

BUPRENORPHINE

DEFINITION

La buprénorphine est un opioïde semi-synthétique, dérivée de la thébaine, un alcaloïde de l'opium. Elle est utilisée en thérapeutique comme analgésique (Temgésic®) sous forme de comprimés sub-linguaux ou de solution injectable et indiquée dans le traitement des douleurs intenses, en particuliers post-opératoires ou néoplasiques. Elle est également utilisée comme traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés (Subutex® en comprimés à administrer par voie sublinguale), dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

L'administration de drogues de substitution sous contrôle médical s'accompagne habituellement d'un dépistage urinaire pour vérifier l'absence de prise de drogues illicites. Ce dépistage n'est pas obligatoire pour la prescription de buprénorphine ; il l'est, en revanche, dans les cas de substitutions à la méthadone. A efficacité équivalente, la buprénorphine a l'avantage d'entraîner un syndrome de sevrage beaucoup moins important, alors que la méthadone utilisée au long cours conduit à une dépendance prolongée de type morphinique. En 2001, l'observatoire français des drogues et toxicomanies estimait entre 150 et 180 000, le nombre de sujets dépendants aux drogues de type opiacés ou cocaïne, dont plus de 70 000 sous traitement par la buprénorphine (contre quelques milliers pour la méthadone).

La buprénorphine est un agoniste antagoniste morphinique qui se fixe au niveau des récepteurs cérébraux mu et kappa. Son effet dans le traitement de substitution des opioïdes est attribué à sa liaison lentement réversible aux récepteurs mu qui minimiserait de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants.

L'activité agoniste partielle de la buprénorphine lui confère une grande sécurité d'emploi, en limitant ses effets dépressifs notamment cardiorespiratoires.

PHARMACOCINETIQUE

Absorption par voie sublinguale	15 à 55 %
Pic plasmatique (Tmax)	90 minutes
1/2 vie plasmatique	2 à 5 heures, mais longue durée d'action du fait de sa lipophilie et donc de ses concentrations cérébrales élevées et de sa forte fixation tissulaire.
Métabolisme	Par N-désalkylation par le CYP3A4* et glucuroconjugaison de la molécule mère et du dérivé désalkylé.
Elimination	A 80 % dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glucuroconjugués ; 20 % par voie urinaire.

* Attention aux interactions médicamenteuses : les inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme le kétoconazole, l'itraconazole le ritonavir, le nelfinavir ou l'indinavir entraînent une augmentation de la concentration maximale (Cmax) et de l'aire sous la courbe (AUC) de la buprénorphine (dont une diminution de la posologie peut être nécessaire). Les interactions de la buprénorphine avec les inducteurs du CYP3A4 (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et rifampicine) n'ont pas été étudiées, mais nécessitent une surveillance en cas de co-administration.

INDICATIONS DU DOSAGE

- En cas d'intoxication à la buprénorphine, dont les causes principales sont l'utilisation détournée de Subutex® par voie intra-veineuse (après avoir écrasé les comprimés sous forme de poudre et filtré l'injectat) et, éventuellement son association à d'autres dépressifs du système nerveux central. En outre, certains sujets en consomment pour atténuer les effets secondaires de prises importantes de psychostimulants comme le LSD, l'ecstasy ou les amphétamines.

Le tableau clinique en cas d'intoxication est, d'une manière générale, celui d'une intoxication aux opiacés (nausées, vomissements, difficultés respiratoires, vertiges, état de confusion, somnolence), avec plus particulièrement, sudation excessive, mydriase et hallucinations, pouvant entraîner le décès.

- Contrôle de l'observance en cas de traitement substitutif (dépistage urinaire).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION – TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Conformément à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, toute demande de dosage de médicaments doit comporter impérativement : les raisons de la prescription (recherche d'efficacité ou de toxicité), l'heure du prélèvement, la date de début du traitement et/ou de l'éventuelle modification de posologie, les renseignements posologiques (quantité administrée, fréquence, voie d'administration), ainsi que l'âge, la taille et le poids du sujet lorsque cela est possible.

METHODES DE DOSAGE

Dépistage : immunochimique, immunoenzymatique.

Méthodes de confirmation spécifiques : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, HPLC couplée à la spectrométrie de masse ou HPLC-UV.

VALEURS DE REFERENCE

A titre indicatif :

Dans les urines, en immuno-enzymologie :

Concentration < 1 µg/l : pas d'élimination de buprénorphine dans les urines.

Concentration de 1 à 2,5 µg/l : résultat douteux.

Concentration > 2,5 µg/l : présence de buprénorphine dans les urines.

Dans le sérum :

Dans le cadre d'un traitement antalgique, les concentrations sériques de buprénorphine observées sont habituellement de 0,5 µg/l.

Dans le cadre d'un traitement substitutif, les concentrations sériques de buprénorphine observées sont habituellement < 10 µg/l.

INTERPRETATION

Sous traitement par buprénorphine, les concentrations urinaires peuvent être très élevées, jusqu'à 1000 µg/l et plus.

La phase d'élimination terminale étant prolongée (20 à 25 heures), un dosage sérique est nécessaire en cas d'intoxication.

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Pepin G., Cheze M., *Opiacés et produits de substitution*, Encycl Med Biol, Elsevier, Paris 2003.

■ Pepin G., Dubourvieux N., Cheze M., *Opiacés et opioïdes: usages, effets, dépistage, dosage*, Revue française des laboratoires 2000; 322:41-45.

■ Pepin G., *Opiacés et opioïdes*. In: *Toxicologie et pharmacologie médico-légales*, coordinateur P. Kintz, Collection Option/Bio, Elsevier Ed, Paris 1998 : 366-72.

■ Dictionnaire Vidal®.

■ Bartoli M., Berny C., Danel V., et al, *Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves*, Ann Biol Clin 2012;70(4) :431-50.