

# LA BUPRÉNOPHINE TRANSDERMIQUE

## L'état actuel dans les domaines clinique et pharmacologique

M.E. FAYMONVILLE (1), D. LIBBRECHT (2)

**RÉSUMÉ :** Nos connaissances sur les mécanismes physiopathologiques des douleurs chroniques progressent et la complexité de ce problème met en avant la nécessité de trouver de nouvelles molécules et de nouvelles voies d'administration afin d'optimiser et d'individualiser nos traitements pharmacologiques. Alors que les douleurs aiguës peuvent être considérées comme un signal d'alarme, les douleurs chroniques sont un syndrome en soi, nécessitant une sélection rigoureuse de l'antalgique. Comme la douleur est constante, une administration continue d'antalgique est préconisée, plutôt qu'une prise à la demande. Les systèmes d'administration par voie transdermique sont particulièrement appréciés dans le traitement des douleurs chroniques, cette voie d'administration permettant une libération progressive du principe actif tout en assurant des taux plasmatiques stables. La buprénorphine est un opioïde semi-synthétique puissant qui est disponible sous formes sublinguale, injectable et transdermique. Le patch matriciel de buprénorphine représente un véritable atout dans l'arsenal thérapeutique pour le traitement des douleurs chroniques, cancéreuses et non cancéreuses. Son efficacité et sa sécurité ont été démontrées non seulement lors d'études randomisées en double-aveugle, mais également après leur mise sur le marché, par un grand nombre d'études cliniques de suivi. L'administration transdermique de la buprénorphine entraîne un soulagement de la douleur de façon dose dépendante, et ceci indépendamment du type de douleur ou de l'âge du patient. La buprénorphine possède aussi une action analgésique sur les douleurs neuropathiques. Elle se distingue des autres médicaments opioïdes, notamment par son affinité comme agoniste partiel sur les récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$  et comme agoniste complet sur les récepteurs ORL-1. Dès lors, l'administration transdermique de buprénorphine complètera l'arsenal de tout médecin désireux de combattre les douleurs sévères par des opiacés puissants.

**MOTS-CLÉS :** Douleur aiguë - Douleur chronique - Opiacés - Administration transdermique - Buprénorphine

### INTRODUCTION

La douleur est une des plaintes les plus fréquentes en consultation médicale. Quand le problème douleur perdure au-delà de 3 à 6 mois malgré différents traitements et quand elle prend de plus en plus de place dans la vie des personnes atteintes, on peut alors considérer la douleur non comme un signal d'alarme, mais comme un syndrome complexe. Les patients souffrant de douleurs chroniques présentent une altération de leur qualité de vie. Une prise en charge globale du patient est importante, avec entre autres, une utilisation ciblée d'analgésiques opioïdes afin de

TRANSDERMAL BUPRENORPHINE : A CURRENT OVERVIEW OF PHARMACOLOGICAL AND CLINICAL DATA

**SUMMARY :** Our understanding of the pathophysiologic mechanisms of chronic pain progresses; the complexity of the problem justifies our need for new molecules and new ways of administration that will help to further optimise and better individualize our pharmacologic therapies. Whereas acute pain can be considered an alarm signal, chronic pain constitutes, *per se*, a syndrome that requires a meticulous selection of the analgesic drug(s). Since pain is permanent, the continuous administration of the analgesic is recommended rather than an on demand administration. Transdermic modes of administration are of value for the treatment of chronic pain because they allow a progressive delivery of the active compound together with the maintenance of stable plasma levels of the drug. Buprenorphine is a semi-synthetic opioid that is available in the sublingual, injectable, or transdermic forms. The matrix patch of buprenorphine represents a major asset for the treatment of chronic pain, whether it be cancerous in origin, or not. Its efficacy and safety have been clearly demonstrated in randomised double blind trials as well as in post-marketing surveillance observations. Buprenorphine, administered as a transdermal therapeutic system, induces a dose-related pain relief, whatever the nature of the pain and the age of the patient. Buprenorphine also exerts an analgesic action on neuropathic pain. It differs from other opioids by its affinity as a partial agonist on  $\mu$  and  $\kappa$  receptors, and as a complete agonist of ORL-1 receptors. Therefore, transdermal buprenorphine will be useful to all physicians having to control severe pain by powerful opioids.

**KEYWORDS :** Acute pain - Chronic pain - Opioids - Transdermal Therapeutic System - Buprenorphine

proposer le meilleur soulagement possible dans l'équilibre risques/bénéfices pour le patient, mais aussi une prise en charge psychologique et sociale (1). La réponse au traitement étant individuelle, il est important d'individualiser la voie d'administration et la sélection du principe actif (2). Cet article détaillera la buprénorphine transdermique.

Le pavot contient divers alcaloïdes dont la morphine, la codéine et la thébaïne. C'est sur base de cette dernière que la buprénorphine fut synthétisée en 1967. Par la suite, l'utilisation des présentations sublinguales et injectables, essentiellement dans le traitement des douleurs aiguës et postopératoires, confirma son efficacité et sa sécurité. Comme le fentanyl, son bas poids moléculaire, sa bonne liposolubilité et sa puissance analgésique ont permis l'administration transdermique de buprénorphine (3). La buprénorphine est commercialisée sous forme de patchs transdermiques à 35, 52,5 et 70  $\mu\text{g/h}$ .

(1) Professeur, Chef de Service Associé, (2) Chef de Clinique, Département d'Anesthésie-Réanimation, Centre de la Douleur, CHU de Liège.

## PHARMACOCINÉTIQUE

L'effet de premier passage hépatique n'autorise pas l'administration de buprénorphine par voie orale. La buprénorphine est administrée sous les formes suivantes : injection intraveineuse, administration sublinguale et administration transdermique (4).

La buprénorphine est métabolisée par N-déalkylation en norbuprénorphine (N-déalkyl buprénorphine). La molécule-mère et ce métabolite peuvent tous deux être conjugués à un groupe glucuronide (5).

La norbuprénorphine est le seul métabolite actif et agit comme un agoniste partiel sur les récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$ , et comme un agoniste complet sur les récepteurs  $\delta$  et ORL-1. Chez l'animal de laboratoire, la norbuprénorphine possède une action analgésique, mais l'effet antalgique est essentiellement dû à la buprénorphine même (6). L'administration de buprénorphine à des doses élevées (8 mg/jour) pendant des périodes de 2 semaines n'a entraîné aucune accumulation de la norbuprénorphine (7).

L'élimination de la buprénorphine se fait pour deux tiers par la bile et pour un tiers par l'urine (6, 7). Comme la buprénorphine est métabolisée au niveau hépatique, les taux plasmatiques et la durée d'action risquent d'être influencés chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique. Par contre, comme les paramètres pharmacocinétiques ne changent pas en cas d'insuffisance rénale, la dose ne doit pas être adaptée. De même, il n'y a pas lieu d'adapter la dose chez les patients âgés (4, 5, 8, 9).

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. De ce fait, le traitement à la buprénorphine ne présente, en théorie, qu'un faible risque d'interactions avec d'autres médicaments (4).

Les pics de concentrations plasmatiques après une prise sublinguale de 0,4 mg sont atteints après 3,5 heures et s'élèvent à 500 pg/ml. Pour 0,8 mg de buprénorphine, ceux-ci s'élèvent à 1.040 pg/ml (4, 5). Les concentrations plasmatiques maximales de 0,3 mg de buprénorphine par voie intraveineuse s'élèvent à 3.625 pg/ml et sont atteintes après 25 minutes. La demi-vie terminale est de 2 à 3 heures (5). L'action analgésique prend effet dans les 10 à 15 minutes suivant l'administration parentérale et atteint sa valeur maximale entre 60 et 90 minutes. Sous ces formes d'administration, la durée d'action est de plus ou moins six heures. Dès lors, il faut

répéter les prises si l'on veut obtenir une analgésie constante.

La pharmacocinétique de l'administration transdermique est différente. La pénétration du principe actif à travers la peau a pour conséquence que 12 à 24 heures sont requises pour obtenir la concentration plasmatique minimale efficace de 100 pg/ml avec le patch de buprénorphine à 70  $\mu\text{g/h}$  et 35  $\mu\text{g/h}$ , respectivement. Cette concentration est considérée comme celle procurant un premier effet analgésique. On poursuivra donc l'antalgique antérieur durant les 24 premières heures d'application. Les taux plasmatiques maximaux sont atteints le troisième jour et sont d'environ 300 et 600 pg/ml pour les patches de 35 et 70  $\mu\text{g/h}$ , respectivement. L'efficacité de la buprénorphine transdermique ne sera donc pas évaluée avant le troisième jour d'application d'un patch. A l'arrêt du traitement, suite à l'effet réservoir des tissus adipeux, la demi-vie d'élimination est de 25-27h. Il n'est donc pas nécessaire d'administrer un nouvel analgésique dans les 24h de retrait du patch, à moins d'une résurgence plus rapide des douleurs (10).

De ces données pharmacocinétiques, on peut déduire que l'administration transdermique est plus lente à agir qu'une administration intraveineuse ou voie orale, mais qu'elle évite les pics de taux plasmatiques, responsables d'effets secondaires plus importants.

## PHARMACODYNAMIQUE

La buprénorphine est un opiacé semi-synthétique présentant une structure tricyclique comparable à celle de la morphine. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elle appartient à la famille des opioïdes puissants (palier III) (11).

Comme pour les autres opiacés, l'action de la buprénorphine passe essentiellement par les récepteurs  $\mu$ . Tous les récepteurs aux opiacés sont des récepteurs couplés aux protéines G. Dès qu'elles sont activées, les protéines G transmettent un signal au sein de la cellule, ce qui entraîne une réduction de l'excitabilité des fibres nerveuses, une libération moindre de neuromédiateurs excitateurs dans les synapses, et donc un effet analgésique.

D'un point de vue pharmacologique, la buprénorphine est classée parmi les agonistes  $\mu$  partiels. Cela impliquerait qu'il n'y ait pas de rapport linéaire entre la dose et le soulagement de la douleur, autrement dit, qu'une augmentation de la dose ne fournirait pas un effet analgésique proportionnel.

La buprénorphine possède une forte affinité aux récepteurs  $\mu$  et se détache lentement du récepteur, ce qui explique son action prolongée et le fait qu'elle n'entraîne que rarement des symptômes de sevrage.

La buprénorphine se distingue des autres opioïdes par son affinité pour les récepteurs  $\delta$  et  $\kappa$ , et par son action agoniste sur le récepteur ORL-1 (6). Ces caractéristiques pourraient expliquer en partie l'efficacité analgésique de la buprénorphine en cas de douleurs neuropathiques (6).

#### EFFET ANALGÉSIQUE À DES DOSES ÉLEVÉES

Il est important de distinguer l'effet analgésique des effets secondaires comme la dépression respiratoire, la sédation et l'euphorie. Des études récentes démontrent que lorsque la buprénorphine est administrée à dose clinique (administration par voie transdermique jusqu'à 140  $\mu\text{g}/\text{h}$ ), elle se comporte comme un agoniste complet pour ce qui est de l'analgésie (11). La pratique clinique n'a pas encore pu établir le dosage au-delà duquel l'effet analgésique serait limité. Des doses jusqu'à 7 mg par voie intraveineuse, ce qui correspond à 14 mg par voie transdermique, ont été utilisées avec un effet analgésique croissant et sans atteindre un plafond analgésique, ni d'aplanissement de la linéarité entre la dose et l'effet (12). Dès lors, nous pouvons affirmer que la buprénorphine – aux doses thérapeutiques – se comporte comme un agoniste complet.

Par contre, cette linéarité entre la dose et l'effet ne s'observe pas pour les effets secondaires. Chez l'homme, Dahan a ainsi montré qu'un doublement de la dose de buprénorphine améliorait l'analgésie sans influencer les paramètres respiratoires (13). L'augmentation de la dose s'accompagne moins fréquemment d'une dépression respiratoire qu'avec d'autres opiacés puissants.

Les rares dépressions respiratoires rapportées n'établissent pas clairement le lien avec la buprénorphine : dans certains cas, des doses élevées de buprénorphine avaient été administrées par voie intraveineuse, dans d'autres, il y avait une poly-médication avec, en général, une consommation simultanée de benzodiazépines. Bien que la buprénorphine cause très rarement une dépression respiratoire, celle-ci, si elle survient, pourra être effectivement contrecarrée par la naloxone (13).

La dose maximale conseillée pour le patch matriciel de buprénorphine est de 2 x 70  $\mu\text{g}/\text{h}$ , ce qui correspond à 240 mg de morphine par voie orale par jour. Toutefois, des doses plus élevées

ont été utilisées avec succès chez des patients cancéreux (14).

#### INSTAURATION ET ARRÊT DE TRAITEMENT PAR BUPRÉNORPHINE TRANSDERMIQUE

En pratique, le patch de buprénorphine s'est révélé assez puissant, autorisant une conversion simple : tous les patients entameront le traitement par le patch de 35  $\mu\text{g}/\text{h}$ , sauf ceux ayant pris plus de 120 mg de morphine par jour, qui pourront commencer par le patch de 52,5  $\mu\text{g}/\text{h}$  (15, 16).

Par prudence, les patients n'ayant jamais consommé d'opiacés commenceront par un demi-patch, voire un quart. Cette titration est réalisée afin de minimiser les effets secondaires des opiacés comme nausées, vomissements, vertiges ...

Le passage de traitements antérieurs, par tramadol, naloxone-tilidine, paracétamol-codéine, morphine ou fentanyl, vers le patch matriciel de buprénorphine, se déroule facilement (17, 18).

Le passage de la buprénorphine par voie sublinguale à la morphine par voie orale se fait sans problème et sans recrudescence de la douleur (17, 18). Lors du retrait d'un patch, les taux plasmatiques décroissent lentement. Il est donc conseillé d'attendre 24 heures avant d'entamer le traitement avec d'autres opiacés, à moins qu'il ne s'agisse également d'une administration transdermique. Le cas échéant, le nouveau patch pourra être appliqué immédiatement après l'enlèvement du patch matriciel de buprénorphine.

Étant donné que la transition d'un opioïde vers un autre peut être indiquée en cas de résistance à un type d'opioïde comme la morphine, le patch matriciel de buprénorphine peut donc être utilisé dans ce cadre également.

#### L'ASSOCIATION DE LA BUPRÉNORPHINE À D'AUTRES OPIACÉS

La possibilité d'associer la buprénorphine à d'autres opiacés a été mise en question en raison de l'affinité importante de la buprénorphine pour les récepteurs  $\mu$ .

Des études précliniques ont cependant démontré que l'association de la buprénorphine à la morphine entraîne un effet additif, voire supra-additif. En d'autres termes, l'administration simultanée des deux molécules résulte en un effet analgésique plus important que celui que l'on pouvait prédire sur base des courbes dose/effet individuelles (19, 20).

Une étude clinique réalisée chez 45 femmes ayant subi une hystérectomie et qui, avant et après l'intervention, avaient reçu de la morphine par voie intrathécale et/ou de la buprénorphine par voie intraveineuse, a démontré que l'association de la morphine à la buprénorphine est plus efficace que chacun des produits utilisés individuellement (20).

A des doses faibles, la buprénorphine et la morphine ont un effet additif, et chez les patients qui sont traités avec des patchs de buprénorphine, on peut envisager l'usage de sirop de morphine ou de morphine à libération immédiate en guise de médication de secours. Mercadante et al. ont montré que cette pratique est sûre et efficace : l'utilisation de morphine chez des patients en soins palliatifs recevant la buprénorphine en traitement de fond ont vu l'intensité moyenne de leurs pics douloureux passer de 7,3 à 2,7 endéans le quart d'heure (21).

De même, il s'est avéré dans la pratique clinique que le patch matriciel de buprénorphine peut être associé avec succès au tramadol, à la buprénorphine et la morphine dans le traitement des pics douloureux (3, 22). En règle générale, on utilisera des doses de 50 mg de tramadol ou de 10 mg de morphine, à libération immédiate, par prise. A partir d'un patch matriciel de buprénorphine de 70 µg/h, des doses 20 mg de morphine orale peuvent être utilisés.

## LES RÉSULTATS CLINIQUES

L'efficacité de la buprénorphine a été démontrée chez des patients souffrant de différents types de douleurs nociceptives et neuropathiques. Les études réalisées dans le domaine des douleurs neuropathiques comprennent la douleur neuropathique post-opératoire, la douleur fantôme, les douleurs après lésion de la moelle, en cas de polyneuropathie et la douleur post-zostérienne (23-26).

La présence d'une composante neuropathique est fréquente en cas de douleur cancéreuse (36%) et non cancéreuse (27).

De plus, la buprénorphine possède une efficacité prouvée en cas de douleur viscérale, comme dans le cas d'une pancréatite, d'une douleur abdominale post-opératoire, d'une néphroli-thiase, d'un syndrome de côlon irritable, d'une hernie hiatale et d'une endométriase (28).

Des études cliniques visant à évaluer l'efficacité du patch matriciel de buprénorphine, démontrent que 9 patients sur 10 éprouvent un soulagement de la douleur qualifié de suffisant à total. Chez les patients cancéreux, la période

de suivi était de 3,3 mois en moyenne; elle était le double en cas de douleur non cancéreuse. Ce dernier groupe comprenait des patients souffrant de lombalgies, de douleurs d'arthrose, d'arthrite rhumatoïde et/ou de douleurs neuropathiques et viscérales (29).

Les indications thérapeutiques du patch matriciel de buprénorphine comprennent les douleurs cancéreuses modérées à sévères et les douleurs sévères qui ne répondent pas aux antalgiques non-opioïdes. Dans la pratique clinique, les domaines d'application du patch matriciel de buprénorphine les plus fréquents en douleurs non cancéreuses sont les douleurs musculo-squelettiques, comme les lombalgies, l'arthrose, ainsi que la douleur neuropathique.

Une étude observationnelle non interventionnelle a inclus 13.179 patients souffrant de douleurs cancéreuses et non cancéreuses modérées à sévères et qui ont été suivis pendant une période de 9 mois. 28% d'entre eux souffraient de douleurs cancéreuses, tandis que les autres présentaient des douleurs non cancéreuses. Les douleurs non cancéreuses comprenaient 77% de douleurs musculaires et/ou squelettiques et 23% de douleurs neuropathiques. Les médecins traitants décidaient eux-mêmes de la dose à prescrire (35 – 52,5 ou 70 µg/h). Chez 78% des patients, le traitement a été instauré avec le patch à 35 µg/h. Chez 18% des patients, la dose de départ fut augmentée. Avant de débiter l'étude, seulement 6% des patients présentaient un contrôle de la douleur qualifié de bon à très bon, mais ce pourcentage grimpa après l'utilisation du premier patch de buprénorphine jusqu'à 71% lors du premier suivi et jusqu'à 80% lors de la dernière évaluation. Moins de 5% des patients ont arrêté le traitement en raison d'un soulagement insuffisant de la douleur. Chez les patients – toutes catégories d'âge confondues – qui souffraient de douleurs malignes et non malignes, le soulagement de la douleur s'avérait être dépendant de la dose. Seulement 10% des patients ont présenté des effets secondaires en rapport avec le traitement.

## SÉCURITÉ ET EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires de la buprénorphine transdermique sont de nature typiquement opioïde, les manifestations indésirables les plus fréquentes étant la nausée, le vomissement, le vertige et le mal de tête. En général, ces effets secondaires sont de nature légère et passagère. Habituellement, ils diminuent avec le temps et disparaissent après 7 à 10 jours, mais pas chez tous les patients. Une titration lente et la mise à



disposition d'antiémétiques permettent de minimiser ces désagréments.

La constipation est un des effets secondaires que l'on rencontre lors de la prise en charge par opioïdes. Dès lors, il est conseillé d'associer l'usage d'un opiacé à des laxatifs osmotiques, afin d'éviter toute obstruction intestinale. La prévalence des cas de constipation chez les patients traités avec le patch matriciel de buprénorphine est de 5,3%; avec le fentanyl par voie transdermique, elle est de 22 à 27% (30).

Les effets secondaires au niveau du système nerveux central, comme la confusion ou les hallucinations, sont moins fréquents par rapport à certains autres opiacés (3).

Contrairement à des opiacés comme la morphine ou le fentanyl, qui sont susceptibles d'augmenter la pression intrabiliaire d'un facteur 10, la buprénorphine n'entraîne aucune contraction des voies biliaires ou du sphincter d'Oddi (31). Cette qualité est d'autant plus importante chez les patients qui souffrent d'une pancréatite chronique ou de pathologies chroniques hépatiques et des voies biliaires.

L'abus de médicaments opioïdes peut être dû à une dépendance psychique ou physique. Eu égard aux propriétés pharmacologiques de la buprénorphine et à la diminution progressive des taux plasmatiques, le risque d'apparition de symptômes de sevrage est minimal. Cela explique, entre autres raisons, le recours à la buprénorphine dans le cadre d'un traitement de substitution (14).

L'influence des opiacés sur le système immunitaire est connue. En l'occurrence, il s'agit de plusieurs changements au niveau des composants cellulaires du système immunitaire, y compris une inhibition de la prolifération des cellules B et T. Lors d'expérimentations animales, la buprénorphine a été comparée au fentanyl : la buprénorphine n'influe pas sur les paramètres immunitaires testés, tandis que le fentanyl avait un effet inhibiteur sur ces paramètres (32). 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 (33-35).

## CONCLUSION

Le patch matriciel de buprénorphine associe les propriétés pharmacologiques spécifiques et la sécurité de la buprénorphine à la facilité d'emploi du patch matriciel.

Les considérations pharmacologiques à propos d'un agoniste  $\mu$  partiel puissant semblent avoir

peu de pertinence clinique : l'action analgésique augmente proportionnellement au dosage de buprénorphine. Les pics douloureux peuvent se traiter avec succès par l'addition d'autres morphiniques.

Les risques de dépendance ou de dépression respiratoire sont inférieurs à ceux des agonistes  $\mu$  purs.

Le patch matriciel de buprénorphine peut être utilisé comme un médicament opioïde puissant dans le traitement des douleurs cancéreuses et non cancéreuses.

## COMMUNIQUÉ

Aucun conflit d'intérêt ou support financier ne fut mentionné par les auteurs.

## BIBLIOGRAPHIE

- Coluzzi F, Pappagallo M.— Opioid therapy for chronic noncancer pain : practice guidelines for initiation and maintenance of therapy. National Initiative on Pain Control. *Minerva Anestesiol*, 2005, **71**, 425-433.
- Kalso E.— Improving opioid effectiveness : from ideas to evidence. *Eur J Pain*, 2005, **9**, 131-135.
- Sittl R, Nuijten M, Nautrup BP.— Patterns of dosage changes with transdermal buprenorphine and transdermal fentanyl for the treatment of noncancer and cancer pain: a retrospective data analysis in Germany. *Clin Ther*, 2006, **28**, 1144-1154.
- Strain EC, Moody DE, Stoller KB, et al.— Relative bioavailability of different buprenorphine formulations under chronic dosing conditions. *Drug Alcohol Depend*, 2004, **74**, 37-43.
- McQuay HJ, Moore RA.— Buprenorphine kinetics. In: Foley KM, Inturrisi CE, eds. *Advances in Pain Research and Therapy*. New York : Raven Press, 1986, 271-279.
- Huang P, Kehner GB, Cowan A, Liuchen LY.— Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, **297**, 688-695.
- Ohtani M, Kotaki H, Sawada Y, Iga T.— Comparative analysis of buprenorphine- and norbuprenorphine-induced analgesic effects based on pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, **272**, 505-510.
- Bullingham RE, Mcquay HJ, Porter EJ, et al.— Sublingual buprenorphine used postoperatively : ten hour plasma drug concentration analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 1982, **13**, 665-673.
- Bullingham RE, Mcquay HJ, Moore A, Bennett MR.— Buprenorphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 1980, **28**, 667-672.
- Budd K.— Buprenorphine and the transdermal system: the ideal match in pain management. *Int J Clin Pract*, 2003, **133**, 9-14.
- McMahon S, Koltzenburg M, eds.— *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, 5th edition. New York. Elsevier Inc, 2005, 444.

12. Budd K.— High dose buprenorphine for postoperative analgesia. *Anaesthesia*, 1981, **36**, 900-903.
13. Dahan A.— Opioid-induced respiratory effects. New data on buprenorphine. *Palliative Medicine*, 2006, **20**, s3-s8.
14. Johnson RE, Fudala PJ, Payne R.— Buprenorphine : considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage*, 2005, **29**, 297- 326.
15. Freye E, Anderson-Hillemacher A, Ritzdorf I, et al.— Opioid rotation from high-dose morphine to transdermal buprenorphine (Transtec) in chronic pain patients. *Pain Pract*, 2007, **7**, 123-129.
16. Sittl R, Likar R, Nautrup BP.— Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study. *Clin Ther*, 2005, **27**, 225-237.
17. Bohme K.— Buprenorphine in a transdermal therapeutic system— a new option. *Clin Rheumatol*, 2002, **21**, S13-S16.
18. Griessinger N, Sittl R, Likar R.— Transdermal buprenorphine in clinical practice – a post-marketing surveillance study in 13,179 patients. *Curr Med Res Opin*, 2005, **21**, 1147-1156.
19. Niv D, Nemirovsky A, Metzner R, et al.— Antinociceptive effect induced by the combined administration of spinal morphine and systemic buprenorphine. *Anesth Analg*, 1998, **87**, 583-586.
20. Nemirovsky A, Chen L, Zelman V, Jurna I.— The antinociceptive effect of the combination of spinal morphine with systemic morphine or buprenorphine. *Anesth Analg*, 2001, **93**, 197-203.
21. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al.— Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J Pain Symptom Management*, 2006, **32**, 175-179.
22. De Barutell C, Gonzales-Escalada JR.— Efficacy and safety of buprenorphine TDS in conjunction with pral tramadol or morphine as rescue medication in the treatment of 390 patients with chronic pain : A summary of two retrospective Spanish multicenter studies. *J Appl Ther Res*, 2007, **6**, 14-24.
23. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, et al.— Post-operative pain and superficial abdominal reflexes after posterolateral thoracotomy. *Ann Thorac Surg*, 1997, **64**, 207-210.
24. Zenz M, Strumpf M, Trya M.— Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage*, 1992, **7**, 69-77.
25. Glynn C, Mcquay HJ, Lloyd JW, et al.— Intrathecal buprenorphine for painful muscle spasms in paraplegic patients. *Pain*, 1984, **18**, S341.
26. Omote K, Ohmori H, Kawamata M, et al.— Intrathecal buprenorphine in the treatment of phantom limb pain. *Anesth Analg*, 1995, **80**, 1030-1032.
27. Grond S, et al.— Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain*, 1999, **79**, 15-20.
28. Arner S, Meyerson BA.— Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain*, 1988, **33**, 11-23.
29. Bohme K.— Buprenorphine in a transdermal therapeutic system – a new option. *Clin Rheumatol*, 2002, **21**, S13-S16.
30. Haazen L, Noorduin H, Megens A, Meert T.— The constipation inducing potential of morphine and transdermal fentanyl. *Eur J Pain*, 1999, **3**, S9-S15.
31. Cuer JC, Dapoigny M, Ajmi S, et al.— Effects of buprenorphine on motor activity of the sphincter of Oddi in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 1989, **36**, 203-204.
32. Martucci C, Panerai AE, Sacerdote P.— Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain*, 2004, **110**, 385-392.
33. Beilin B, Shavit Y, Hart J, et al.— Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg*, 1996, **82**, 492-497.
34. Yeager MP, Colchico TA, Yu CT, et al.— Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology*, 1995, **83**, 500-508.
35. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, et al.— The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg*, 2000, **90**, 1411-1414.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. M.E. Faymonville, Service d'Anesthésie-Réanimation, Centre de la douleur, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.