



Macro-induction de buprénorphine : The California bridge protocol

Présenté par

Dr Nicolas Garel, MD, MSc, FRCPC

Psychiatre, CHUM

6^e RENCONTRE DES MÉDECINS ET IPS MEMBRES DE LA COMMUNAUTÉ DE PRATIQUE
MÉDICALE EN DÉPENDANCE

14 février 2025, Montréal

Divulcation de conflits d'intérêts potentiels

- Aucun conflit d'intérêt à déclarer

Objectif

- Se familiariser avec une approche novatrice d'induction rapide à l'urgence développée par l'initiative California Bridge

Contexte — Médecine d'urgence sociale

- Les soins d'urgence sont les seuls soins de santé garantis à tous aux États-Unis, indépendamment de la capacité de payer/assurances
- Les services d'urgence atteignent des patients particulièrement vulnérables (surtout aux É.-U.)
- À partir de l'urgence, les patients peuvent être reliés à des organismes/services communautaires
- Les services d'urgence comme point d'entrée et d'accès facile aux traitements de la toxicomanie

JAMA®

Original Investigation

April 28, 2015

Emergency Department-Initiated Buprenorphine/Naloxone Treatment for Opioid Dependence A Randomized Clinical Trial

Gail D'Onofrio, MD, MS¹; Patrick G. O'Connor, MD, MPH²; Michael V. Pantalon, PhD¹; Marek C. Chawarski, PhD³; Susan H. Busch, PhD⁴; Patricia H. Owens, MS¹; Steven L. Bernstein, MD¹; David A. Fiellin, MD^{2,4}

JAMA. 2015;313(16):1636-1644. doi:10.1001/jama.2015.3474

Impact



Our Model

24/7 open door access to evidence-based addiction treatment



Treatment

Immediate access to low-barrier MAT



Culture

A culture of harm reduction that offers treatment without stigma



Connection

Connection to continued care in the community through trained navigators

- 276 hôpitaux californiens ont adopté le modèle du CA Bridge
- Le CA Bridge est devenu la plus grande source d'initiation de TAO en Californie
- Formation de 2 086 médecins et personnel hospitalier à travers l'état de la CA

Impact

Étude de cohorte de
464 patients

- 86 % ont reçu un traitement de buprénorphine à l'urgence
 - 50 % étaient toujours sous buprénorphine 1 mois plus tard
- Le traitement était associé à une probabilité deux fois plus élevée de rétention/être en suivi à 1 mois



JAMA Network Open

Original Investigation | Psychiatry

January 29, 2024

Emergency Department Access to Buprenorphine for Opioid Use Disorder

Andrew A. Herring, MD^{1,2,3}; Allison D. Rosen, PhD⁴; Elizabeth A. Samuels, MD, MPH^{1,5}; et al

» [Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA Netw Open. 2024;7(1):e2353771. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.53771

Protocole de Macroinduction



Research Letter | Substance Use and Addiction

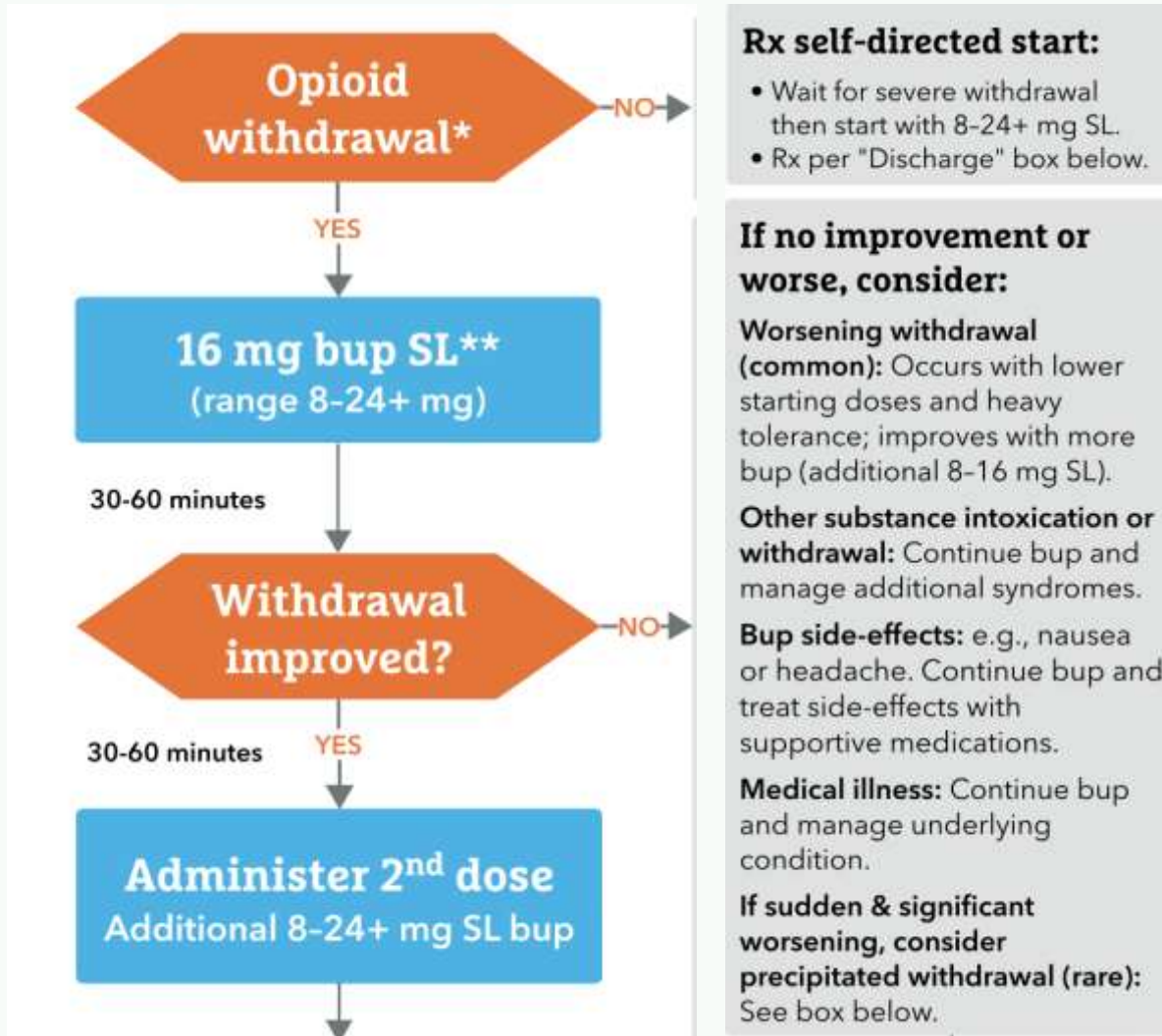
High-Dose Buprenorphine Initiation in the Emergency Department Among Patients Using Fentanyl and Other Opioids

Hannah Snyder, MD; Brendon Chau, MPH; Mariah M. Kalmin, PhD; Melissa Speener, MPH; Arianna Campbell, PA; Aimee Moulin, MD, MAS; Andrew A. Herring, MD

- Définition : *Induction de buprenorphine-naloxone (Suboxone^{MC}) de (8) 16 mg — 32 mg à l'intérieur de quelques heures (1-3h)*
- Postulats et Objectifs :
 - Évite les délais d'induction
 - Nécessaire pour patient avec tolérance élevée (fentanyl)
 - Permet un soulagement rapide et une meilleure rétention

Protocole Macroinduction

- Démarrage avec 16 mg SL
- Évaluer le COWS et ajouter 8-16 mg, si nécessaire, 1 h à 2 h après la première dose.



Discharge

- Prescribe at least a 2 week supply of 16-32 mg SL bup per day.
- Example 2 week order: buprenorphine/ naloxone 8/2 mg film 1 film SL TID #42,1 refill. Notes to pharmacy: OK to substitute tablets or monoproduct. Bill Medicaid FFS, ICD 10 F11.20.
- Dispense/distribute naloxone in-hand from the ED.

Modèle neuropharmacologique

TOXICOLOGY/REVIEW ARTICLE

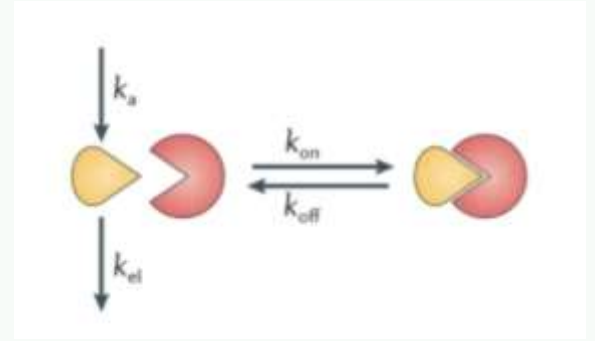
A Neuropharmacological Model to Explain Buprenorphine Induction Challenges



Mark K. Greenwald, PhD*; Andrew A. Herring, MD; Jeanmarie Perrone, MD; Lewis S. Nelson, MD; Pouya Azar, MD

**Corresponding Author. E-mail: mgreen@med.wayne.edu.*

Efficacité clinique d'un opioïde



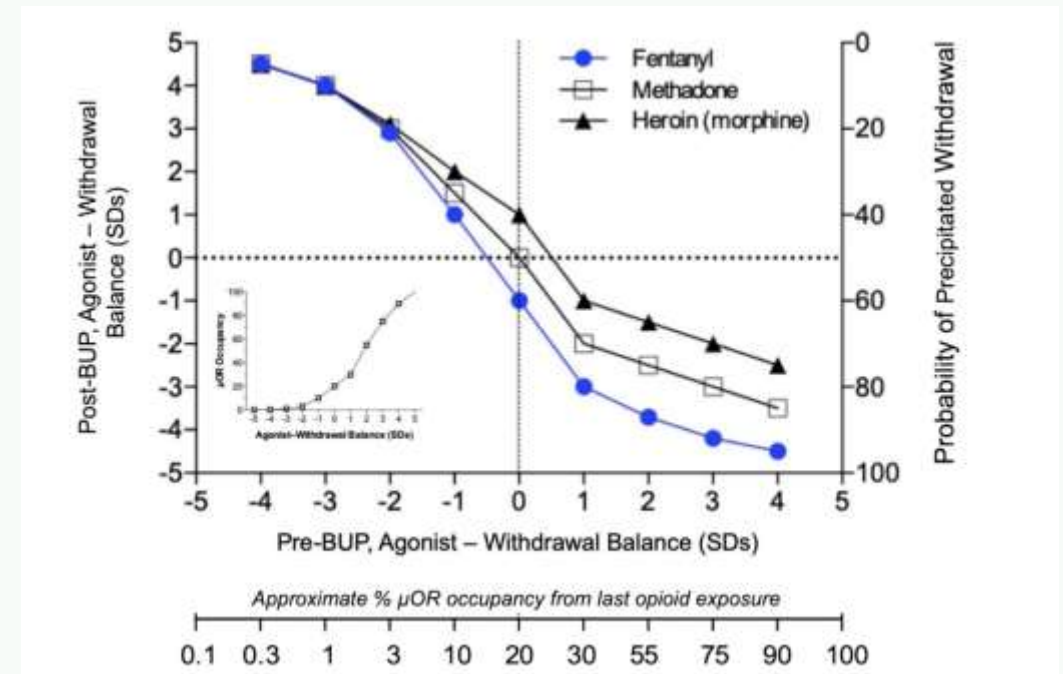
Concept d'ALE («Affinity × Lipophilicity × Efficacy»)

- L'efficacité clinique d'un opioïde dépend de trois facteurs :
 - Affinité pour le récepteur μ (K_i) : Capacité de se lier aux récepteurs
 - Lipophilicité : Influence la distribution dans le SNC
 - Efficacité intrinsèque : Capacité à activer les récepteurs une fois liés.
- Exemples :
 - Fentanyl → Lipophilicité élevé, affinité élevée, efficacité forte.
 - Hydromorphone → Affinité plus élevée que le fentanyl, mais lipophilicité plus faible
 - Buprénorphine → Affinité très élevée, lipophilicité modérée, efficacité partielle

Bases neurobiologiques du sevrage

Désensibilisation des Récepteurs μ — Opioides

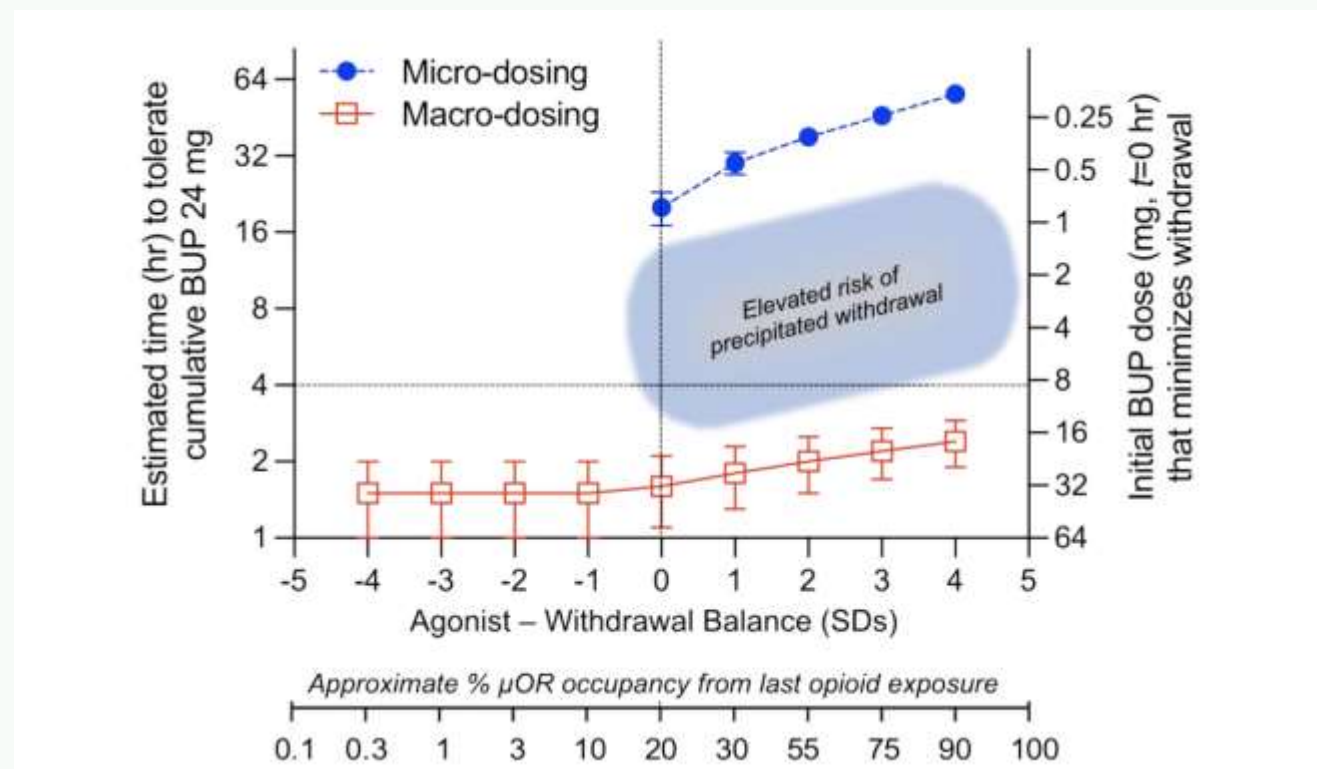
- Lorsqu'un patient consomme des opioïdes (agoniste complet) de façon chronique, les récepteurs μ — opioïdes deviennent progressivement désensibilisés et internalisés.
 - Diminution de la signalisation du récepteur → moins de réponse malgré la présence d'un agoniste
 - Internalisation du récepteur : les récepteurs sont retirés de la membrane neuronale et stockés à l'intérieur de la cellule, les rendant temporairement inaccessibles aux opioïdes.
- En comparaison à d'autres opioïdes, le fentanyl induit une internalisation rapide et marquée des récepteurs



Induction de buprénorphine

Modèle de la balance opioïde

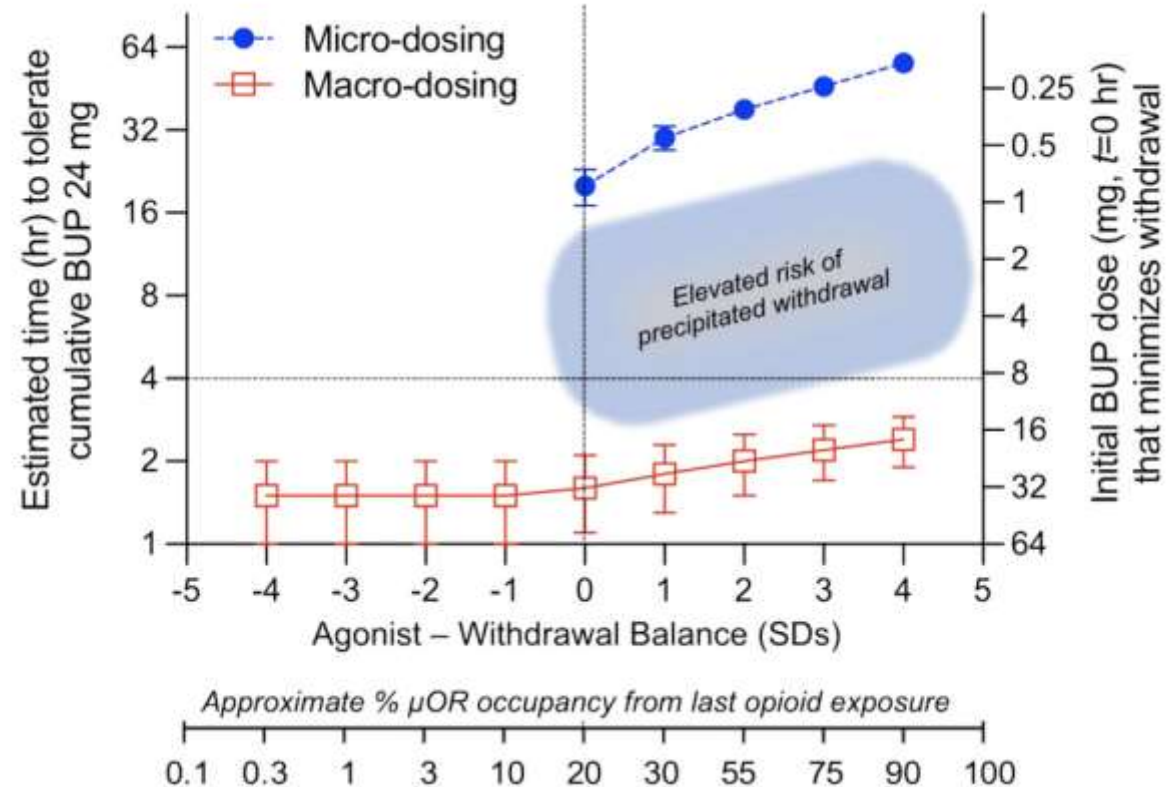
- **Définition : Équilibre entre effet agoniste et état de sevrage**
 - Le concept de «**balance opioïde**» repose sur l'idée qu'au moment de l'induction, il existe une **différence nette entre l'effet agoniste résiduel et l'état de sevrage**.



Induction de buprénorphine

Modèle de la balance opioïde

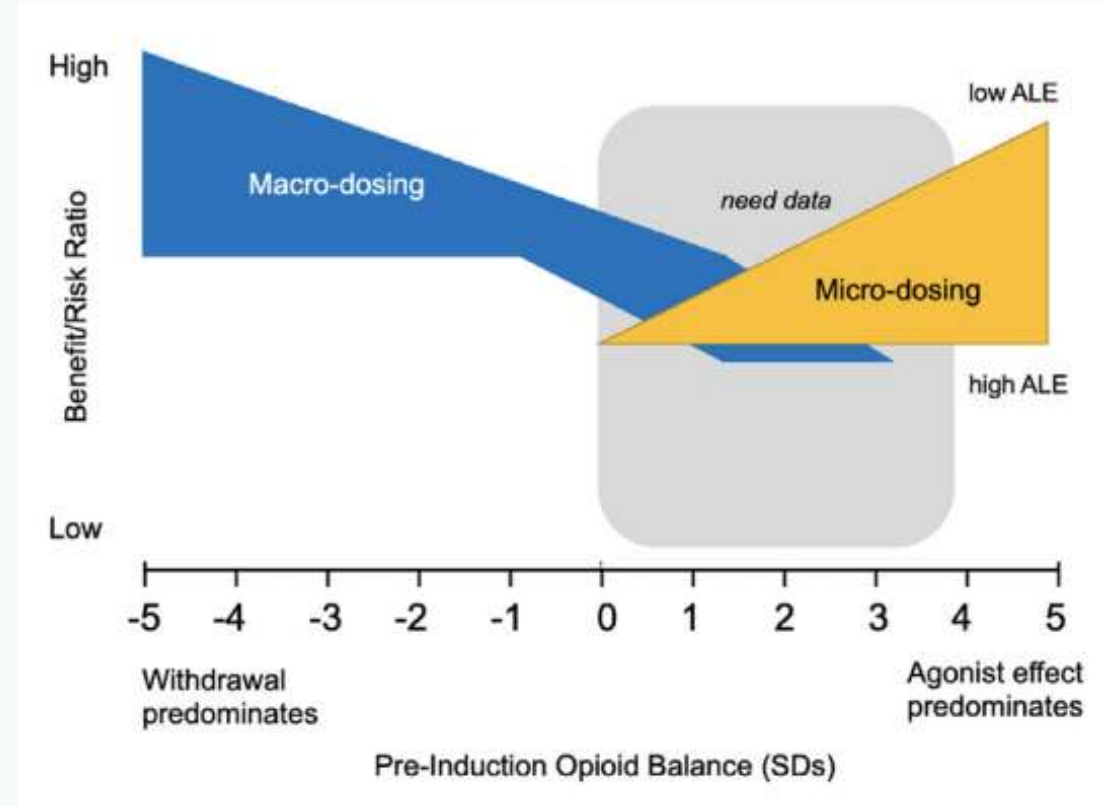
- Lorsque la balance est positive (trop d'agonisme résiduel), l'induction peut provoquer un **sevrage précipité**
- Lorsque la balance est négative (sevrage avancé), la buprénorphine peut être **administrée en toute sécurité** sans déclencher de symptômes sévères



Modèle neurobiologique explicatif

Blocage des effets résiduels du fentanyl :

- À des doses intermédiaires (ex. 2-8 mg), la buprénorphine peut coexister avec des traces résiduelles de fentanyl ou d'autres opioïdes dans le cerveau
- Ces doses intermédiaires laissent encore les récepteurs μ accessibles aux opioïdes agonistes complets, ce qui peut prolonger le déséquilibre entre l'activation du récepteur et son recyclage
- Une dose élevée (> 16 mg) force rapidement le remplacement, réduisant ainsi le risque de sevrage prolongé



Modèle neurobiologique

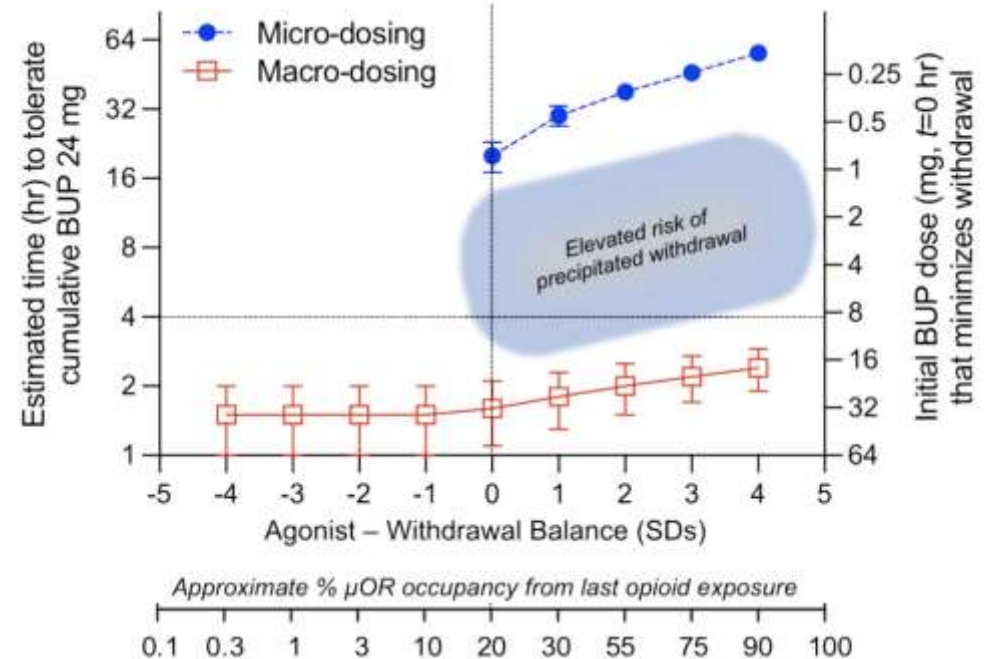
Donc pourquoi une dose de 16 mg+ en induction rapide?

- **Effet de saturation rapide des récepteurs μ :**
 - Avec une dose de 16 mg, **80 % des récepteurs μ sont occupés** en quelques heures
 - Empêche les opioïdes agonistes complets de se relier aux récepteurs restants (effet compétitif)
- **Mécanisme de résensibilisation accélérée :**
 - Une dose élevée stabilise plus rapidement la transduction du signal au récepteur μ en réduisant l'activation excessive du système
 - Favorise la réinsertion progressive des récepteurs sur la membrane neuronale, accélérant la résensibilisation du système

Sevrage précipité

Sevrage précipité selon ce modèle :

- La dose initiale de buprénorphine devient l'opioïde résiduel
- Les doses ultérieures de buprénorphine (en particulier les doses plus élevées) devraient favoriser la resensibilisation des récepteurs μ , ajoutant un effet agoniste cumulatif et supprimant les effets de sevrage de la première dose
- Le macrodosage de buprénorphine peut être efficace même après que la première dose a produit un sevrage.



Pour qui?

Considérer si :

- ✓ Sevrage modéré à sévère (dont renversement par Naloxone)
- ✓ Fentanyl/opioides IV/consommation importantes
- ✓ Urgences, hôpitaux

Éviter si :

- ✗ Patients sous méthadone
- ✗ Altération de l'état de conscience, delirium, intoxication sévère
- ✗ Trauma, douleur aiguë, chirurgie planifiée
- ✗ multiples comorbidités médicales



March 3, 2023

High-Dose Buprenorphine Initiation in the Emergency Department Among Patients Using Fentanyl and Other Opioids

Hannah Snyder, MD^{1,2}; Brendon Chau, MPH³; Mariah M. Kalmin, PhD⁴; [et al](#)

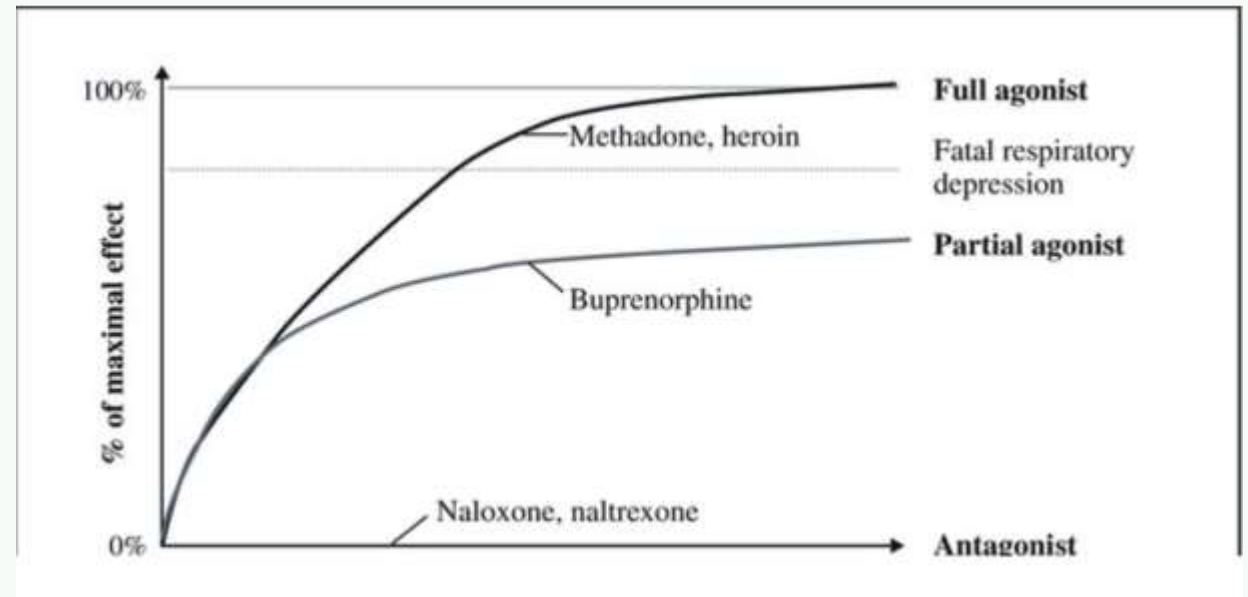
[» Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA Netw Open. 2023;6(3):e231572. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.1572

- Étude de cohorte rétrospective sur dossier médical électronique
- 492 patients, dont 439 patients (89,3 %) avec une induction de dose élevée de buprénorphine (8-32 mg)
- Sevrage précipité chez 8 patients (1,6 %).

Faut-il craindre la dépression respiratoire?

- Effet plafond sur le potentiel de dépression respiratoire
 - Risque présent si polysubstances (benzodiazépines, Z-drugs, dépresseur du SNC)
- Surveillance O₂, FR, SpO₂
 - patient hospitalisé/urgence



Discussion & Questions

- Partage d'expériences?
- Défis et adaptations en pratique clinique?

Références

- Herring, A. A., Rosen, A. D., Samuels, E. A., Lin, C., Speener, M., Kaleekal, J., ... & Kalmin, M. M. (2024). Emergency department access to buprénorphine for opioid use disorder. *JAMA Network Open*, 7(1), e2353771-e2353771.
- Snyder, H., Chau, B., Kalmin, M. M., Speener, M., Campbell, A., Moulin, A., & Herring, A. A. (2023). High-dose buprénorphine initiation in the emergency department among patients using fentanyl and other opioids. *JAMA network open*, 6(3), e231572-e231572.
- Herring, A. A., Vosooghi, A. A., Luftig, J., Anderson, E. S., Zhao, X., Dziura, J., ... & D'Onofrio, G. (2021). High-dose buprénorphine induction in the emergency department for treatment of opioid use disorder. *JAMA network open*, 4(7), e2117128-e2117128.
- Snyder, H., Kalmin, M. M., Moulin, A., Campbell, A., Goodman-Meza, D., Padwa, H., ... & Herring, A. A. (2021). Rapid adoption of low-threshold buprénorphine treatment at California emergency departments participating in the CA bridge program. *Annals of Emergency Medicine*, 78(6), 759–772.
- Greenwald, M. K., Herring, A. A., Perrone, J., Nelson, L. S., & Azar, P. (2022). A neuropharmacological model to explain buprénorphine induction challenges. *Annals of Emergency Medicine*, 80(6), 509–524.