

Comment passer de la méthadone à la buprénorphine d'action prolongée ?

How to switch from methadone to long-acting buprenorphine?

D. Touzeau*, A Deschenau*

En France, 2 médicaments agonistes opiacés (MAO) ont une autorisation de mise sur le marché : la méthadone et la buprénorphine haut dosage. Une galénique de buprénorphine à action prolongée se développe : Buvidal® (déjà disponible en centre spécialisé et à l'hôpital), Sublocade® et Probuphine®, non encore disponibles en France. Les cliniciens vont ainsi disposer d'un nombre croissant d'options thérapeutiques avec la buprénorphine permettant une administration quotidienne, hebdomadaire, mensuelle, voire semestrielle. L'observance thérapeutique devrait être améliorée, le détournement supprimé et le mésusage réduit, d'autant plus qu'ils ne seront administrés que par des professionnels de santé formés (AMM française) [1, 2].

La méthadone est utilisée comme traitement de la dépendance aux opioïdes depuis les années 1960. La buprénorphine est disponible depuis la fin des années 1990. Ces 2 médicaments sont le traitement de référence de l'addiction aux opioïdes. Ils diminuent l'usage nocif, les décès par overdose et d'autres complications liées à l'usage.

Force est de constater que certains patients s'en sortent mieux avec un médicament qu'avec un autre, comme c'est le cas dans le traitement de pratiquement toutes les maladies. Par exemple, comme la buprénorphine a un effet plafond en tant qu'agoniste opioïde partiel, certains patients trouvent qu'elle ne résout pas suffisamment leurs envies et ne les stabilise pas aussi bien que la méthadone.

D'autres patients avec la méthadone se plaignent de somnolence, de sueurs excessives, de troubles de la libido ou prennent du poids. Certaines circonstances médicales peuvent aussi justifier un changement

de médicament, comme par exemple un trouble respiratoire : bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [3] ou le constat d'interactions avec des médicaments prolongeant l'intervalle QTc [4]. Outre les effets indésirables et les problèmes de tolérance, il existe de nombreuses autres raisons pour lesquelles les patients peuvent préférer un médicament à un autre (regard désapprobateur des proches, stigmatisation de leur traitement, contraintes de prescription, etc.).

Autant d'occurrences qui vont inciter à changer de médicament. On peut prévoir que la forme buprénorphine injectable à action prolongée améliore la qualité de vie en facilitant la gestion du traitement supprimant le risque de se le faire voler, en permettant de voyager sans transporter une substance contrôlée (c'est illégal dans certains pays), en évitant d'entreposer les médicaments et en limitant le rappel autrement permanent de l'usage de drogues qui peut survenir avec la prise quotidienne. Les patients insérés comme ceux de la première ligne fréquentant les CAARUD devraient donc en tirer bénéfice !

De la buprénorphine à la méthadone, et inversement

Si passer de la buprénorphine à la méthadone est assez simple, l'inverse est un peu plus délicat !

Pour débuter la buprénorphine, il faut toujours observer une courte période d'abstinence aux

* Service addictions, groupe hospitalier Paul Guiraud, Villejuif.

Mots-clés

Buprénorphine

Buprénorphine
à action prolongée

Méthadone
microdosage

Transfert

Résumé

Les faibles posologies de méthadone facilitent le passage à la buprénorphine, quelle que soit sa présentation, à condition de respecter une courte période de sevrage, qui peut être évaluée à l'aide de la *Clinical Opioid Withdrawal Scale* (COWS). Quant à la méthode des microdoses, qui permet d'éviter le sevrage, elle reste délicate à gérer, et suppose également une bonne alliance thérapeutique entre le prescripteur et le patient.

Summary

Low methadone dosages facilitate the transfer to buprenorphine in any form, provided that a short withdrawal period is observed, which can be assessed using the Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS). As for the micro-dose method, which makes it possible to avoid withdrawal, it remains delicate to manage and also requires a good therapeutic alliance between the prescriber and the patient.

Keywords

Buprenorphine

Long acting injectable
buprenorphine

Microdosing methadone

Transition

opioïdes. La buprénorphine déplace l'agoniste d'affinité plus faible des récepteurs, sans activation complète des récepteurs, et peut ainsi précipiter les signes et symptômes du sevrage aux opiacés, donnant l'impression que "3 jours de sevrage ont été condensés en quelques heures" nous rapportait un patient.

Pour éviter le déclenchement d'un sevrage précipité, la recommandation est de réduire la dose de méthadone à un maximum de 30 mg/j avant d'initier le traitement par buprénorphine qui ne doit pas être administré avant au moins 24 heures après que le patient ait reçu une dernière dose de méthadone, et pas avant que des signes objectifs et clairs de sevrage léger à modéré soient évidents. La posologie initiale recommandée de buprénorphine sublinguale est généralement de 2 à 4 mg, qui peut être complétée par des doses de 2 à 6 mg pour gérer les symptômes de sevrage [5].

Alors que la technique de réduction de la posologie de méthadone est considérée comme une routine pour le transfert de patients recevant de faibles doses de méthadone (< 50 mg/j), il n'existe pas de stratégie bien établie ou acceptée pour le transfert de doses modérées (50-100 mg/j) ou élevées (> 100 mg/j) de méthadone. Pour les patients ayant un dosage modéré et élevé de méthadone, une réduction à ≤ 30 mg/j peut être difficile à obtenir. En ce qui concerne ce que l'on peut trouver dans la littérature, les stratégies de transfert de la méthadone à la buprénorphine ont récemment fait l'objet d'une revue systématique par Lintzeris et al. [6]. Les protocoles de transfert utilisés dans les 18 études (382 patients au total) étaient extrêmement variés, et l'hétérogénéité des études a rendu impossible l'identification d'une stratégie optimale de transfert. Les taux d'achèvement du transfert étaient généralement élevés, même avec des dosages élevés de méthadone avant le transfert ; une dose plus faible de méthadone avant le transfert était toutefois associée de manière significative à un taux plus élevé de réussite du transfert : le taux de succès passait de 98 % pour des doses de méthadone inférieures à 40 mg à 82 % pour des doses supérieures à 60 mg. Il est toutefois important de noter que les données probantes n'excluent pas le transfert de patients sous des doses

de méthadone allant jusqu'à 100 mg, suggérant seulement que de tels transferts pourraient être un peu plus difficiles à réaliser. Dans 9 études, dont 2 portant sur des patients recevant des doses de méthadone relativement élevées, la méthadone a été arrêtée sans mention d'une réduction de la dose. Dans les études examinées, le sevrage induit n'a pas été signalé fréquemment. De nombreuses études ont autorisé la prise de médicaments d'appoint pour soulager les symptômes de sevrage pendant le transfert.

Méthodes et protocoles de transfert vers la buprénorphine

Certains chercheurs ont expérimenté l'administration de microdoses de buprénorphine à des patients prenant des opioïdes comme la méthadone, afin de les faire passer à la buprénorphine sans qu'il y ait de sevrage.

Les méthodes et protocoles de transfert vers la buprénorphine à partir de tous les niveaux de dosage de la méthadone ont également été examinés par Ghosh et al. [7]. Ils présentent des techniques de transfert supplémentaires, dont la plupart sont axées sur des variantes de la technique du microdosage, également connue sous le nom de méthode bernoise [8]. Le microdosage est la pratique consistant à administrer des doses infimes de buprénorphine, ce qui entraîne une introduction lente et concomitante de la buprénorphine sur les récepteurs mu-opioïdes où la méthadone est progressivement déplacée. Une augmentation graduelle de la buprénorphine permet de créer une transition en douceur et d'éliminer les effets de sevrage précipités potentiels. Les études sur le microdosage en buprénorphine/naloxone ont été revues par Ahmed et al. [9], qui ont identifié 63 patients qui ont été transférés avec succès de divers opioïdes, dans la plupart des cas sur une période de 4 à 8 jours, et ce sans sevrage significatif. En ce qui concerne le passage à la buprénorphine à action prolongée, le microdosage a récemment été utilisé par Tay Wee Teck et al. [10], qui ont rapporté une étude rétrospective écossaise portant sur

5 patients qui sont passés avec succès à Buvidal® par le biais d'un "pont" de buprénorphine orale initié par microdosage ; 3 des patients recevaient de la méthadone (40, 75, 80 mg/j). Le passage au Buvidal® mensuel a été effectué dans les 13 ou 14 jours suivant le début du régime de microdosage pour les 3 patients qui recevaient auparavant de la méthadone. Aucun problème lié au transfert ou lors du suivi n'a été signalé ensuite.

Une étude de cohorte prospective multisite a examiné le transfert de doses faibles (< 30 mg, n=9), moyennes (30-50 mg, n = 9) et élevées (> 50 mg, n = 15) de méthadone à la buprénorphine sublinguale selon les directives cliniques australiennes de traitement de la dépendance aux opiacés assisté par médicaments opiacés (MATOD) [11, 12]. Ces directives recommandent une réduction progressive de la dose de méthadone jusqu'à ce qu'un sevrage opiacé léger à modéré soit ressenti entre les prises, suivie de l'arrêt de la méthadone, et l'initiation de la buprénorphine uniquement lorsque le sevrage opiacé est modéré et au moins 24 heures après la dernière prise de méthadone. Aucune complication n'a été identifiée dans les transferts à faible et moyenne dose, alors que 3 transferts à forte dose (20 %), dont la majorité s'est produite en milieu hospitalier, ont connu un sevrage précipité. Les auteurs ont conclu que le transfert selon les directives MATOD est réalisable et efficace en milieu ambulatoire pour les doses de méthadone inférieures à 50 mg, mais ils ont recommandé le milieu hospitalier et la supervision d'un spécialiste pour les transferts à posologie plus élevée.

Conroy et Hill [13] ont examiné rétrospectivement les observations des patients qui avaient subi un transfert de méthadone vers la buprénorphine sublinguale selon un protocole utilisé en milieu ambulatoire écossais. Dans ce cas, 39 patients sous méthadone à des doses allant de 35 à 120 mg/j ont reçu pour instruction de consommer leur dernière dose de méthadone 36 à 48 heures avant leur rendez-vous pour le transfert et ont été invités à se présenter en état de sevrage. Le traitement par buprénorphine-naloxone sublinguale a commencé par une dose de 2/0,5 mg, et au cours des 4 heures suivantes, les patients ont été augmentés jusqu'à un niveau approprié (maximum 24 mg au total). La majorité des patients ont réussi le transfert dans la même journée, à une seule exception près, et seuls 2 d'entre eux n'ont pas réussi. L'étude a démontré que le transfert à partir d'une dose quotidienne de

méthadone de > 30 mg peut être effectué efficacement sans réduction préalable de la dose.

Soyka et Groß [14] ont récemment rapporté les résultats d'une analyse rétrospective des dossiers d'une série de cas impliquant 7 détenus de sexe masculin qui ont été transférés avec succès au Buvidal® à partir de posologies de méthadone allant de 70 à 120 mg/j, via un comprimé sublingual de buprénorphine de 4 mg pour confirmer la tolérance à la buprénorphine, dans les 2 jours suivant la dernière prise de méthadone. Un transfert direct a été effectué chez 2 patients (de 80 et 110 mg/j, respectivement), tandis que les autres ont été réduits à 20 ou 30 mg/j avant le transfert. Deux patients ont reçu de la gabapentine pour gérer le sevrage de la méthadone. La dose initiale était de 16 mg de Buvidal® hebdomadaire, qui a été complétée chez 4 patients par une dose de 8 mg sous-cutanée pour gérer le sevrage et l'état de manque. Des ajustements de dose ont été effectués chez 4 des 7 patients. Six des patients ont été transférés dans les 48 heures, 1 patient dans les 4 jours, et la période de transfert s'est déroulée sans abandon de traitement ni problème médical majeur.

Quant aux méthodes alternatives, leur utilisation reste à évaluer dans le transfert de la méthadone à la buprénorphine. Une récente publication mentionne [15] les résultats favorables de la médecine traditionnelle chinoise (MTC), à base de plantes, qui, consommées pendant 2 mois par 8 patients, améliorent les symptômes de sevrage opioïde et la qualité de vie. La MTC selon ces auteurs peut donner aux patients les moyens d'agir et renforcer leur motivation à changer de médicaments.

En pratique

De faibles posologies de méthadone facilitent le transfert vers la buprénorphine, quelle que soit sa forme, à condition de respecter une courte période de sevrage qui peut être évaluée à l'aide de l'échelle clinique de sevrage aux opiacés (COWS) [16]. Cette liste de symptômes aide à déterminer la gravité du sevrage et permet de savoir quand débiter la première dose de buprénorphine en toute sécurité, ce qui est obtenu avec un score inférieur à 12 sur l'échelle COWS. Quant à la méthode des microdoses qui permet d'éviter le sevrage, elle reste délicate à gérer nécessitant elle aussi une bonne alliance thérapeutique entre le prescripteur et le patient. ■

Références bibliographiques

1. Chappuy M et al. Buprénorphine d'action prolongée : quelles perspectives pour la pratique clinique ? *Thérapie* 2020;S0040-5957(20)30098-6.
2. Touzeau D et al. Buprénorphine à action prolongée, un nouveau souffle pour la prise en charge des usagers d'opioïdes ? *Courrier des addictions* 2019; 21(3):11-5.
3. Arslan ED et al. Case series of heroin induced non-cardiac pulmonary edema. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2015;17(6):17-22.
4. Touzeau D et al. Quelle prévention des anomalies du QTc chez des patients traités par méthadone ? *Le Courrier des addictions* 2004;6:59-63.
5. Subutex® European Summary of Product Characteristics (SmPC). Indivior Ltd, UK, février 2020.
6. Lintzeris N et al. Strategies for transfer from methadone to buprenorphine for treatment of opioid use disorders and associated outcomes: a systematic review. *J Addict Med* 2021. Prépublication en ligne. doi: 10.1097/ADM.0000000000000855.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

A. Deschenau déclare avoir des liens d'intérêts avec Bouchara-Recordati, Camurus, Ethypharm (hospitalité, communications, au cours des cinq dernières années).

D. Touzeau déclare avoir des liens d'intérêts avec Camurus (congrès).

Références bibliographiques (suite de la page 25)

7. Ghosh SM et al. A review of novel methods to support the transition from methadone and other full agonist opioids to buprenorphine/naloxone sublingual in both community and acute care settings. *Can J Addict* 2019;10(4):41-50.
8. Hämmig R et al. Utilisation de microdoses pour l'induction du traitement par buprénorphine avec chevauchement de l'utilisation d'agonistes opioïdes complets : la méthode bernoise. *Subst Abuse Rehabil* 2016;7:99-105.
9. Ahmed S et al. Microinduction of buprenorphine/naloxone: a review of the literature. *Am J Addict* 2021;30(4):305-15.
10. Tay Wee Teck J et al. Using microdosing to induct patients into a long-acting injectable buprenorphine depot medication in low threshold community settings: a case study. *Front Pharmacol* 2021;12:631784.
11. Lintzeris N et al. Transferring patients from methadone to buprenorphine for treatment of opioid use disorders and associated outcomes: a systematic review. *J Addict Medecine* 2021. Prépublication en ligne. doi: 10.1097/adm.0000000000000855.
12. Gowing L et al. National guidelines for medication-assisted treatment of opioid dependence. Canberra: Commonwealth of Australia. 2014:38-39.
13. Conroy S, Hill D. Transfert à la buprénorphine à partir de doses quotidiennes de méthadone supérieures à 30 mg - examen initial des transferts. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2013;15:19-28.
14. Soyka M, Groß G. Transition from methadone to subcutaneous buprenorphine depot in patients with opioid use disorder in custodial setting – a case series. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2021;47(5):599-604.
15. Kai-Chiang Yu et al. traditional medicine based medication-assisted therapy for switching from methadone to buprenorphine/naloxone in treating opioid use disorder. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2021;23 (4): 25-32.
16. Wesson DR, Ling W. The clinical opiate withdrawal scale (COWS) *J Psychoactive Drugs* 2003;35(2):253-9.