

Le microdosage 2.0: approfondissement et discussion de cas autour de l'induction de buprénorphine/naloxone

Violaine Germain, MD

Dave Cyr, MD

Février 2021

Divulgation de conflits d'intérêt potentiels

- ✓ Violaine Germain, MD : Aucun conflit
- ✓ David Cyr, MD : Aucun conflit

Objectifs

- Effectuer une brève mise à jour de la littérature sur le sujet (depuis mars 2020);
- Illustrer le processus de microdosage par le biais de deux cas cliniques;
- Soutenir les participants et répondre à leurs questions concernant leur propre expérience avec le microdosage

Présenté en mars 2020...

Source	Nombre de cas	Contexte de soins	TLUO +/-DCNC	DCNC sans tluo
Hammig 2016	2	externe	X	
Terasaki 2019	3	hôpital	X	
Raheemullah 2019	15	hôpital	X	
Sandhu 2019	1	hôpital	X	
Klaire 2019	2	hôpital	X	
Lee 2020	1	hôpital		X
Rozylo 2010	1	outreach	X	
TOTAL	25			

Source: Articles coups de cœur, Violaine Germain MD, Symposium CPMD, 13 mars 2020

Rapports/séries de cas dernière année

Auteur	Pays	Date	N	commentaire
De Aquino et coll.	USA	Sept. 2020	1	TUO externe
Brar et coll.	Canada (Vancouver)	Juillet 2020	7	TUO externe
Hamata et coll.	Canada (Vancouver)	Déc. 2020	1	TUO intubée
Irwin et coll.	USA	Déc. 2020	1	Grossesse/DC
Crum et coll.	USA	Sept. 2020	1	76 ans DCNC
Caulfield et coll.	Canada	Mars 2020	1	TAOi vers bup/nal
Buchheit et coll.	USA	Janv. 2021	2	Ado DCNC

Revue de littérature

Auteur	Pays	Date	N	Période couverte	commentaire
Ahmed et coll.	USA	Déc. 2020	18 articles 63 patients	Ad 30 avril 2020	Limité à anglais
Marwah et coll.	Canada	Déc 2020	?	?	Revue non systématique mais disponible en français
Moe et coll.	Canada	Nov. 2020	20 articles 57 patients	Ad octobre 2020	Ado inclus Angl., fr., all. Inclut littérature grise TUO comme critère



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Addictive Behaviors

journal homepage: www.elsevier.com/locate/addictbeh



Short communication

Short communication: Systematic review on effectiveness of micro-induction approaches to buprenorphine initiation

Jessica Moe^{a,b,c,*}, Fiona O'Sullivan^a, Corinne M. Hohl^{a,b,d}, Mary M. Doyle-Waters^d,
Claire Ronsley^e, Raymond Cho^e, Qixin Liu^f, Pouya Azar^{g,h}

^a Department of Emergency Medicine, University of British Columbia, 2775 Laurel Street, Vancouver, British Columbia V5Z 1M9, Canada

^b Department of Emergency Medicine, Vancouver General Hospital, 920 West 10th Avenue, Vancouver, British Columbia V5Z 1M9, Canada

^c BC Centre for Disease Control, 655 West 12th Avenue, Vancouver, British Columbia V5Z 4R4, Canada

^d Centre for Clinical Epidemiology and Evaluation, 828 West 10th Avenue, Vancouver, British Columbia V5Z 1M9, Canada

^e Faculty of Medicine, University of British Columbia, 317 – 2194 Health Sciences Mall, Vancouver, British Columbia V6T 1Z3, Canada

^f University of British Columbia, 2329 West Mall, Vancouver, British Columbia V6T 1Z3, Canada

^g Department of Psychiatry, University of British Columbia, 2255 Wesbrook Mall, Vancouver, British Columbia V6T 2A1, Canada

^h Complex Pain and Addictions Services, Vancouver General Hospital, 899 West 12th Avenue, Vancouver, British Columbia V5Z 1M9, Canada



- Objectifs:
 - Résumer les données disponibles sur l'efficacité/sécurité du microdosage versus induction standard de bup/nal
 - Résumer les protocoles utilisés dans la littérature scientifique + grise
- Inclusions:
 - Adultes et adolescents avec TUO
 - Études de 2005 à octobre 2020
 - Anglais, français, allemand

- Résultats en vrac:
 - 20 articles retenus sur 4752 titres
 - 7 articles scientifiques + 13 tirés de la littérature grise
 - N = 57 patients au total
 - 16 articles Amérique du Nord, 4 articles Europe
 - 19 rapports/séries de cas, 1 étude de faisabilité
 - 75% publiés en 2019-2020
 - 26 différents protocoles de microdosage
 - Majorité en milieu interne
 - 3 sevrages provoqués rapportés sur 57 patients
 - 100% des patients ont complété le microdosage ad dose de maintien

- Résultats en vrac:
 - Dose de départ bup 0,03 à 1 mg (médiane 0,5 mg)
 - Dose de maintien bup 8 à 32 mg (médiane 16 mg)
 - Durée du protocole 3 à 112 jours (médiane 6 jours)
 - Opioïde d'origine très variable (sous Rx, illicite, parfois multiples)

- Conclusion de l'auteur:
 - Littérature hétérogène et de pauvre qualité empêchant toute méta-analyse
 - Résumé narratif qui ne permet de tirer aucune conclusion
 - Manque de données pour guider et uniformiser l'approche par microdosage
 - Besoin criant de protocoles de recherche rigoureux pour déterminer:
 - Indications et choix de clientèle
 - Efficacité et sécurité
 - Protocole de microdosage à privilégier

Ma conclusion?

- Approche qui a changé ma pratique pour le mieux malgré l'absence de guide ou d'appui scientifique
- Fait officiellement partie de mon offre de service
- Adopter un protocole et une constance d'application en attendant les données scientifiques
- La littérature de la dernière année ne m'amène à aucun changement dans les outils maison élaborés en 2019
- Au CRDQ
 - Première micro-induction en décembre 2019
 - n=33 (dont 9 non complétés mais non perdus au suivi)

Cas clinique Monsieur Premier (janvier 2020)

40 ans, en couple, 2 jeunes enfants

Travaille temps plein

TAO méthadone depuis 6 ans

Type très anxieux

ATCD pertinents:

- hypogonadisme sous tx hormonal
- microadénome hypophysaire suivi endocrino
- apnée du sommeil, sous CPAP
- benzodépendance

Rx: méthadone 75 mg die

clonazépam 2 mg tid

quetiapine 100 mg hs prn

Plan:

- Transfert vers bup/nal par microdosage expliqué ++
- 2 protocoles proposés: il choisit version longue sur 2 semaines
- Encadrement léger (dispill bup/nal 2 semaines à domicile, méthadone 1/7 en pharmacie)
- Rx faxées en pharmacie avec document explicatif pour pharmacien
- Feuillet remis au patient
- Équipe nursing mise au courant et à contribution

ORDONNANCE MÉDICALE – INDUCTION BUPRÉNOPHINE/NALOXONE PAR MICRODOSAGE

Nom du patient : _____ DDN : _____

TRANSMISSION CONFIDENTIELLE PAR TÉLÉCOPIEUR

Nom du pharmacien : _____ numéro de télécopieur : _____

Je certifie que :

- Cette ordonnance est une ordonnance originale
- Le pharmacien identifié, précité, est le seul destinataire
- L'original ne sera pas utilisé.

Signature du médecin : _____

N° permis : _____ date : _____

Rx

Buprénorphine/naloxone (comprimé sublingual 2mg/co) (seule la dose de buprénorphine est indiquée sur la Rx)

date du jour 1 : _____

Jour	Suboxone (en comprimés de 2 mg)
1 et 2	0,5 mg s/l (1/4 de comprimé) BID
3 et 4	1 mg s/l (1/2 comprimé) BID
5 et 6	2 mg s/l (1 comprimé) BID
7 et 8	3 mg s/l (1 ½ comprimé) BID
9 et 10	4 mg s/l (2 comprimés) BID
11 et 12	6 mg s/l (3 comprimés) BID
13	8 mg s/l (4 comprimés) BID

Pré-couper les comprimés et préparer en plaquette alvéolée pour les 13 jours

Quantité totale : 82 mg

Aucune dose supervisée n'est exigée

Une prescription standard de buprénorphine/nal. débutant au jour 14 vous sera envoyée après réévaluation médicale avec le patient

La méthadone est poursuivie sans changement du jour 1 au jour 13, puis cessée le jour 14

Pour plus d'informations, veuillez consulter le document joint à cette Rx

Signature MD : _____ N° de permis _____ date _____

Induction de buprénorphine/naloxone (*Suboxone*) par microdosage

Information pour le pharmacien

Déclaration : À l'heure actuelle, cette façon d'initier un traitement de buprénorphine/naloxone par microdosage n'est incluse dans aucune ligne directrice, et est donc considérée comme une pratique « hors ligne directrice ». Elle est toutefois utilisée de plus en plus par les médecins spécialisés en traitement du trouble lié aux opioïdes à travers le monde, et avec de bons résultats. Dans la littérature scientifique, cette méthode est appelée « The Bernese Method » et elle n'a fait l'objet que de séries de cas.^{1,2}

Qu'est-ce que le microdosage?

Il s'agit d'une façon très progressive d'introduire la buprénorphine/naloxone chez un patient qui prend déjà des opioïdes, incluant la méthadone. La pleine dose de méthadone (ou autre opioïde) est poursuivie tout le long du processus d'induction. Il se produit ainsi un déplacement lent des opioïdes complets par la buprénorphine (opioïde partiel) au niveau des récepteurs mu, et le patient ne ressent pas plus que de légers inconforts de sevrage. Les récepteurs mu sont progressivement occupés par la buprénorphine, jusqu'à ce que l'opioïde complet puisse être cessé d'un coup sans provoquer de sevrage.

Pourquoi utiliser cette méthode?

Le microdosage permet de contourner les difficultés liées à l'induction standard de *Suboxone* qui exige que le patient soit d'abord en état de sevrage modéré. Cette méthode sera donc proposée par exemple à des patients qui veulent changer de la méthadone à la *Suboxone* mais qui ne tolèrent pas une période de sevrage ou une réduction de la méthadone. De plus, cette méthode pourrait rendre le traitement plus accessible, plus adapté à la situation de vie des patients qui ne peuvent pas se rendre facilement au bureau, et moins à risque de déstabiliser les patients stables sous méthadone.

Comment appliquer cette méthode?

Dans certains cas, nous jugerons acceptable de servir au patient toutes les doses de buprénorphine/naloxone nécessaires, initialement pré-coupées en pharmacie et préparées dans une plaquette alvéolée. Dans d'autres cas, nous préférons que le patient reçoive une dose par jour sous supervision du pharmacien, ce qui sera indiqué, le cas échéant. Un rendez-vous de suivi médical sera prévu avant la fin du protocole de microdosage afin de planifier la suite. Le patient recevra un feuillet d'accompagnement, précisant le calendrier exact des doses à prendre ainsi que les conseils suivants :

- Laisser fondre la Suboxone sous la langue durant 10 minutes.
- Un délai de 12h strict entre les doses de Suboxone n'est pas obligatoire. Une période de 8 à 16 heures entre les doses est acceptable.
- Le délai entre la prise de méthadone et la prise de Suboxone n'est pas important (peut aussi être pris à la même heure).
- Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous y pensez et continuez le calendrier prévu.
- Si vous oubliez 2 doses, reculez d'une journée dans le calendrier et continuez.
- Il est possible de ressentir de légers symptômes de sevrage durant le processus.
- La Suboxone peut causer des effets secondaires temporaires (mal de tête, nausée, anxiété, insomnie).

Rédigé par l'équipe médicale du CRDQ (Centre de réadaptation en dépendance de Québec) novembre 2019

1: Hämmig et al. Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: the Bernese method. *Subst Abuse Rehabil.* 2016 Jul 20;7:99-105.

2: Terasaki D et al. Transitioning Hospitalized Patients with Opioid Use Disorder from Methadone to Buprenorphine without a Period of Opioid Abstinence Using a Microdosing Protocol. *Pharmacotherapy.* 2019 Oct;39(10):1023-1029.

REMIS AU PATIENT

Calendrier de transfert de méthadone vers buprénorphine/naloxone par microdosage (version longue)

Jour	Méthadone (mg)	Bup/nal (en comprimés de 2 mg)	Notes
1	75	0,5 mg (1/4 de comprimé) DEUX FOIS par jour	
2	75	0,5 mg (1/4 de comprimé) DEUX FOIS par jour	
3	75	1 mg (1/2 comprimé) DEUX FOIS par jour	
4	75	1 mg (1/2 comprimé) DEUX FOIS par jour	
5	75	2 mg (1 comprimé) DEUX FOIS par jour	
6	75	2 mg (1 comprimé) DEUX FOIS par jour	
7	75	3 mg (1 ½ comprimé) DEUX FOIS par jour	
8	75	3 mg (1 ½ comprimé) DEUX FOIS par jour	
9	75	4 mg (2 comprimés) DEUX FOIS par jour	
10	75	4 mg (2 comprimés) DEUX FOIS par jour	
11	75	6 mg (3 comprimés) DEUX FOIS par jour	
12	75	6 mg (3 comprimés) DEUX FOIS par jour	
13	75	8 mg (4 comprimés) DEUX FOIS par jour	

REMIS AU PATIENT

Calendrier de transfert de méthadone vers buprénorphine/naloxone par microdosage (version longue)

Débuter jour 1 le: _____


- Laisser fondre la Suboxone sous la langue durant 10 minutes.
- Un délai de 12h strict entre les doses de Suboxone n'est pas obligatoire. Une période de 8 à 16 heures entre les doses est acceptable.
- Le délai entre la prise de méthadone et la prise de Suboxone n'est pas important (peut aussi être pris à la même heure).
- Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous y pensez et continuer le calendrier prévu.
- Si vous oubliez 2 doses, reculez d'une journée dans le calendrier et continuez.
- Il est possible de ressentir de légers symptômes de sevrage durant le processus.
- La Suboxone peut causer des effets secondaires temporaires (mal de tête, nausée, anxiété, insomnie).

RENDEZ-VOUS avec votre médecin: _____ (très important pour planifier la suite)

Calendrier de transfert de méthadone vers buprénorphine/naloxone par microdosage (version longue)

Jour	Méthadone (mg)	Bup/nal (en comprimés de 2 mg)	Notes
1 (10 janvier)	75	0,5 mg (1/4 de comprimé) DEUX FOIS par jour	
2	75	0,5 mg (1/4 de comprimé) DEUX FOIS par jour	
3	75	1 mg (1/2 comprimé) DEUX FOIS par jour	
4	75	1 mg (1/2 comprimé) DEUX FOIS par jour	
5	75	2 mg (1 comprimé) DEUX FOIS par jour	
6	75	2 mg (1 comprimé) DEUX FOIS par jour	
7	75	3 mg (1 ½ comprimé) DEUX FOIS par jour	Suivi tél. nursing: céphalée 3-4/10, tr.sommeil, tr. concentration, fébrile intérieurement depuis le début
8	75	3 mg (1 ½ comprimé) DEUX FOIS par jour	Message laissé par le patient: se sent très bien depuis ce matin
9	75	4 mg (2 comprimés) DEUX FOIS par jour	
10	75	4 mg (2 comprimés) DEUX FOIS par jour	
11	75	6 mg (3 comprimés) DEUX FOIS par jour	
12 (21 janv.)	75	6 mg (3 comprimés) DEUX FOIS par jour	RDV MD: va très bien, sevrage léger tolérable dans les premiers jours, a continué toutes ses activités et même plus, enchanté et le recommande à tout le monde
13	75	8 mg (4 comprimés) DEUX FOIS par jour	
14	0	16 mg die	

Suivi post-microdosage

- 24 janvier RDV MD:
 - 2^e jour sans méthadone (bup/nal 16 mg die)
 - Transition plus difficile depuis 2 jours
 - Sevrage sympto: fébrilité, hypervigilance, tr.sommeil, douleurs diffuses, fatigue et tr. concentration (poursuit ses activités quand même)
 - Plan: ajustons bup/nal à 20 mg die
- 28 janvier RDV MD:
 - Très bien, dort bien, aucun malaise
 - Organise un voyage familial dans le sud pour mars 2020... 
- 25 février RDV MD: va très bien, bup/nal 20 mg die

Cas clinique Madame K

46 ans, en couple longue durée, sans enfant

Sans travail rémunéré mais impliquée dans communauté; reçoit AS

TAO méthadone depuis 10 ans (ad 130 mg fractionné)

Son conjoint prend Suboxone

ATCD pertinents:

- Hépatite C traitée, VIH +
- Diabète type 2, DLPD, hypothyroïdie
- TPL; périodes de traitement en centre de jour

Rx: méthadone 70 mg (fractionné moitié/moitié)

atorvastatine 20 mg hs

quetiapine 100 mg hs

levothyroxine 150 mcg die

clonazépam 2 mg hs

sitagliptine 100 mg die

trithérapie anti VIH

dexlansoprazole 30 mg die

metformin 1000 mg bid

Plan:

- Transfert vers bup/nal par microdosage expliqué ++ (en présence du conjoint)
- 2 protocoles proposés: elle choisit version longue sur 2 semaines
- Encadrement léger (dispill bup/nal 2 semaines à domicile, méthadone 1/7 en pharmacie)
- Rx faxées en pharmacie avec document explicatif pour pharmacien
- Feuillet remis au patient
- Équipe nursing mise au courant et à contribution

Calendrier de transfert de méthadone vers buprénorphine/naloxone par microdosage (version longue)

Jour	Méthadone (mg)	Bup/nal (en comprimés de 2 mg)	Notes
1 (24 janvier)	70	0,5 mg (1/4 de comprimé) DEUX FOIS par jour	
2	70	0,5 mg (1/4 de comprimé) DEUX FOIS par jour	
3	70	1 mg (1/2 comprimé) DEUX FOIS par jour	
4	70	1 mg (1/2 comprimé) DEUX FOIS par jour	Appelle: crise d'angoisse la veille car symptômes de sevrage (vagues); ajoutons clonidine 0,1 mg x 10 co et acétaminophène à sa demande
5	70	2 mg (1 comprimé) DEUX FOIS par jour	
6	70	2 mg (1 comprimé) DEUX FOIS par jour	Appelle: a cessé bup/nal car encore épisode panique la veille. S'est soulagée hier soir par une ½ dose suppl. de MTD. Remplaçons cette dose et poursuivons simplement MTD 70 mg et cessons bup/nal.
7	70	3 mg (1 ½ comprimé) DEUX FOIS par jour	Appelle: confort de retour, aucune conséquence sur sa stabilité
8	70	3 mg (1 ½ comprimé) DEUX FOIS par jour	
9	70	4 mg (2 comprimés) DEUX FOIS par jour	
10	70	4 mg (2 comprimés) DEUX FOIS par jour	
11	70	6 mg (3 comprimés) DEUX FOIS par jour	
12	70	6 mg (3 comprimés) DEUX FOIS par jour	
13 (5 février)	70	8 mg (4 comprimés) DEUX FOIS par jour	RDV prévu; annulé et reporté
14	0	16 mg die	

Bibliographie

RAPPORTS OU SÉRIES DE CAS :

1. De Aquino JP, Fairgrieve C, Klaire S, Garcia-Vassallo G. [Rapid Transition From Methadone to Buprenorphine Utilizing a Micro-dosing Protocol in the Outpatient Veteran Affairs Setting](#). J Addict Med. 2020 Sep/Oct;14(5)
2. Brar R, Fairbairn N, Sutherland C, Nolan S. [Use of a novel prescribing approach for the treatment of opioid use disorder: Buprenorphine/naloxone micro-dosing - a case series](#). Drug Alcohol Rev. 2020 Jul;39(5):588-594
3. Hamata B, Griesdale D, Hann J, Rezazadeh-Azar P. [Rapid Micro-induction of Buprenorphine/Naloxone for Opioid Use Disorder in a Critically ill Intubated Patient: A Case Report](#). J Addict Med. 2020 Dec;14(6):514-517.
4. Irwin M, Petersen KS, Smith MA. [Rapid Buprenorphine Induction for Cancer Pain in Pregnancy](#). J Palliat Med. 2020 Dec 4.
5. Crum IT, Meyer Karre VM, Balasanova AA. [Transitioning From Intrathecal Hydromorphone to Sublingual Buprenorphine-Naloxone Through Microdosing: A Case Report](#). A A Pract. 2020 Sep;14(11)
6. Caulfield MDG, Brar R, Sutherland C, Nolan S. [Transitioning a patient from injectable opioid agonist therapy to sublingual buprenorphine/naloxone for the treatment of opioid use disorder using a microdosing approach](#). BMJ Case Rep. 2020 Mar 25;13(3)
7. Buchheit BM, Joslin T, Turner HN, Wong TE. [Ambulatory microdose induction of buprenorphine-naloxone in two adolescent patients with sickle cell disease](#). Pediatr Blood Cancer. 2021 Jan;68(1)

Bibliographie

REVUES:

8. Ahmed S, Bhivandkar S, Lonergan BB, Suzuki J. [Microinduction of Buprenorphine/Naloxone: A Review of the Literature](#). Am J Addict. 2020 Dec 30. doi: 10.1111/ajad.13135. Online ahead of print.
9. Marwah R, Coons C, Myers J, Dumont Z. [Microdosage de buprénorphine-naloxone: Outils pour l'induction du traitement par agoniste des récepteurs opioïdes](#). Can Fam Physician. 2020 Dec;66(12):e302-e306. doi: 10.46747/cfp.6612e302. PMID: 33334964 Free PMC article. French.
10. Moe J, O'Sullivan F, Hohl CM, Doyle-Waters MM, Ronsley C, Cho R, Liu Q, Azar P. [Short communication: Systematic review on effectiveness of micro-induction approaches to buprenorphine initiation](#). Addict Behav. 2021 Mar;114:106740. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106740. Epub 2020 Nov 25.