

Dr Jean-Pol Tassin*

* Directeur de recherches Inserm, CNRS UMR7148, Collège de France, 11, place Marcelin Berthelot, F-75231 Paris Cedex 05

Courriel : jean-pol.tassin@college-de-france.fr

Reçu juin 2008, accepté novembre 2008

Ajout d'un antagoniste opiacé à la buprénorphine

Résumé

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ -opiacés qui est utilisé comme traitement de substitution afin d'aider les patients dépendants des opiacés. Compte tenu de ses caractéristiques biologiques, la buprénorphine possède un potentiel de détournement de son usage thérapeutique. L'ajout d'un antagoniste opiacé – la naloxone – à la buprénorphine a pour but de limiter son attractivité sur le marché noir en décourageant son utilisation par les voies intraveineuse et nasale. En effet, contrairement à la buprénorphine qui a une bonne biodisponibilité en utilisation sublinguale (40 %), la biodisponibilité de la naloxone dans les mêmes conditions est faible (de 3 à 10 %). L'action antagoniste de la naloxone ne devrait donc apparaître qu'en injection intraveineuse, intranasale ou éventuellement intramusculaire. À partir de données publiées sur les affinités des deux composés pour leurs récepteurs, ainsi que sur leurs temps de demi-vie, cet article vise à analyser les effets de cette association dans le rapport 4/1 (buprénorphine/naloxone) tel qu'il a été choisi. Ce rapport semble suffisamment bas pour diminuer la valeur hédonique de la buprénorphine lorsqu'elle n'est pas prise en sublinguale sans être néanmoins trop faible, ce qui risquerait d'entraîner systématiquement un état de manque.

Mots-clés

Buprénorphine – Naloxone – Récepteur opiacé – Substitution – Injection intraveineuse.

Les récepteurs opiacés se composent essentiellement de trois sous-groupes dénommés μ , δ et κ . Les actions cliniques et précliniques dues à la stimulation de ces trois sous-types de récepteur opiacé se caractérisent de la façon suivante :

- la stimulation du récepteur μ , dont l'agoniste endogène est la β -endorphine, induit une euphorie mais aussi une

Summary

Addition of an opioid antagonist to buprenorphine

Buprenorphine is a μ -opioid receptors partial agonist which is used as opiate replacement therapy to help opioid-dependent patients. Buprenorphine has a potential for abuse due to its pharmacological characteristics. Addition of an opioid antagonist, naloxone, to buprenorphine is designed to limit its attractiveness on the black market by discouraging its use via the intravenous and nasal routes, as, unlike buprenorphine which has a good bioavailability via the sublingual route (40 %), naloxone has a low bioavailability (3 to 10 %) under these conditions. The antagonist action of naloxone should therefore only be observed by intravenous injection and intranasal administration or possibly intramuscular injection. Based on published data concerning the affinities of the two compounds for their receptors and their half-lives, this article analyses the effects of this combination in the chosen ratio of 4/1 (buprenorphine/naloxone). This ratio appears to be sufficiently low to decrease the hedonistic value of buprenorphine when it is not taken sublingually without being too low, which would be associated with a risk of systematically inducing withdrawal symptoms.

Key words

Buprenorphine – Naloxone – Opioid receptor – Replacement therapy – Intravenous injection.

analgésie, une dépression respiratoire, une rétention d'urine et une constipation motrice ; elle induit aussi une catatonie chez le rat et une augmentation de l'activité locomotrice chez la souris avec une diminution des verticalisations chez le rongeur ;

- la stimulation du récepteur δ , dont l'agoniste endogène est la leu-enképhaline, induit des phénomènes identiques

à ceux dus à la stimulation du récepteur μ , à l'exception d'une curiosité chez le rongeur (augmentation des verticalisations et des visites dans les trous) ; la tolérance et la dépendance sont en principe non croisées avec celles dues à la stimulation des récepteurs μ ;

- enfin, le récepteur κ , dont l'agoniste endogène est la dynorphine A, entraîne une analgésie (en particulier médullaire), une inhibition de l'activité locomotrice, une myorelaxation et une dysphorie.

Buprénorphine et naloxone

La buprénorphine est un opiacé non sélectif utilisé comme opiacé de substitution. Elle est considérée comme un agoniste partiel des récepteurs μ ayant une très bonne affinité ($K_d = 0,77$ nM) et comme un antagoniste des récepteurs δ et κ avec des affinités qui restent bonnes (respectivement 2,2 et 1,1 nM) (1). Des études récentes indiquent cependant que, même si les effets analgésiques de la buprénorphine semblent majoritairement dus à la stimulation des récepteurs μ , les récepteurs δ et κ participent avec les récepteurs μ à l'effet euphorisant de la buprénorphine (2). Selon ces auteurs, la buprénorphine serait donc aussi un agoniste partiel des récepteurs δ et κ . Autre caractéristique, la buprénorphine est extrêmement lipophile, ce qui lui confère un long temps de demi-vie dans l'organisme comme nous le détaillerons plus loin.

La buprénorphine, en tant que traitement de substitution, est administrée par voie sublinguale. Son caractère d'agoniste partiel lui confère un effet euphorisant plus faible que celui de la morphine ou de la méthadone. Malgré cette limite, les conditions de sa mise à disposition ont peut-être favorisé son trafic et cela d'autant plus que l'effet euphorisant de la buprénorphine peut être augmenté lorsqu'elle est injectée. Le trafic et le mésusage sont donc deux aspects problématiques de son utilisation. Afin de limiter ces deux inconvénients, il a été proposé d'associer la buprénorphine à un antagoniste opiacé non spécifique, la naloxone. Les affinités de la naloxone pour les récepteurs μ , δ et κ sont respectivement de 1,2, 19 et 12 nM (1). Contrairement à la buprénorphine qui a une bonne biodisponibilité en utilisation sublinguale (40 %), la biodisponibilité de la naloxone est faible (de 3 à 10 %) (3). Elle n'est donc réellement efficace qu'en injection intraveineuse, intranasale ou éventuellement intramusculaire (4, 5). Le mélange de buprénorphine et de naloxone (Suboxone®) devrait donc permettre de diminuer la valeur hédonique de la buprénorphine en injection (intraveineuse, intranasale ou intramusculaire) sans en changer les caractéristiques en utili-

sation sublinguale. La mise à disposition de la buprénorphine haut dosage (BHD) sous la forme d'une association buprénorphine/naloxone a pour objectif de diminuer le trafic et le mésusage.

L'injection de naloxone, en tant qu'antagoniste des récepteurs opiacés, peut cependant déclencher un état de manque chez l'utilisateur d'opiacés dépendant. Il a donc été proposé de fixer le rapport entre les quantités de buprénorphine et de naloxone à quatre parties de buprénorphine pour une de naloxone (4/1) (6, 7). Ce rapport est suffisamment bas pour diminuer la valeur hédonique de la buprénorphine (8/1 est sans effet), mais pas trop faible afin de ne pas entraîner systématiquement un état de manque (ce qui est le cas pour les rapports 2/1 et 1/1).

Les effets de la naloxone chez un usager d'opiacés substitué par la buprénorphine sont cependant complexes et plusieurs points méritent d'être soulignés :

- l'affinité de la buprénorphine est toujours meilleure que celle de la naloxone, quel que soit le récepteur opiacé envisagé, μ , δ ou κ . La buprénorphine n'est donc que très difficilement déplacée des récepteurs opiacés par la naloxone (8) ; il faut dix fois plus de naloxone pour déplacer la buprénorphine des récepteurs opiacés que pour déplacer la méthadone (1) ou, vraisemblablement, la morphine ;
- cependant, en injection, lorsque les récepteurs opiacés sont libres, la vitesse de fixation de la naloxone (plateau atteint en deux à quatre minutes) (9) est toujours plus rapide que celle de la buprénorphine (le plateau n'est atteint qu'en un peu moins d'une heure) (10) ;
- en revanche, le temps de demi-vie de la naloxone est de trois à 320 fois plus faible que celui de la buprénorphine. La naloxone se fixe donc la première, mais la buprénorphine reste seule dans l'organisme dans les deux heures qui suivent l'injection ;
- enfin, l'ensemble de ces données suggère que l'association buprénorphine/naloxone prise en sublinguale avant son injection protège des effets aversifs de l'association buprénorphine/naloxone en injection.

Il est donc nécessaire, pour prévoir les effets de l'association buprénorphine/naloxone en injection, de tenir compte des quatre paramètres suivants :

1. La variabilité individuelle : la demi-vie de la buprénorphine varie de neuf à 161 heures (soit un facteur 18) avec une valeur médiane de 28 heures. La demi-vie de la naloxone varie de 30 minutes à trois heures (facteur 6) avec une valeur médiane de 90 minutes (11). Cette grande variabilité fait que les valeurs moyennes restent voisines, quels que soient les modes d'administration (1). À titre de

comparaison, la demi-vie de la morphine est de deux heures et demie et celle de la méthadone de 25 heures (9).
2. L'histoire de l'individu : dépendant ou non dépendant, ayant utilisé de l'héroïne, de la méthadone, de la buprénorphine haut dosage ou l'association buprénorphine/naloxone, en injection intraveineuse ou sublinguale.

3. Le temps écoulé depuis la dernière prise de l'un des produits précédents (cf. 2) (consommateur fréquent ou occasionnel).

4. Enfin, la dose de l'association buprénorphine/naloxone est importante, y compris en ne considérant que la comparaison 4/1.

Tous ces paramètres sont interdépendants : un injecteur occasionnel avec une faible demi-vie de buprénorphine risque de ressentir plus d'effets aversifs qu'un injecteur fréquent avec une longue demi-vie de buprénorphine. Inversement, un injecteur occasionnel avec une longue demi-vie de buprénorphine risque de ressentir moins d'effets aversifs qu'un injecteur fréquent avec une courte demi-vie de buprénorphine.

Conclusion

Pour l'association buprénorphine/naloxone (Suboxone®) dans un rapport 4/1, des syndromes de manque dus à l'injection intraveineuse peuvent apparaître. La communication de cette donnée aux praticiens, pharmaciens et usagers est évidemment cruciale pour une bonne efficacité de l'association buprénorphine/naloxone. Ces états de manque sont plus probables chez les dépendants utilisateurs d'héroïne ou de méthadone, mais ils ne sont pas systématiques, surtout si la dose reste inférieure à 8 mg de buprénorphine (2 mg de naloxone), étant donné qu'il faut un milligramme de naloxone chez l'homme pour occuper 50 % des récepteurs opiacés libres (12). Enfin, ils ne devraient pas dépasser une quinzaine de minutes (6).

D'une façon générale, il semble raisonnable de considérer que l'addition de la naloxone à la buprénorphine va globalement diminuer, d'une part, le caractère euphorisant de la buprénorphine seule lorsqu'elle est injectée (13) et, d'autre part, l'effet intense que cherche à produire l'injection. ■

J.-P. Tassin

Ajout d'un antagoniste opiacé à la buprénorphine

Alcoologie et Addictologie 2009 ; 31 (1) : 37-39

Références bibliographiques

- 1 - European Medicines Agency. Suboxone. European Public Assessment Report. Londres : EMEA, 2006 (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/suboxone/suboxone.htm>).
- 2 - Ide S, Minami M, Satoh M, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Buprenorphine antinociception is abolished but naloxone-sensitive reward is retained, in μ opioid receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacol* 2004 ; 29 : 1656-1663.
- 3 - Harris DS, Jones RT, Welm S, Upton RA, Lin E, Mendleson J. Buprenorphine and naloxone co-administration in opiate-dependent patients stabilized on sublingual buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 2000 ; 61 : 85-94.
- 4 - Loimer N, Hofmann P, Chaudhry HR. Nasal administration of naloxone is as effective as the intravenous route in opiate addicts. *Int J Addict* 1994 ; 29 : 819-827.
- 5 - Kelly AM, Kerr D, Dietze P, Patrick I, Walker T, Koutsogiannis Z. Randomised trial of intranasal versus intramuscular naloxone in pre-hospital treatment for suspected opioid overdose. *MJA* 2005 ; 182 (1) : 24-27.
- 6 - Mendelson J, Jones RT. Clinical and pharmacological evaluation of buprenorphine and naloxone combinations: why the 4:1 ratio for treatment? *Drug Alcohol Depend* 2003 ; 70 : 529-537.
- 7 - Mendelson J, Jones RT, Welm S, Baggot, Fernandez I, Melby AK, Nath RP. Buprenorphine and naloxone combinations: the effects of three dose ratios in morphine-stabilized, opiate-dependent volunteers. *Psychopharmacology* 1999 ; 141 (1) : 37-46.
- 8 - Yassen A, Olofsen E, Van-Dorp E, Sarton E, Teppema L, Danho M, Dahan A. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the reversal of buprenorphine-induced respiratory depression by naloxone: a study in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinetics* 2007 ; 46 (11) : 965-980.
- 9 - Berkowitz BA. The relation of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. *Clinical Pharmacokinetics* 1976 ; 1 : 219-230.
- 10 - Mendelson J, Jones RT, Fernandez I, Welm S, Melby AK, Baggot MJ. Buprenorphine and naloxone interactions in opiate dependent volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1996 ; 60 : 105-114.
- 11 - Chiang CN, Hawks RL. Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone. *Drug Alcohol Depend* 2003 ; 70 (2 Suppl.) : S39-S47.
- 12 - Melichar JK, Nutt DJ, Malizia AL. Naloxone displacement at opioid receptor sites measured in vivo in the human brain. *Eur J Pharmacol* 2003 ; 459 : 217-219.
- 13 - Alho H, Sinclair D, Vuori E, Holopainen A. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug and Alcohol Depend* 2007 ; 88 : 75-78.