FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AOÛT 2021

Focus

L'association de tilidine/naloxone (Valtran®) sera retirée du marché

L'association de **tilidine + naloxone**, mieux connue sous le nom de **Valtran®**, ne sera **plus commercialisée (tant les gouttes que les comprimés à libération prolongée).** Les données de consommation ainsi que le retour des experts montrent que le Valtran® est souvent utilisé de façon chronique et qu'il existe en pratique une importante problématique d'abus. **Du fait de l'association de la tilidine et de la naloxone, une rotation d'opioïdes vers un autre opioïde (même à action faible) n'est pas un choix judicieux. Le sevrage progressif, tout en n'étant pas facile, est une option rationnelle.** L'arrêt brutal du Valtran® peut entraîner des symptômes de sevrage. **Le présent article propose des schémas concrets de sevrage progressif permettant de réduire correctement les doses de gouttes ou de comprimés à libération prolongée de Valtran®.** Pour la prise en charge des symptômes de sevrage, voir le Folia "Sevrage progressif des opioïdes dans le cadre de douleurs chroniques" de juin 2021. Si la réduction de dose s'avère difficile, il est recommandé de se **concerter ou d'adresser le patient à un algologue ou un médecin spécialisé dans la prise en charge des dépendances**.

L'association de **tilidine + naloxone** (un opioïde associé à un antagoniste opioïde), mieux connue sous le nom de **Valtran®** (voir le Répertoire 8.3.2.), **ne sera plus commercialisée**. Tant les **gouttes que les comprimés à libération prolongée ne seront plus disponibles sur le marché** après épuisement des stocks. Si la demande de Valtran® reste égale, on présume que les stocks seront épuisés en décembre 2021.

La tilidine est un opioïde modérément puissant, commercialisé en Belgique et au Luxembourg en association avec la naloxone, un antagoniste opioïde. L'emploi de l'association de tilidine + naloxone est déconseillé depuis des années par le CBIP. Le Répertoire formule le commentaire suivant : "*L'association de tilidine + naloxone a pour objectif de lutter contre un usage abusif. Lorsque cette association est utilisée aux doses normales, on s'attend à ce que la naloxone n'atteigne pas la circulation générale (en raison de la métabolisation lors du premier passage hépatique). En cas de prise de doses trop élevées ou trop fréquentes, la naloxone pourrait, malgré un premier passage hépatique, quand même atteindre la circulation générale et contrecarrer l'effet de la tilidine. Cela signifie aussi que cette association n'a pas d'intérêt dans les situations où il est nécessaire d'augmenter la dose, comme p.ex. chez les patients en phase terminale.*"

Les données de consommation ainsi que le retour des experts montrent que l'association de tilidine + naloxone (Valtran®) est souvent utilisée de façon chronique et qu'il existe en pratique une importante problématique d'abus.

En Belgique, quelque 60 000 personnes ont utilisé l'association de tilidine + naloxone en 2017.[2] La consommation de tilidine + naloxone en Belgique a diminué de 17% entre 2006 et 2017 (mesurée en consommation de millions de DDD, *defined daily doses*, doses quotidiennes définies). Un passage au tramadol est une explication possible de cette tendance à la baisse.[2] Il est remarquable qu'un utilisateur de cette association sur 10 est un "utilisateur important et chronique", défini comme "utilisant plus de 365 DDD par année calendrier.[3]
La consommation chronique la plus importante augmente fortement à partir de l'âge de 40 ans, pour atteindre un maximum entre 50 et 70 ans, après quoi elle baisse à nouveau entre 70 et 79 ans. C'est surtout la forme buvable en gouttes, à action rapide, qui est utilisée.[3]
Sans vouloir généraliser, les experts estiment que la tilidine + naloxone (Valtran®) est souvent utilisée longtemps (et trop) par les patients avec des douleurs chroniques, en association avec d'autres analgésiques et benzodiazépines, le tout greffé sur une problématique psychosociale sous-jacente.

L'arrêt brutal de l'utilisation peut entraîner des symptômes de sevrage potentiellement sévères.

Le but de cet article est de proposer un guide pour réduire progressivement l'association de tilidine + naloxone (Valtran®) avec le maximum de sécurité. **Du fait de l'association de la tilidine et de la naloxone, une rotation d'opioïdes vers un autre opioïde n'est pas un choix judicieux. Seul le sevrage progressif est une option rationnelle.** Bien que le médecin et le patient puissent craindre que la douleur chronique pour laquelle le produit a été initialement instauré réapparaisse et devienne insupportable en cas de réduction de dose, nous rappelons que l'effet analgésique des opioïdes utilisés sur base chronique est (très) fortement réduit [voir également l'article des Folia "Sevrage progressif des opioïdes dans le cadre de douleurs chroniques", juin 2021]. Le retrait du Valtran® du marché crée une occasion unique d'arrêter chez de nombreux patients l'emploi inutile ou inadéquat des opioïdes dans une population majoritairement âgée. **Le passage à un autre opioïde (même faible) n'est ni étayé, ni opportun.**

Il n'existe que peu d'arguments scientifiques sur les schémas de sevrage progressif de la tilidine + naloxone, et nous faisons dès lors appel aux guides de pratique les plus récents et aux opinions d'experts. Nous recommandons également la lecture de l'article des Folia "Sevrage progressif des opioïdes dans le cadre de douleurs chroniques" (juin 2021) qui approfondit les divers aspects du sevrage progressif des opioïdes.

Il est demandé aux médecins d'évoquer dès maintenant avec leurs patients l'arrêt de la commercialisation et le sevrage progressif du Valtran® et de ne plus prescrire le produit que dans le cadre du sevrage progressif. Le schéma de sevrage ci-dessous mentionne le nombre concret de préparations nécessaires pour couvrir le schéma complet. Cette quantité dépend du nombre de doses quotidiennes que le patient prend.

Plan de traitement pour le sevrage progressif

Comme le Valtran® est souvent utilisé longtemps sur une base chronique, le**sevrage progressif** sera souvent **compliqué**. La concertation entre le médecin traitant, le pharmacien et le patient sera nécessaire, ainsi qu'un temps suffisant. Si le processus s'avère trop difficile, il se **déroulera de préférence en concertation avec un algologue ou un médecin spécialisé dans la prise en charge des dépendances, ou en envisageant d'adresser le patient au spécialiste.**

La probabilité de **symptômes de sevrage** est grande. Nous vous renvoyons à l'article des Folia "Sevrage progressif des opioïdes dans le cadre de douleurs chroniques" (juin 2021), qui expose ces symptômes et leur traitement éventuel. Il est important, lors de l'apparition de symptômes de sevrage, de s'arrêter à la dose précédente du schéma de sevrage jusqu'à ce que le patient se sente prêt à poursuivre le sevrage. Il faut absolument éviter d'augmenter à nouveau la dose.

Par analogie avec les schémas de sevrage concrets proposés dans les Folia de juin 2021, nous proposons ci-dessous des schémas de sevrage pour les gouttes et pour les comprimés à libération prolongée de tilidine + naloxone (Valtran®). Il s'agit d'un fil conducteur visant à effectuer une réduction aussi progressive que possible. L'adaptation individuelle de ce schéma comme par exemple un étalement plus long est toujours réalisable, en concertation avec le patient. Il est évident qu'il faudra tenir compte du fait que la disponibilité du Valtran® diminuera progressivement au cours des mois à venir.

Schéma de sevrage pour la tilidine + naloxone (Valtran ®): en gouttes

Procédez selon les étapes suivantes:

- Il est recommandé de **réduire la prise des gouttes à trois prises par jour, toujours au même moment,** afin de maintenir des taux plasmatiques les plus réguliers possibles. Idéalement toutes les 8 heures.
- **Comptez le nombre total de gouttes** que le patient prend **chaque jour**.
- **Cherchez dans la 1ère colonne** du tableau ci-dessous le **nombre de gouttes le plus proche de ce total**. La 2ème colonne donne le nombre de gouttes par prise toutes les 8 heures.
  - Si le **nombre de gouttes est supérieur à 120 gouttes par jour, réduisez chaque jour de 6 le nombre de gouttes** (c'est-à-dire diminuez chaque prise toutes les 8 heures de 2 gouttes). Une fois arrivé à 120 gouttes par jour, passez à l'étape ci-dessous.
  - Si le **nombre de gouttes est inférieur à 120 gouttes par jour, réduisez chaque jour de 3 gouttes la dose totale** (c'est-à-dire réduisez d'une goutte chaque prise toutes les 8 heures) jusque 0.
- L'avant-dernière colonne montre **le temps nécessaire pour couvrir le schéma de sevrage.** Le maximum est de 8,5 semaines.

Le schéma commence à la dose maximale de la préparation.

- La dernière colonne est une estimation du **nombre total de flacons nécessaires pour réaliser le sevrage,** à partir du moment où on instaure le schéma.
- **Si le sevrage selon ce schéma s'avère difficile, il est conseillé de le faire en concertation avec un algologue ou un médecin spécialisé dans la prise en charge des dépendances**.

Tableau 1 : Schéma de sevrage pour la tilidine+naloxone (Valtran®) en gouttes

Nombre de gouttes par jour	Nombre de gouttes par prise	mg de tilidine	% de réduction	Temps nécessaire	Nombre de flacons
240 (dose max.)	**80**	**600,0**		**Semaine 8+3 jours**	**4**
234	78	585,0	3		4
228	76	570,0	3		4
222	74	555,0	3	Semaine 8	4
216	72	540,0	3		4
210	70	525,0	3		3
204	68	510,0	3		3
198	66	495,0	3		3
192	64	480,0	3		3
186	62	465,0	3		3
180	60	450,0	3	Semaine 7	3
174	58	435,0	3		3
168	56	420,0	3		3
162	54	405,0	4		3
156	52	390,0	4		2
150	50	375,0	4		2
144	48	360,0	4		2
138	46	345,0	4	Semaine 6	2
132	44	330,0	4		2
126	42	315,0	5		2
120 (dose standard)	**40**	**300,0**	**5**		**2**
117	39	292,5	3		2
114	38	285,0	5		2
111	37	277,5	5		2
108	36	270,0	5	Semaine 5	2
105	35	262,5	3		2
102	34	255,0	3		2
99	33	247,5	3		2
96	32	240,0	3		1
93	31	232,5	3		1
90	30	225,0	3		1
87	29	217,5	3	Semaine 4	1
84	28	210,0	3		1
81	27	202,5	4		1
78	26	195,0	4		1
75	25	187,5	4		1
72	24	180,0	4		1
69	23	172,5	4		1
66	22	165,0	4	Semaine 3	1
63	21	157,5	5		1
60	20	150,0	5		1
57	19	142,5	5		1
54	18	135,0	5		1
51	17	127,5	6		1
48	16	120,0	6		1
45	15	112,5	6	Semaine 2	1
42	14	105,0	7		1
39	13	97,5	7		1
36	12	90,0	8		1
33	11	82,5	8		1
30	10	75,0	9		1
27	9	67,5	10		1
24	8	60,0	11	Semaine 1	1

21	7	52,5	13		1
18	6	45,0	14		1
15	5	37,5	17		1
12	4	30,0	20		1
9	3	22,5	25		1
6	2	15,0	33		1

Légende

- Colonne "Nombre de gouttes par jour" : nombre total de gouttes qu'un patient prend chaque jour
- Colonne "Nombre de gouttes par prise" : nombre de gouttes qu'un patient prend toutes les 8 heures
- Colonne "mg de tilidine" : nombre de milligrammes de tilidine pris quotidiennement, selon le nombre total de gouttes par jour
- Colonne "% de réduction" : le taux calculé de réduction de la dose par jour
- Colonne "Temps nécessaire" : le temps nécessaire pour compléter le schéma. Plus élevée est la dose, plus il faudra de temps
- Colonne "Nombre de flacons" : le nombre estimé de flacons nécessaires pour réaliser le sevrage complet de la préparation, à partir d'un certain nombre de gouttes dans le schéma

Schéma de sevrage de la tilidine + naloxone (Valtran®) : comprimés à libération prolongée

Procédez selon les étapes suivante:

- **Cherchez dans la première colonne du tableau 2 ci-dessous la dose quotidienne que le patient prend actuellement.** C'est le point de départ de son schéma de réduction.
- **Réduisez toutes les deux semaines**. Il est possible de prolonger la périodicité, pour autant que l'on dispose des quantités nécessaires. Ceci est déterminé individuellement, en concertation avec le patient.
- Il est préférable de **respecter** également **les prises à heures fixes**, une prise à 8 heures et à 20 heures.
- Le schéma est calculé à partir des dosages commercialisés disponibles actuellement, c'est-à-dire 50 mg, 100 mg et 150 mg.
- **Il est préférable de convenir au préalable avec le pharmacien du nombre de comprimés nécessaire (et de quelles doses) pour garantir un nombre suffisant de conditionnements.** Diverses associations sont possibles en raison des différents dosages commerciaux et nombres de comprimés par conditionnement. Il est préférable de viser **le moins d'excédents possibles**, et de convenir exactement entre patient et pharmacien quelle sera leur destination.
- Si le sevrage s'avère **trop difficile**, le patient sera **adressé à un algologue ou un médecin spécialisé dans la prise en charge des dépendances**.

Tableau 2 : Schéma de réduction de la tilidine+naloxone (Valtran®) comprimés à libération prolongée

Dosage initial (mg/24 heures) et réduction (toutes les deux semaines)	Schéma de sevrage (dose du matin et du soir)
600	2x150 et 2x150
500	150+100 et 150+100
400	2x100 et 2x100
300	150 et 150
200	100 et100
100	50 et 50
50	50 (le soir)

Sources spécifiques

1. Pfizer. Communication directe aux professionnels de la santé : Arrêt de la commercialisation de Valtran Solution buvable en gouttes et Valtran Retard comprimés à libération prolongée. Juin 2021. Via https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/DHPC%20Valtran%20Fr%20-%20Website.pdf (consulté la dernière fois le 29/07/2021)

2. VAD, Vlaams expertisecentrum Alcohol en andere Drugs. Dossier Opioïde Pijnstillers. 2018. Via https://www.vad.be/catalogus/detail/dossier-opioide-pijnstillers (laatst geraadpleegd op 29/07/2021)

3. INAMI, Rapport du jury, L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique. Réunion de consensus du 6 décembre 2018. Via https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20181206.pdf (consulté la dernière fois le 29/07/2021)

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.