



La Buprénorphine

Dr. Anna Simon

Strasbourg

annasimon@free.fr





- Je n'ai pas de lien d'intérêts à déclarer.
- Je ne reçois pas d'honoraire pour cette intervention.





Journal of Pain Research

Open Access Full Text Article

Buprenorphine – an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain

This article was published in the following Dove Press journal:
Journal of Pain Research
4 December 2015

REVIEW ARTICLE

Current Knowledge of Buprenorphine and Its Unique Pharmacological Profile

Dovepress

open access to scientific and medical research

REVIEW

2015

© 2010 World Institute of Pain, 1530-7085/10/\$15.00
Pain Practice, Volume 10, Issue 5, 2010 428–450

2010

Joseph Pergolizzi, MD*; Anna Maria Aloisi, MD, PhD¹;
Albert Dahan, MD, PhD²; Joerg Filitz, MD³; Richard Langford, MD, PhD⁴;
Rudolf Likar, MD, FRCA**; Sebastiano Mercadante, MD^{1†};
Bart Morlion, MD^{††}; Robert B. Raffa, PhD^{§§}; Rainer Sabatowski, MD^{§§};
Paola Sacerdote, PhD***; Luis M. Torres, MD, PhD^{†††};
Avi A. Weinbroum, MD^{†††}

Handbook of Methadone Prescribing and Buprenorphine Therapy

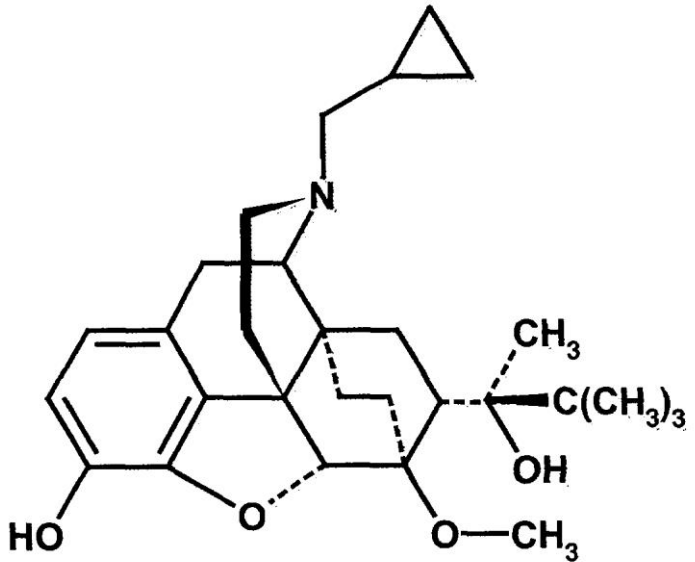
Ricardo A. Cruciani
Helena Knotkova
Editors

2014

Springer



Buprénorphine



- Opiode sémisynthétique dérivé de la thébaine
- Synthétisé en ~ 1968
- Commercialisé en France depuis 1990 (AMM de 1987)
- Molécule très lipophile
- Commercialisation depuis 2001 sous forme de patchs de buprénorphine, actuellement disponibles dans la plupart des pays européens – sauf la France

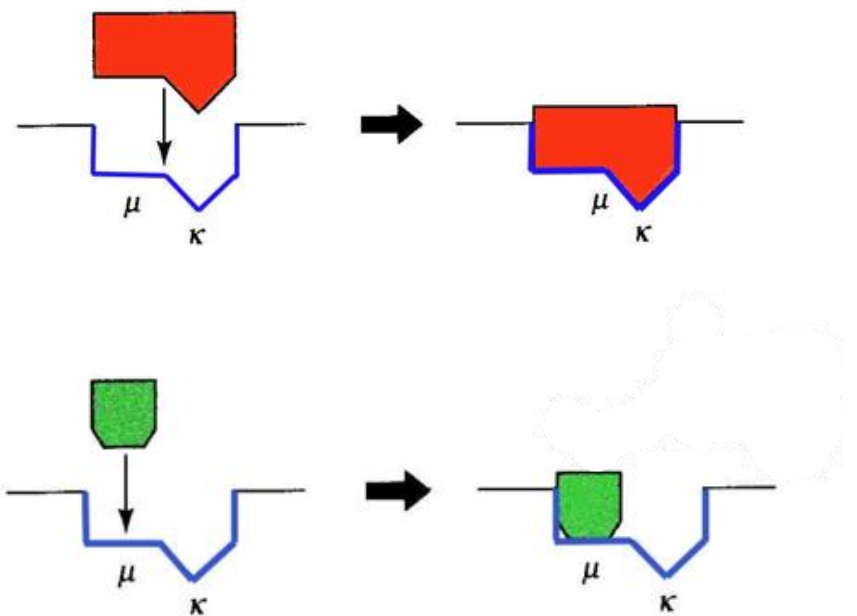


Buprénorphine

- Ce que nous pensions savoir en 2000:
 - Agonist partiel avec un effet plafond pour l'analgésie
 - Susceptible de provoquer des dépressions respiratoires non réversibles par la naloxone
 - Molécule à ne surtout pas associer avec des agonistes purs sous peine de déclencher un syndrome de sevrage
 - Donc, une molécule peu adaptée à la prise en charge de la douleur cancéreuse

C'est faux !

Buprénorphine



Agoniste, morphine, fentanyl, oxycodone etc.

Buprénorphine

- Se comporte au récepteur μ comme un agoniste
- très forte affinité pour les récepteurs opiacés (supérieur à la plupart des agonistes)
- Dissociation du récepteur très lente en 24 à 60 heures



Buprénorphine

British Journal of Anaesthesia 96 (5): 627-32 (2006)
doi:10.1093/bja/ael051 Advance Access publication March 17, 2006

BJA

Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia

A. Dahan^{1*}, A. Yassen², R. Romberg¹, E. Sarton¹, L. Teppema¹,
E. Olofsen¹ and M. Danhof²

Probable-
ment lié à
son activité
antagoniste
au récepteur
kappa

Fréquence respiratoire

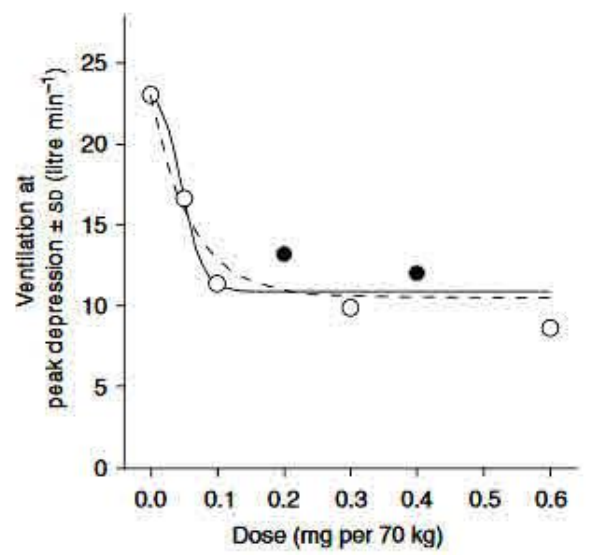


Fig 3 Human buprenorphine dose-respiratory response (peak respiratory depression) relationship. Values are mean. Open symbols: data from ref. 4; closed symbols: data from the current study. Both a sigmoid E-max model (continuous line) and a decaying exponential model (broken line) were fitted to the data. Both model fits indicate that the buprenorphine 0.3 and 0.6 mg data are on the flat part of the dose-response relationship.

Analgésie

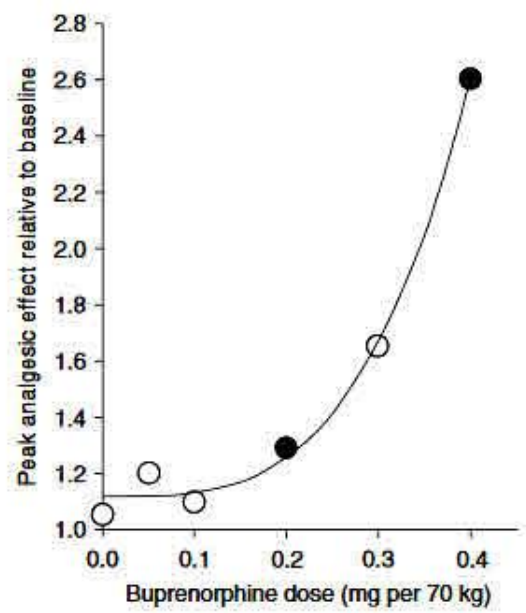
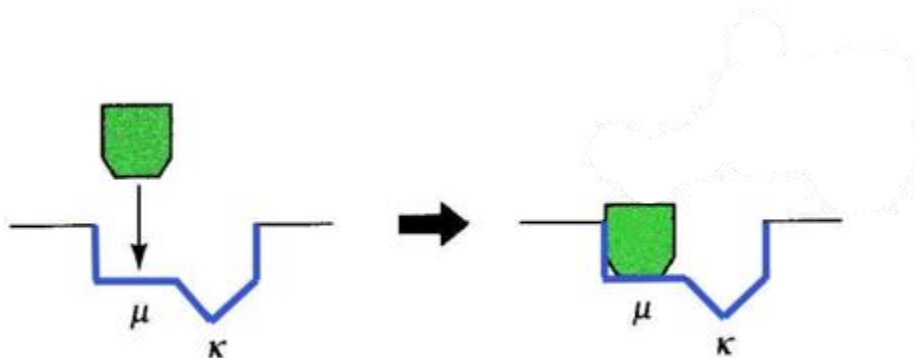


Fig 4 Human buprenorphine dose-response (peak analgesic effect) relationship. Data are mean. Values are relative to baseline: a value of 1.5 indicates a 50% increase in current to achieve pain tolerance. 0.0 mg per 70 kg=placebo (0.9% NaCl). Open symbols: data from ref. 4; closed symbols: data from the current study. To guide the eye a power model was fitted to the data.²⁴



Buprénorphine



Agoniste partiel au récepteur μ
 Antagoniste au récepteur κ et δ
 Agoniste partiel au orphanine-
 opiode-like receptor
 ORL-1





Effects of Intravenous Patient-Controlled Analgesia With Buprenorphine and Morphine Alone and in Combination During the First 12 Postoperative Hours: A Randomized, Double-Blind, Four-Arm Trial in Adults Undergoing Abdominal Surgery

Clinical Therapeutics/Volume 31, Number 3, 2009

Stanislav Oifa, MD¹; Tatiana Sydoruk, MD¹; Ian White, MD²; Margaret P. Ekstein, MD¹; Nissim Marouani, MD³; Shoshana Chazan, RN³; Yehuda Skornick, MD²; and Avi A. Weinbroum, MD^{1,4}

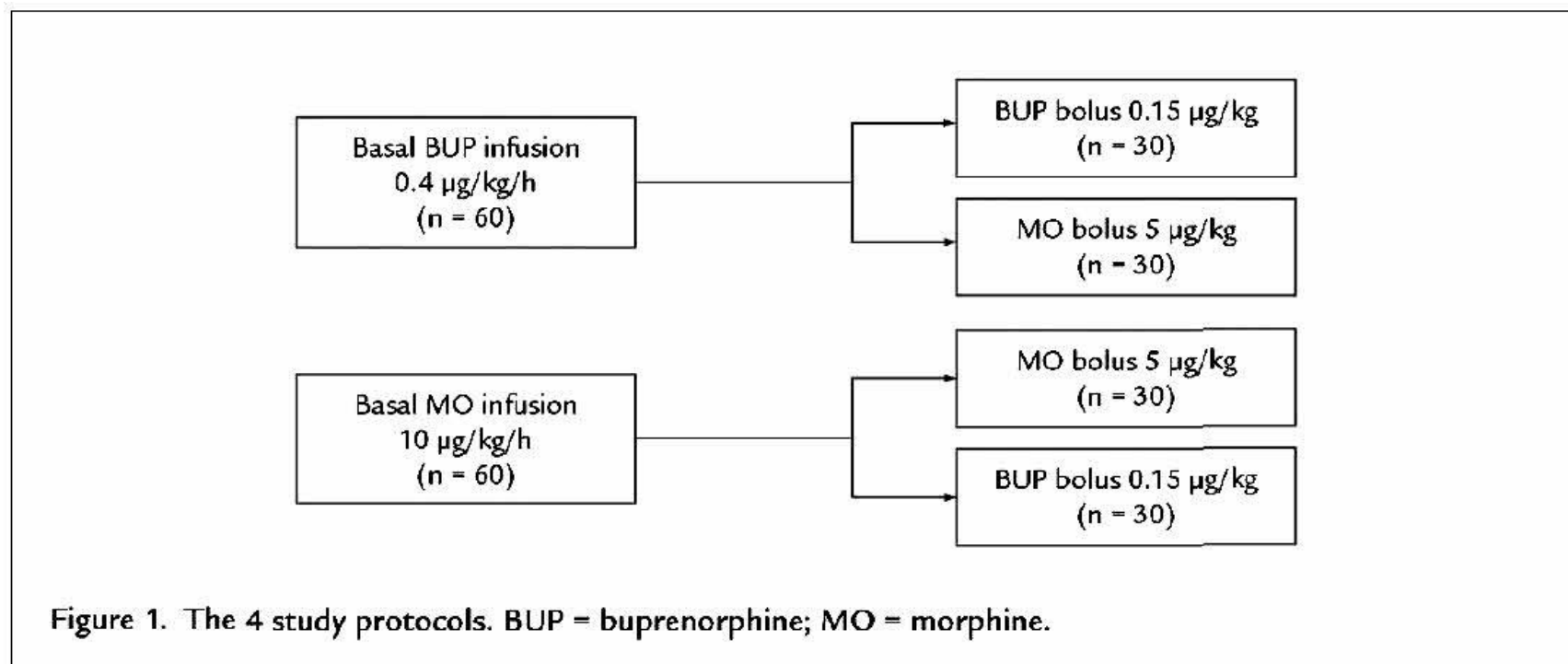
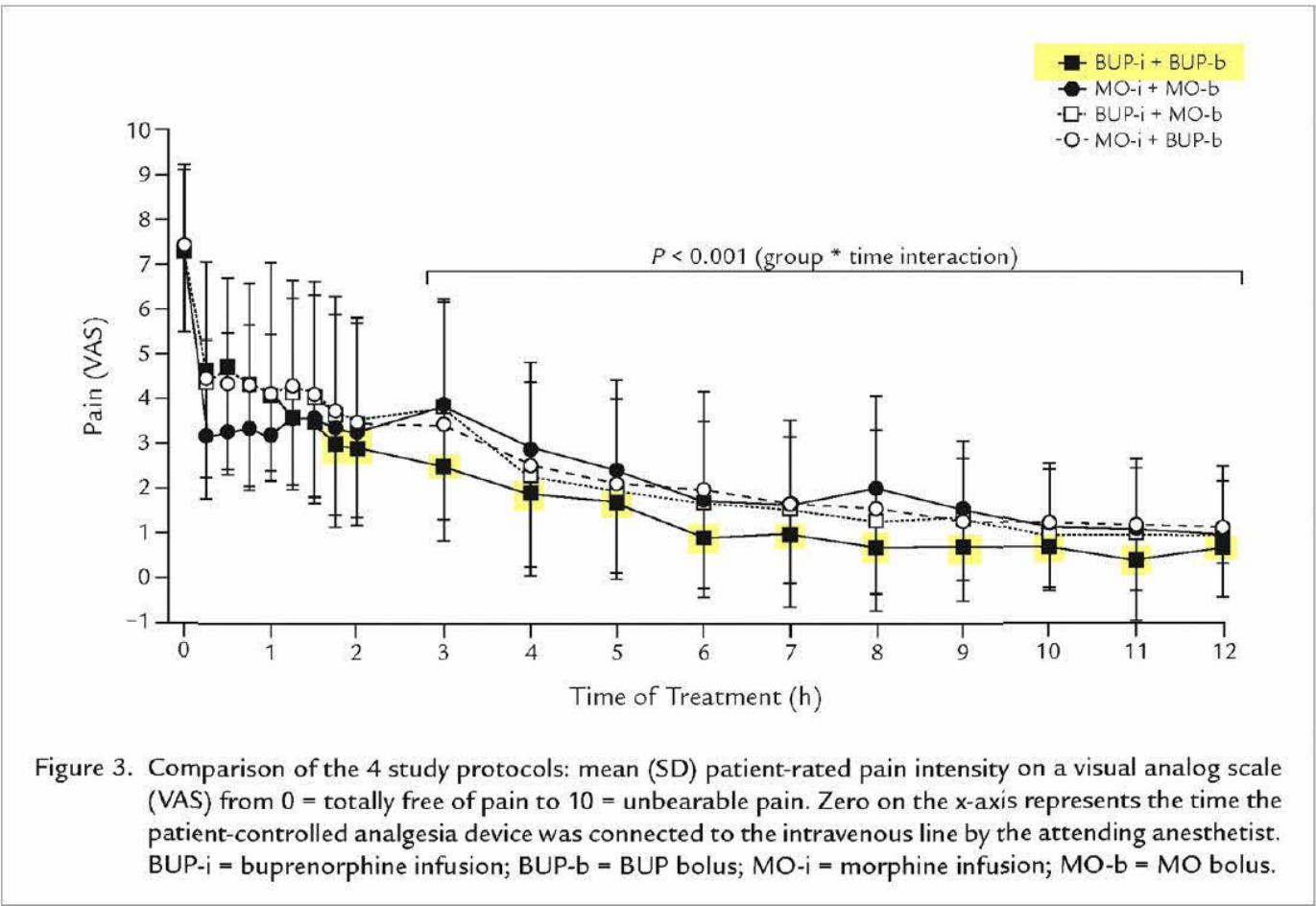


Figure 1. The 4 study protocols. BUP = buprenorphine; MO = morphine.



Effects of Intravenous Patient-Controlled Analgesia With Buprenorphine and Morphine Alone and in Combination During the First 12 Postoperative Hours: A Randomized, Double-Blind, Four-Arm Trial in Adults Undergoing Abdominal Surgery

Clinical Therapeutics/Volume 31, Number 3, 2009



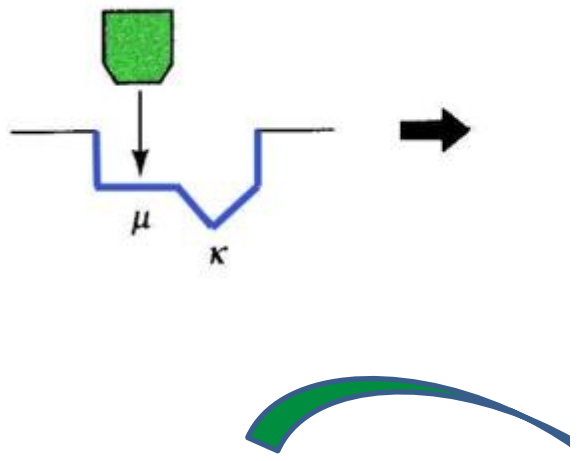
Pas d'interaction négative entre buprénorphine et μ -agoniste

Pas de différence entre les groupes en ce qui concerne les effets secondaires





Buprénorphine



Patient sous
Buprénorphine au long
cours, interdoses de
morphine sont additifs

Patient sous Morphine
au long cours,
interdoses de
buprénorphine →
**Syndrome de
sevrage**





Buprénorphine

- Un syndrome de sevrage se produit uniquement si la buprénorphine entre en compétition avec un agoniste ***qui se trouve déjà au récepteur***



Buprénorphine

- Ce que nous pensions savoir en 2000:
 - Agonist partiel avec un effet plafond pour l'analgésie
 - ***Susceptible de provoquer des dépressions respiratoire non réversible par la naloxone***
 - Molécule à ne surtout pas associer avec des agonistes purs sous peine de déclencher un syndrome de sevrage
 - Donc, une molécule peu adaptée à la prise en charge de la douleur cancéreuse

C'est faux !



Buprénorphine

- La dépression respiratoire est très rare (effet plafond) et n'apparaît quasiment qu'en association avec des benzodiazépines et de l'alcool.
- Elle est réversible avec des doses importantes de Naloxone:
Protocole
 - 2 à 3 mg (= 5 à 7 ampoules de Narcan) en bolus puis
 - 4 mg/h (10 ampoules!) sur une période prolongée (dissociation du récepteur très lente – 24 à 60 heures)



Buprénorphine

- Biodisponibilité
 - IV 100%
 - IM 70%
 - SL en solution 49%
 - SL en comprimé 29% (Temgésic en France)
 - Per Os minime, car premier passage hépatique très important
- Biodisponibilité Naloxone
 - SL ou per os 3%



Buprénorphine

- Métabolisation hépatique au CYP 3A4 avec très peu d'interactions
- Excrétion à 66% par voie biliaire, 33% sous forme de Norbuprenorphine-3-glucuronide (inactif) par voie urinaire
- Circulation entérohépatique
- Début d'effet 30 à 40 minutes
- Tmax 2,5 à 3 heures
- Durée d'action 6 à 12 heures (3 prises/24h)



Buprenorphine – an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain

Table 3 Comparison of safety profile of buprenorphine with other opioids

Opioid	GI safety – constipation	CNS – sedation	Respiratory distress	Immuno suppression	Tolerance	Addiction/ dependence	Hyperalgesia
Morphine	++++	++++	++++	++++	+++	Yes	Yes
Oxycodone	++++	++++	++++	–	+++	Yes	
Hydromorphone		++++	++++	–	?	Yes	
Fentanyl TD	++	++++	++++	++++	+++		Yes
Methadone			++++	?	?		
Buprenorphine TD/SL	++	+	++	–	+	Limited	Anti-hyperalgesia

Notes: Incidence and severity of effect is represented as: +++++, high; +++, moderately high; ++, moderate; +, mild; ?, unknown.

Abbreviations: CNS, central nervous system; GI, gastrointestinal; SL, sublingual; TD, transdermal.

Pas de répercussion sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (hormones sexuels – testostérone)



Buprénorphine

- Cas particuliers:
 - Opiacé de premier choix (à côté de la méthadone) en cas d'insuffisance rénale (pas d'accumulation) et hémodialyse (n'est pas dialysé)
 - Pas d'adaptation des posologies nécessaire en cas d'insuffisance hépatique (sauf sévère)
 - Opiacé particulièrement utile chez la personne âgée
 - Aaurait une efficacité particulière dans les douleurs neuropathiques par son effet anti-hyperalgésiant
 - Activité anti-dépressive et anxiolytique en cours d'exploration (dépression et PTSD)



Equipotent doses to switch from high doses of opioids to transdermal buprenorphine

Sebastiano Mercadante • Alessandra Casuccio •
 Walter Tirelli • Antonello Giarratano

- Morphine 240mg/24h → 140µg/h
- Fentanyl patch 50µg/h → 70µg/h

Posologies
 antalgiques:
 0,1 à 10 mg

Temgésic*
 Cp 0,2 mg
 Amp 0,3 mg

Subutex*
 Cp 0,4 mg
 2,0 mg
 8,0 mg

Dosage du patch	35 µg/h (= 0.84 mg/24h)	52.5 µg/h (= 1,26 mg/24h)	70 µg/h (= 1,68 mg/24h)	2 x 70 µg/h (= 3,36 mg/24h)
Opiacés faibles - Tramadol (po) - Dihydrocodéine	150-300mg 120-240mg	300-450mg 240-360mg	450-600mg	
Opiacés forts - Buprénorphine (sublingual) - Morphine (po)	0,4 – 0,8mg 30 – 60mg	0,8 – 1,2mg 60 – 90mg	1,2 – 1,6mg 90 – 120mg	1,6 – 3,2mg 120 – 240mg



Merci !

annasimon@free.fr

