS	Échelle verbale simple
HAS	Haute Autorité de Santé
HIO	Hyperalgésie induite par les opioïdes (OIH en anglais)
IASP	International Association for Study of Pain
IM	Intramusculaire
IMAO	Antidépresseur de la classe inhibiteur de monoamine oxydase
IRC	Insuffisance rénale chronique
IV	Intraveineux
KOR	Kappa opioid receptor
LI	Libération immédiate
LP	Libération prolongée
MEOPA	Mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote
MOR	Mu opioid receptor
NMDA	N-methyl-D-aspartate
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL-1	Opioid-receptor-like 1
PCA	Analgésie autocontrôlée ( <i>PCA : patient-controlled analgesia</i> )
PO	Per os
PICOS	Patient, intervention, control, outcome and study
PRISMA	Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis
R-NMDA	Récepteur NMDA
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RCPG	Récepteurs couplés aux protéines G
SC	Sous-cutanée
SFAP	Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs
SL	Sublingual
SOR	Standards, Options et Recommandations
SP	Soins palliatifs
TD	Transdermique
TSO	Traitement de substitution aux opiacés

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.