

Recommandation du Département de psychiatrie pour adultes

BUPRENORPHINE : PROTOCOLE POUR L'INSTAURATION DU DÉPÔT (Buvidal®)

Le traitement dépôt est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de 16 ans ou plus pour le traitement de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le remboursement est conditionné par un échec au traitement administré par voie orale¹.

Buprénorphine – (Subutex®, Buprenorphin Mepha®, Buvidal® Depot solution injectable)

	Biodisponibilité	T max	T $\frac{1}{2}$	Etat d'équilibre
Forme sublinguale	12-18% ²	1.5 h	20-25 h*	5-8 jours
Buvidal® hebdomadaire**	100%	12-24 h	3-5 jours	3-6 semaines
Buvidal® mensuel**	100%	6-10 h	19-25 jours	3-6 mois

*T $\frac{1}{2}$ apparente plus longue que T $\frac{1}{2}$ pharmacocinétique (2-5h), liée au cycle entéro-hépatique (réabsorption), au caractère fortement lipophile de la buprénorphine (libération lente depuis les tissus) et à la force de liaison aux récepteurs ; **nanocristaux lipidiques de buprénorphine^{3,4}

Buvidal s'administre par **voie sous-cutanée exclusivement**. Il doit être injecté lentement et intégralement dans le tissu sous-cutané de différentes régions (fesse, cuisse, abdomen ou bras). Il convient d'alterner les sites des injections, qu'elles soient mensuelles ou hebdomadaires. Un minimum de 8 semaines doit s'écouler avant de réinjecter dans un site préalablement utilisé¹.

Instauration de Buvidal® Depot

○ Passage de buprénorphine sublinguale à Buvidal

Les patients traités par la buprénorphine sublinguale peuvent recevoir directement Buvidal hebdomadaire ou mensuel, à compter du lendemain de la prise de la dernière dose de buprénorphine sublinguale, conformément aux équivalences posologiques indiquées dans le tableau ci-dessous^{1,4}.

Buprénorphine sublinguale quotidienne [mg]	Buvidal hebdomadaire [mg]	Buvidal mensuel [mg]
2 – 6	8	
8 – 10	16	64 mg
12 – 16	24	96 mg
18 – 24	32	128 mg

Etant donné un délai de 3-6 semaines pour les injections hebdomadaires et 3-6 mois pour les injections mensuelles pour arriver à l'état d'équilibre plasmatique, selon la situation clinique et si les patients ne se sentent pas suffisamment couverts dans cet intervalle, l'administration d'une dose supplémentaire de 8 mg hebdomadaire peut être proposée entre deux doses habituelles.

A noter que l'autorisation de mise sur le marché en suisse est basée sur les résultats de deux études de phase III^{5,6}, avec un nombre de patients traités par la dose de 160 mg/mois (équivalent à 26-32 mg/j de buprénorphine sublinguale) jugé trop faible pour rendre cette dose disponible. Elle est cependant sur le marché en Europe et aux Etats-Unis, l'accord ayant été donné sur la base de données supplémentaires⁷.

○ Pour tous les autres patients

Pour les patients n'ayant **jamais été traités par la buprénorphine**, la **tolérance doit être obligatoirement vérifiée avec la buprénorphine sublinguale** avant le passage à la buprénorphine dépôt¹.

Le risque principal lors de l'introduction du traitement de buprénorphine est de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage. Un **délai minimal** de 6h après la dernière prise d'opioïdes à courte durée d'action (ex. héroïne, morphine, oxycodone, fentanyl), de 24h après la dernière prise de morphine retard ou 24-72h⁴ après la dernière prise de méthadone (voir précisions ci-dessous) devrait être respecté et des signes évidents de sevrage modérés à sévère (COWS $\geq$ 12) objectivés.

Le schéma d'initiation suivant peut ensuite être suivi :

J1 : Instauration du traitement

- Administrer une dose de **4 mg de buprénorphine sublinguale** et maintenir une surveillance pendant une heure pour l'évaluation de la tolérance.
- Si la tolérance à la buprénorphine est confirmée, administrer une injection initiale unique de **16 mg de Buvidal hebdomadaire**.

J2-J7

- Si symptômes de manque objectivés, possibilité d'administrer 1-2 injections supplémentaires de **8 mg de Buvidal hebdomadaire** à 24 h d'intervalle au minimum.

J8 : Traitement d'entretien

- Administrer une injection unique équivalant à la dose totale reçue au cours de la première semaine : **16-32 mg de Buvidal hebdomadaire**.

Titration :

- L'état d'équilibre n'est atteint qu'après 3-6 injections ; l'efficacité augmente ainsi avec l'accumulation des concentrations plasmatiques de buprénorphine au cours des premières semaines de traitement.
- Un ajustement des doses hebdomadaires peut tout de même être nécessaire : vers la dose supérieure si des symptômes de sevrage significatifs sont objectivés, un craving important ou des consommations annexes persistent ou vers la dose inférieure si des signes de surdosage surviennent (ex : sédation, nausées, vomissements ou autres effets indésirables type agitation ou maux de tête).

Pour les patients avec **tolérance documentée à la buprénorphine**, il serait avantageux de débiter le traitement directement avec 16 mg de Buvidal hebdomadaire. Avec ce passage direct à la forme injectable, le risque de précipiter un sevrage serait plus faible, le Tmax de Buvidal hebdomadaire survenant plus tardivement qu'avec la forme sublinguale⁴. La première injection de Buvidal hebdomadaire peut ainsi être réalisée dès les premiers signes de sevrage légers (COWS $\geq$ 6), sans attendre qu'ils deviennent modérés à sévères (COWS $\geq$ 12)⁴.

Le passage aux injections de **Buvidal mensuelles** est possible dès stabilisation par le traitement hebdomadaire, soit au minimum après 4 semaines, selon l'équivalence de dose ci-dessus. A noter que certaines guidelines⁴ proposent le passage aux injections mensuelles dès la deuxième semaine (hors indication en suisse).

En complément du schéma officiel, une approche plus conservative peut être envisagée selon le profil du patient : l'instauration préalable d'un traitement par **buprénorphine sublinguale** sur environ 10 jours offre la possibilité de s'assurer d'une bonne tolérance à la buprénorphine et d'optimiser la titration avant le passage au dépôt injectable (hebdomadaire ou mensuel, selon le tableau d'équivalence de dose ci-dessus).

Précisions pour le passage de méthadone à Buvidal :

Pour les patients stabilisés par un traitement de **méthadone à faible dose ($\leq$ 30 mg/j)**, suivre le schéma ci-dessus 24-72h⁴ après la dernière prise de méthadone.

Pour les patients stabilisés par un traitement à dose plus élevée (>30 mg/j), la transition serait plus délicate, en particulier pour les doses de méthadone >60 mg/j, avec un risque d'échec et de retour à la méthadone augmenté. Un passage de la méthadone à la buprénorphine sublinguale jusqu'à stabilisation (env. 1 semaine à dose fixe) est ainsi recommandé avant d'instaurer le traitement dépôt selon le tableau d'équivalence de dose. Plusieurs approches sont proposées afin de minimiser le risque de précipiter un syndrome de sevrage :

- Transition par la **buprénorphine sublinguale**, selon l'indication officielle¹:
 - Réduire la dose de méthadone jusqu'à ≤30 mg/j,
 - Maintenir cette dose min. 1 semaine,
 - Arrêter la méthadone et attendre 1-4 jours jusqu'à objectiver des symptômes de sevrage d'intensité modérée à sévère (COWS ≥12),
 - Administrer une dose de **2 mg de buprénorphine sublinguale**, avec la possibilité de donner une seconde dose de 2 mg au plus tôt après 4h,
 - Administrer une dose entre 4 mg et 8 mg dès le lendemain,
 - Puis titrer par paliers en fonction de la clinique.
- Transition par la **buprénorphine sublinguale**, avec dose de charge, selon les bonnes pratiques cliniques recommandées par la Société Suisse de Médecine de l'Addiction (SSAM)⁸.
- Transition par la **buprénorphine sublinguale**, par microdosing, selon la méthode Bernoise⁸⁻¹⁰.

Traitement d'entretien de Buvidal® Depot et gestion des doses manquées

Les traitements par Buvidal hebdomadaire et mensuel sont interchangeable, selon l'équivalence de dose ci-dessus. Les doses peuvent être ajustées au besoin, en fonction de la réponse clinique. En cas de circonstances particulières en dehors de la période de titration, une dose supplémentaire de Buvidal hebdomadaire de 8 mg peut être administrée entre deux visites habituelles.

Le délai entre deux injections de Buvidal peut être ajusté pour éviter d'omettre des doses selon :

Buvidal hebdomadaire	Buvidal mensuel
J7 ± 2 jours, soit injection 5 à 9 jours après la dernière dose	J28 ± 1 semaine, soit injection 3 à 5 semaines après la dernière dose
Ou dès que possible si oublié	
Réinstauration selon schéma initial si ⁴ :	
>10-14 jours depuis dernière dose	>8 semaines depuis dernière dose

Interactions médicamenteuses – Inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A

Il n'y a pas d'étude spécifique sur les interactions médicamenteuses avec Buvidal. Par mesure de précaution, si un tel traitement est initié, les patients doivent être traités par Buvidal hebdomadaire (plutôt que mensuel) et surveillés étroitement afin de garantir un ajustement de dose plus rapide si nécessaire. Lors de l'initiation d'un traitement **inhibiteur du CYP3A4**, la dose de Buvidal hebdomadaire devrait être réduite si des signes et symptômes évocateurs de surdosage apparaissent (ex : sédation, nausées, vomissements ou autres effets indésirables type agitation ou maux de tête) ; à l'inverse, lors de l'initiation d'un traitement **inducteur du CYP3A4**, la dose de Buvidal hebdomadaire devrait être augmentée si des signes et symptômes de sevrage apparaissent et/ou des consommations annexes surviennent (ou augmentent). A noter que si le traitement inducteur est initié pour une courte durée, des doses supplémentaires de 8 mg de dépôt hebdomadaire peuvent être proposées en maintenant le traitement de substitution à la dose habituelle⁴.

Il peut être utile de réaliser un dosage plasmatique **avant** l'initiation du traitement inducteur/inhibiteur. Ce taux de référence pourra être utilisé par la suite si un ajustement du dosage de Buvidal s'avère nécessaire.

Références

- ¹ Information officielle suisse du fabricant sur les médicaments. www.swissmedicinfo.ch. Dernière consultation le 27.03.2026.
- ² Björnsson M et al. Population Pharmacokinetic Analysis Supports Initiation Treatment and Bridging from Sublingual Buprenorphine to Subcutaneous Administration of a Buprenorphine Depot (CAM2038) in the Treatment of Opioid Use Disorder. Clin Pharmacokinet. 2023;62(10):1427–43.
- ³ Tiberg F et al. Phase Behavior, Functions, and Medical Applications of Soy Phosphatidylcholine and Diglyceride Lipid Compositions. Chemistry Letters. 2012;41(10):1090-2.
- ⁴ Lintzeris N et al. Long-acting injectable buprenorphine (LAIB) for opioid dependence treatment: Practice Guide (2nd Ed). NSW Ministry of Health: Sydney (AU); 2024.
- ⁵ Lofwall MR et al. Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2018 Jun;178(6):764-773.
- ⁶ Frost M et al. Long-term safety of a weekly and monthly subcutaneous buprenorphine depot (CAM2038) in the treatment of adult out-patients with opioid use disorder. Addiction. 2019 Aug ; 114(8) : 1416-1426
- ⁷ Lintzeris N et al. Patient-Reported Outcomes of Treatment of Opioid Dependence With Weekly and Monthly Subcutaneous Depot vs Daily Sublingual Buprenorphine: A Randomized Clinical Trial.. JAMA Netw Open. 2021 May ; 4(5) : e219041
- ⁸ Beck T et al. Recommandations médicales relatives au traitement agoniste opioïde (TAO) du syndrome de dépendance aux opioïdes. Berne: Société Suisse de Médecine de l'Addiction (SSAM); 2020 Jul 16. Disponible sur: https://www.ssam-sapp.ch/fileadmin/SSAM/user_upload/Empfehlungen/Traduction_francaise_def.160720.pdf. Dernière consultation le 27.03.2026.
- ⁹ Hämmig R et al. Use of microdoses for induction of buprenorphine treatment with overlapping full opioid agonist use: the Bernese method. Subst Abuse Rehabil. 2016;7:99-105
- ¹⁰ De Aquino JP et al. The Pharmacology of Buprenorphine Microinduction for Opioid Use Disorder. Clinical drug investigation. 2021;41(5):425-36.

Document rédigé par C Reichlin Dubath, S Crettol Wavre, N Ansermot, F Vandenberghe, C Grandjean, J Lagreula, G Schoretsanitis (UPPC), S Ravelo Guillén et O Simon (SMA).

Ce document est à usage interne, il est susceptible d'être réactualisé régulièrement, son usage externe n'engage en rien la responsabilité du CHUV.