INFORMATIONS PROFESSIONNELLES

PROFESSIONAL INFORMATION

Guide pratique

Practical Guide

Passer de la méthadone à la buprénorphine

Switching from Methadone to Buprenorphine

MONTPELLIER CHU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

GERTOX Prison-Addictions

Nous avons le plaisir de vous présenter ce livret, destiné à répondre aux questions que vous nous posez régulièrement concernant nos pratiques liées à l'utilisation de la buprénorphine à action prolongée.

Ce document vise à partager notre expérience sur la façon dont nous avons répondu à la demande croissante des patients avec un traitement à la méthadone, qui, pour des raisons cliniques, de stigmatisation, de sécurité et de réinsertion, souhaitent également bénéficier des nouvelles options thérapeutiques, tant en France qu'en Australie.

Ce livret ne prétend pas être exhaustif mais se veut être un outil simple et pratique. Il s'appuie sur les informations produit, les recommandations cliniques nationales australiennes et notre propre expérience. Il intégre des rappels généraux essentiels pour bien comprendre les enjeux de cette étape de transition dans le parcours de soins.
Nous espérons qu'il vous sera utile dans votre pratique quotidienne et facilitera vos échanges avec vos patients.
Sincèrement,

Avertissement :
Concernant les modalités de transition de la méthadone à la Buprénorphine à libération prolongée, nous sommes conscients que seule la méthode de réduction des posologies est actuellement mentionnée dans les RCP des spécialités à base de Buprénorphine. La méthode de « microdosing » et la méthode « franco-australienne » sont des expériences partagées de méthodes appliquées par des cliniciens pour répondre dans un premier temps à des situations cliniques impérieuses ou à des demandes de patients.
L'application de ces 2 dernières méthodes, décrites dans ce document et issues de l'expérience des cliniciens, restent sous l'entière responsabilité des cliniciens qui les appliquent et de la réglementation locale en vigueur.

We are pleased to present this booklet, designed to answer questions you regularly ask us regarding our practices related to the use of Long-Acting Buprenorphine. This document aims to share our experience on how we have responded to the growing demand from patients on methadone treatment, who, for clinical reasons, stigma, safety and reintegration, also wish to benefit from these new therapeutic options, both in France than in Australia.

This booklet does not claim to be exhaustive, but is intended to be a simple and practical tool. It is based on the information product, the Australian National Clinical Guidances and our own experience.

It integrates essential general reminders in order to fully understand the challenges of this transition stage in the care pathway.

We hope that it will be useful to you in your daily practice and will facilitate your discussions with your patients.

Sincerely,

Warning :

Concerning the methods of switching from methadone to injectable Buprenorphine, we are aware that only the method of reducing dosages is currently mentioned in the SPCs of Buprenorphine specialties.

The 2 other methods presented ("Bernese method" and "Franco-Australian method") are shared experiences of methods applied by clinicians to initially respond to compelling clinical situations or patient requests.

The application of these last 2 methods should therefore be considered "off-label" and remain under the full responsibility of the clinicians who apply them and the local regulations in force.

Sommaire

Préface du Pr Nicolas AUTHIER ..... p 6

1) Quelques informations générales sur les opioïdes/opiacés ..... p 8

2) Symptômes physiques du syndrome de sevrage et du surdosage ..... p 18

3) MSO disponibles ..... p 20

4) Comment passer de la méthadone à la BHD ou à la BAP ? ..... p 22

a. Recommandations du SMPC ..... p 26

b. Autres méthodes appliquées en clinique

i. Bernoise – microdosage ..... p 28

ii. Méthode Meroueh-Dunlop -Lintzeris ..... p 32

Summary

Pr Nicolas AUTHIER Preface ..... p 6

1) Some general information about opioids/opiates ..... p 9

2) Physical symptoms of withdrawal syndrome and overdose ..... p 19

3) OAT available ..... p 21

4) How to switch from Methadone to BHD or to BHD daily or monthly? ..... p 23

a. SMPC Recommendations..... p 27

b. Other methods applied in the clinic

i. Bernoise method – microdosing..... p 29

ii. Dunlop-Lintzeris-Meroueh method..... p 36

PREFACE

Dans le domaine en constante évolution de la médecine des addictions, la capacité à adapter le traitement aux besoins individuels des patients est primordiale. La buprénorphine et la méthadone restent des piliers dans la prise en charge du trouble de l'usage des opioïdes, chacune offrant des avantages et des défis uniques. En tant que professionnels de santé, nous rencontrons parfois des situations où il devient nécessaire de faire passer les patients de la méthadone à la buprénorphine, que ce soit pour des raisons d'efficacité, de sécurité, de préférence du patient ou d'observance du traitement.

Ce livre vise à fournir un guide complet des différentes stratégies pour passer les patients de la méthadone à la buprénorphine, y compris les nouvelles formes pharmaceutiques à action prolongée. La transition entre ces médicaments a longtemps été un défi clinique, étant donné leurs profils pharmacologiques distincts. Cependant, les récentes avancées dans les options de traitement et les nouvelles preuves cliniques ont élargi notre boîte à outils pour gérer ce processus crucial. Dans ces pages, vous trouverez des approches basées sur des preuves et des expériences réelles, explorant les méthodes conventionnelles, telles que la réduction progressive de la méthadone à des doses plus faibles avant d'initier la buprénorphine, ainsi que des techniques plus récentes qui permettent des transitions à partir de doses plus élevées de méthadone. Le livre approfondit la justification pharmacologique de chaque approche et fournit des conseils pratiques pour la mise en œuvre dans divers contextes cliniques. L'introduction de formulations de buprénorphine à action prolongée a élargi les options de traitement. Les auteurs discutent de la façon dont ces nouvelles formulations peuvent être intégrées dans les stratégies de transition, offrant potentiellement une meilleure adhésion au traitement et un bon usage.

Reconnaissant que le parcours de chaque patient est unique, les auteurs soulignent l'importance des plans de soins individualisés. Le texte offre des aperçus sur l'évaluation de la préparation du patient, la gestion des symptômes de sevrage et la prise en compte des facteurs psychosociaux qui peuvent influencer le succès de la transition. Ce livre sert de guide pour naviguer dans les complexités du passage de la méthadone à la buprénorphine, vous permettant de prendre des décisions éclairées qui servent au mieux les besoins de vos patients.

Merci aux auteurs et bonne lecture !

Pr Nicolas AUTHIER,

Chef du Département de Pharmacologie Médicale, Consultation Pharmacodépendance, Président de la Fondation Analgesia, Université Clermont Auvergne, Centre Hospitalier Universitaire, Clermont-Ferrand, France.

PREFACE

In the ever-evolving field of addiction medicine, the ability to tailor treatment to individual patient needs is paramount. Buprenorphine and methadone remain cornerstones in the management of opioid use disorder, each offering unique benefits and challenges. As healthcare professionals, we sometimes encounter situations where transitioning patients from methadone to buprenorphine becomes necessary, whether for reasons of efficacy, safety, patient preference, or treatment compliance.

This book aims to provide a comprehensive guide to the various strategies for switching patients from methadone to buprenorphine, including the newer long-acting formulations. The transition between these medications has long been a clinical challenge, given their distinct pharmacological profiles. However, recent advancements in treatment options and emerging clinical evidence have expanded our toolkit for managing this critical process.

Within these pages, you will find evidence based and real-life approaches, exploring conventional methods, such as tapering methadone to lower doses before initiating buprenorphine, as well as more recent techniques that allow for transitions from higher methadone doses. The book delves into the pharmacological rationale behind each approach and provides practical guidance for implementation in various clinical settings. The introduction of long-acting buprenorphine formulations has expanded treatment options. Authors discuss how these new formulations can be integrated into transition strategies, potentially offering improved treatment adherence and proper use.

Recognizing that each patient's journey is unique, authors emphasize the importance of individualized care plans. The text offers insights into assessing patient readiness, managing withdrawal symptoms, and addressing psychosocial factors that may influence the success of the transition. This book serves as a guide to navigate the complexities of switching from methadone to buprenorphine, empowering you to make informed decisions that best serve your patients' needs.

Thanks to the authors and enjoy your reading !

Pr Nicolas AUTHIER,

Head of the Department of Medical Pharmacology, Medication Dependence Consultation, President of the Analgesia Foundation, Clermont Auvergne University, Universitary hospital, Clermont-Ferrand, France.

1) Quelques informations générales sur les opioïdes/opiacés

Les opioïdes imitent les effets des opioïdes endogènes : enképhalines, endorphines, dynorphines.

Plusieurs types de récepteurs opiacés ont été identifiés, chacun ayant sa propre distribution dans le corps, essentiellement les récepteurs μ (mu).

Chaque type de récepteur a son propre type d'effet.

Chaque opiacé présente un profil d'affinité spécifique envers les récepteurs μ (mu).

Les substances opioïdes se lient notamment au récepteur mu ; l'effet clinique de cette intéraction est différente selon le profil pharmacologique de la substance opioïde ; 3 profils sont généralement identifiés :

• **Agoniste complet :** l'effet clinique peut aller jusqu'à 100% en augmentant la posologie (ex : Morphine, méthadone)

• **Agoniste partiel :** l'effet clinique sera toujours inférieur à 100% même en augmentant la posologie (« Effet plafond ») . (Ex : Buprénorphine)

• **Antagoniste :** Aucun effet clinique suite à la stimulation du récepteur mu

1) Some general information about Opioids/ opiates

Opioids mimic the effects of endogenous opioids: enkephalins, endorphins, dynorphins.

Several types of opiate receptors have been identified which have their own distribution in the body basically μ (mu) receptors.

Each type of receptor has its own type of effect.

Each opiate presents a specific affinity profile towards μ (mu) receptor.

The clinical effect of this interaction is different depending on the pharmacological profile of the opioid substance? 3 profiles are generally identified :

• **Full agonist :** the clinical effect can reach 100% by increasing the dosage (e.g.: Morphine, methadone)

• **Partial agonist :** the clinical effect will always be less than 100% even when increasing the dosage ("ceiling effect"). (Ex: Buprenorphine)

• **Antagonist :** No clinical effect following mu receptor stimulation

Tableau 1 - Opiacés et affinité des récepteurs :

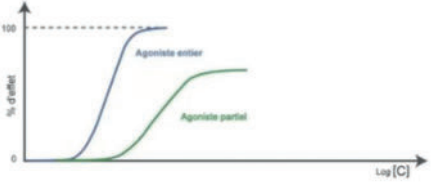
Molécules	action «mu»
Buprénorphine	agoniste partiel
Codéine	agoniste
Fentanyl, Rémifentanil, Sufentanil, Alfentanil	agoniste
Hydromorphone	agoniste
Morphine	agoniste
Nalbuphine	antagoniste
Nalméfène	antagoniste
Naloxone	antagoniste
Naltrexone	antagoniste
Méthadone	agoniste
Opium	agoniste
Oxycodone	agoniste
Tramadol	agoniste

Table 1 - Opiates and receptor affinity :

Molecules	«mu» action
Buprénorphine	partial agonist
Codeine	agonist
Fentanyl, Remifentanil, Sufentanil, Alfentanil	agonist
Hydromorphone	agonist
Morphine	agonist
Nalbuphine	antagonist
Nalmefene	antagonist
Naloxone	antagonist
Naltrexone	antagonist
Méthadone	agonist
Opium	agonist
Oxycodone	agonist
Tramadol	agonist

Pharmaco - rappels

- Antagoniste → pas d'effet
- Agoniste partiel → effet limité
- Agoniste entier → effet



Pour les personnes qui consomment régulièrement des opioïdes (par exemple, l'héroïne, la morphine, le fentanyl) et qui sont dépendantes aux opioïdes, la méthadone et la buprénorphine peuvent :

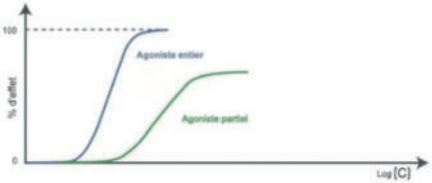
• Arrêter le sevrage aux opioïdes (c'est à dire «manque»)

• Arrêter les envies de consommer d'autres opioïdes (c'est à dire «craving»)

Puissance relative des opioïdes :

Pharmaco - rappels

- Antagonist --> no effect
- Partial agonist --> limited effect
- Full agonist --> effect



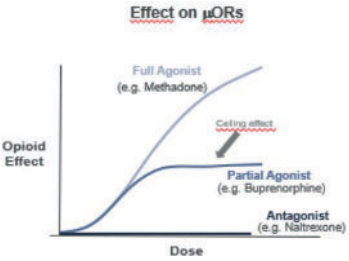
For people who use opioids (e.g. heroin, morphine, fentanyl) regularly and are opioid dependent, both methadone and buprenorphine can :

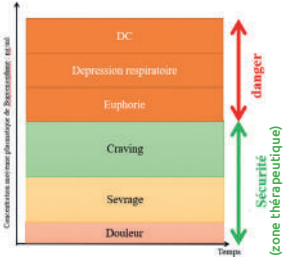
- Stop opioid withdrawal (i.e. 'hanging out")
- Stop cravings to use other opioïds.

Opioid potency :

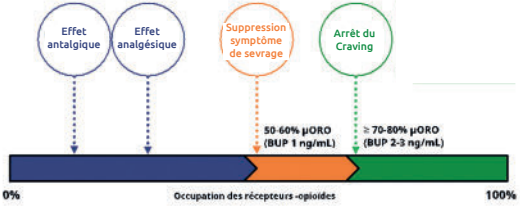
Différents niveaux d'action dans la gestion du sevrage des opiacés

Medication	Effect on mu opioid receptor (μOR)	Administration in OAT
Methadone	Full agonist	Oral
Buprenorphine	Partial agonist	Transmucosal/ Sublingual/ Injectable
Naltrexone	Antagonist	Oral/Injectable





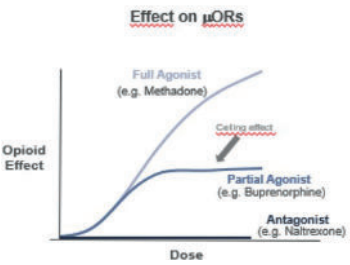
Impact du taux d'occupation des récepteurs mu (μORO) et de la concentration plasmatique de Buprénorphine, sur les effets subjectifs des opioïdes.

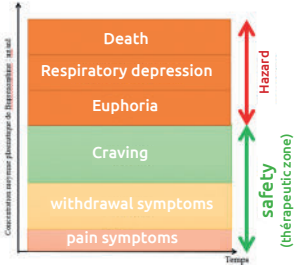


Gourmel et al. Drogue Alc Dépendance 2014;144:1-91. Sussar et al. Pharmacodynamique Clin 2014;33:93-34.
* Bickel & Amasse. Eur Clin Psychopharmacol 1995;3:477-66. Comer et al. Psychopharmacol 2008;181:664-75.

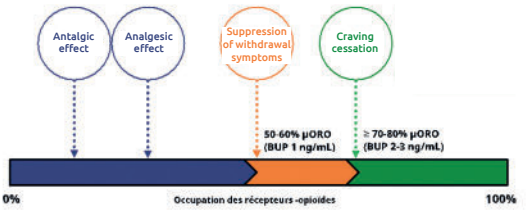
Different levels of action in the management of opiate cessation

Medication	Effect on mu opioid receptor (µOR)	Administration in OAT
Methadone	Full agonist	Oral
Buprenorphine	Partial agonist	Transmucosal/ Sublingual/ Injectable
Naltrexone	Antagonist	Oral/Injectable



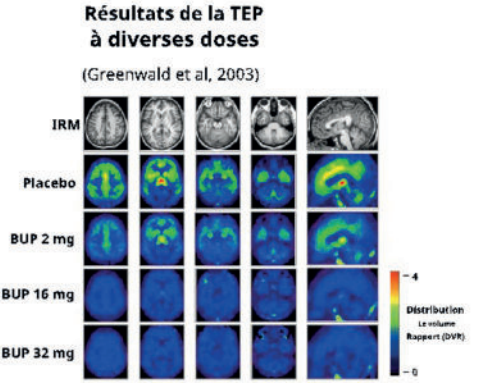


Impact of mu receptor occupancy rate (µORO) and plasma buprenorphine concentration on the subjective effects of opioids



Greenwald et al. *Drugs Alc Dépendent* 2014;144:1-11, Kusser et al. *Pharmacokinétique Clin* 2014;33:933-24.
* Bickel & Amasser. *Exp Clin Psychopharmacol* 1995;3:477-86. Comer et al. *Psychopharmacol* 2003;181:664-75.

Les tomographies par émission de positons (TEP) illustrent l'effet d'une exposition accrue à la buprénorphine sur les µORO



Greenwald et al. *Neuropsychopharmacie* 2003;28:2000-9.

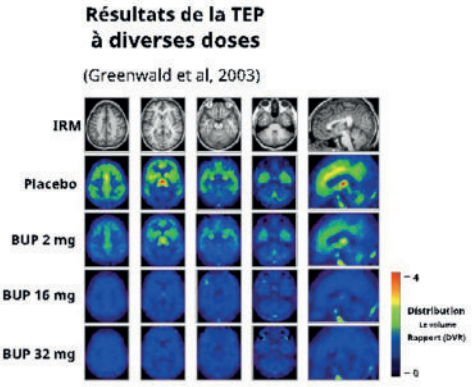
Les études d'imagerie cérébrale suggèrent :

- que la suppression des **signes et symptômes de sevrage** peut nécessiter une occupation à 50 % des récepteurs (µORO), ce qui est souvent associé à des **concentrations plasmatiques de BPN de 1 ng/mL.**

- tandis que le blocage des opioïdes (défini comme l'**inhibition des effets subjectifs positifs**, nécessite **70 à 80 %** (µORO), ce qui est généralement associé à des **concentrations plasmatiques de BPN de 2 à 3 ng/mL**

A noter, qu'il existe des différences importantes entre les patients et des études d'occupation des récepteurs ne peuvent être réalisées systématiquement ; c'est pourquoi, la titration clinique des dosages est importante.

PET Scans Illustrate the Effect of Increased Buprenorphine Exposure on µOROs



Greenwald et al. *Neuropsychopharmacie* 2003;28:2000-9.

Brain imaging studies suggest :

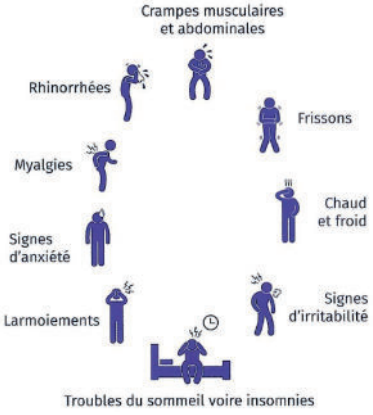
- that suppression of **withdrawal signs and symptoms** may require 50% occupancy of (µORO), which is often associated with plasma **BPN1 ng / mL concentrations.**

- while opioid blockade (defined as **inhibition of positive subjective effects,** requires **70-80%** (µORO), which is generally associated with lower plasma **BPN concentrations of 2-3 ng / mL**

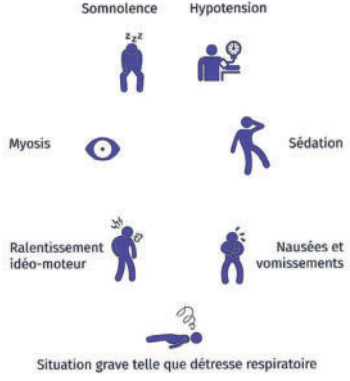
Note that there are significant differences between patients and receptor occupancy studies cannot be carried out systematically; this is why clinical titration of dosages is important.

2) Symptômes physiques du syndrome de sevrage et du surdosage

Signes de sevrage = sevrage = sous-dosage [1,2]



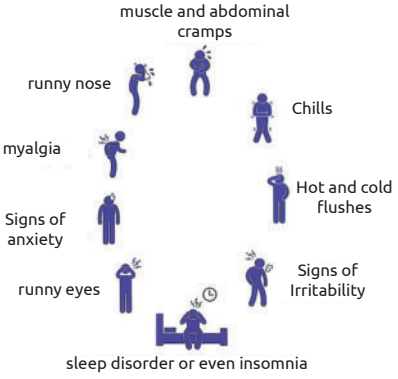
Signes de surdosage [2]



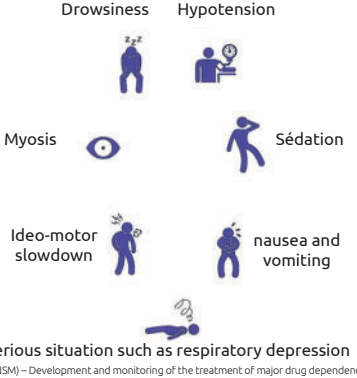
[1] AFSSAPS (ANSM) – Développement et suivi du traitement des dépendances majeures aux opiacés par BHD
[2] ANAES (HAS), FFA. Conférence de consensus. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes aux opiacés : place des TSO – 23 et 24 juin 2004 Lyon

2) Physical symptoms of withdrawal syndrome and overdose

Signs of withdrawal = withdrawal = under dosage [1.2]



Signs of overdosage [2]



1. AFSSAPS (ANSM) – Development and monitoring of the treatment of major drug dependence on opiates by BHD
2. ANAES (HAS), FFA. Consensus conference. Therapeutic strategies for people addicted to opiates: place of TSO – June 23 & 24, 2004 Lyon

3) OAT disponibles

Aperçu des traitements à base de buprénorphine pour la dépendance aux opioïdes

Nom commercial	Substances actives	Administration des voies	Fréquence d'administration
Buvidal® ou Brixadi®	**Buprénorphine**	**Injection SC à libération prolongée**	**Hebdomadaire ou mensuel**
Sublocade™*	**Buprénorphine**	**Injection SC à libération prolongée**	**Mensuel**
Orobupré®	Buprénorphine	Comprimés oraux (dispersion à long terme)	Tous les jours
Subutex®	Buprénorphine	Comprimé sublingual	Tous les jours
Suboxone®	Buprénorphine/naloxone	Film et comprimés sublinguaux	Tous les jours
Zubsolv®	Buprénorphine/naloxone	Comprimé sublingual	Tous les jours
Buprénorphine générique ou buprénorphine/naloxone	Buprénorphine et buprénorphine/naloxone	Comprimé sublingual	Tous les jours
Bunavail® *	Buprénorphine/naloxone	Films oraux	Tous les jours
Probuphine® *	**Buprénorphine**	**Implants sous-cutanés**	**6 mois**

*Non disponible dans tous les pays

3) OAT available

Overview of some buprenorphine treatments for opioid dependance

Trade name	Active subtances	Way administration	Administration frequency
Buvidal® ou Brixadi®	**Buprénorphine**	**Extended release SC injection**	**Weekly Or monthly**
Sublocade™*	**Buprénorphine**	**Extended release SC injection**	**monthly**
Orobupré®	Buprénorphine	Tablets oral (long-term dispersion)	Daily
Subutex®	Buprénorphine	Sublingual tablet	Daily
Suboxone®	Buprénorphine/naloxone	Sublingual film and tablets	Daily
Zubsolv®	Buprénorphine/naloxone	Sublingual tablet	Daily
Buprénorphine générique or buprénorphine/naloxone	Buprénorphine et buprénorphine/naloxone	Sublingual tablet	Daily
Bunavail® *	Buprénorphine/naloxone	Oral Films	Daily
Probuphine® *	**Buprénorphine**	**Subdermal Implants**	**6 mois**

*Not avaliable in all countries

4) Comment passer de la méthadone à la BHD quotidienne ou mensuelle ?

Les patients, pour diverses raisons cliniques, pratiques ou de commodité, peuvent demander à leur médecin de passer d'un traitement par méthadone à un traitement à base de buprénorphine (BPN).

Le passage de la méthadone à la buprénorphine présente un risque important d' inconfort . Il est donc important d'évaluer et de minimiser ce risque en déterminant notamment si la personne a déjà pris de la buprénorphine, car certains patients préfèrent les effets de la méthadone à ceux de la buprénorphine.

Ainsi, avant de passer de la méthadone à la buprénorphine, il est important de prendre en compte une série de questions, notamment :

- Comment se sent le patient actuellement ?

- A-il les soutiens adéquats ?

- Sa consommation de substances est-elle actuellement stable ?

- Point sur la santé mentale et la situation sociale (logement, revenus, relations, soutiens) ?

La transition d'un **agoniste complet (méthadone)** à un **agoniste partiel avec une affinité plus forte aux récepteurs (buprénorphine),** nécessite une approche spécifique pour prévenir un syndrome de sevrage précipité car les effets de la buprénorphine peuvent ne pas être aussi puissants que ceux de la méthadone.

Les symptômes du sevrage précipité des opioïdes comprennent des sueurs, un écoulement nasal, des bouffées de chaleur et de froid, des douleurs musculaires, des crampes dans les jambes, des nausées et des vomissements, et une envie irrépressible de consommer des opioïdes.

Si un sevrage précipité doit se produire, il commence généralement 30 minutes à 1 heure après la buprénorphine sublinguale/orale, ou plusieurs heures après la buprénorphine injectable à action prolongée.

4) How to switch from Methadone to BHD to BHD daily or monthly ?

Patients, for various clinical, practical or convenience reasons, can ask their doctor to change treatment from methadone to buprenorphine.

An important risk of switching from methadone to buprenorphine is someone can become discomfort, so it is important to assess for and minimize this risk. It is also important to assess if the person has previously had buprenorphine, as some patients prefer the effects of methadone over those of buprenorphine.

So, before switching from methadone to buprenorphine, it is important to consider a range of issues including :

- how well is the patient currently?

- do they have adequate supports?

- is their substance use currently stable?

- How are their mental health and social health (housing, income, relationships, supports)?

The transition from **a full agonist (methadone) to a partial agonist (buprenorphine)** but with a stronger affinity to the receptors and therefore without completely activating them, requires a specific approach to prevent of precipitated withdrawal as the effects of buprenorphine may not be as strong as the effects from methadone.

Symptoms of precipitated opioid withdrawal include sweats, runny nose, hot and cold flushes, muscle aches and pains, leg cramps, nausea and vomiting, and cravings to use opioids.

If precipitated withdrawal is going to happen, it usually starts 30min – 1 hours after sublingual/oral buprenorphine, or several hours after long acting injectable buprenorphine.

Il peut durer de plusieurs heures à plusieurs jours.

Cependant, il existe des moyens d'empêcher la survenue de ce sevrage précipité lors du passage de la méthadone à la buprénorphine.

L'échelle clinique de sevrage aux opioïdes (COWS- Clinical Scale) propose une liste de symptômes qui permet d'évaluer la gravité du sevrage et de savoir quand commencer en toute sécurité la première dose de buprénorphine ; plus le score est élevé, avant de commencer la buprénorphine, moins il y a de risques de sevrage précipité. Cette échelle est donc d'une aide certaine pour accompagner les patients et les cliniciens dans cette phase de transition.

Il est difficile d'identifier une méthodologie unique de transition car différents facteurs doivent être pris en compte pour le confort du patient et qui auront par conséquent un impact sur la réussite du changement, notamment :

- le dosage de méthadone avant le changement, et notamment si la dose de méthadone a été réduite

- si la personne a déjà « essayé » la buprénorphine et a eu une bonne efficacité opioïde avec la Buprénorphine

- les possibilités de suivi ou le contexte de vie du patient pendant la période de transition, là où les choses vont bien pour la personne (ex : logement stable, autres soutiens/facteurs de stress, consommation actuelle de substances (héroïne, autres opioïdes, benzodiazépines, cocaïne,amphétamines, alcool), santé mentale)

- la dose de buprénorphine

Certains patients sont plus ou moins susceptibles de connaître un sevrage précipité. Il n'est pas possible de dire qui en fera ou non l'expérience.

En pratique, 3 méthodes principales sont identifiées et peuvent être classées selon la posologie initiale de méthadone du patient :

1) Dosage de méthadone ≤ 30 mg/jour : méthode de réduction de posologie = recommandation RCP

It can last for several hours to several days.

However, there are ways to prevent precipitated withdrawal from occurring when switching from methadone to buprenorphine.

The Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS- Clinical Scale) Opioid Withdrawal Scale), has a list of symptoms that helps assess the severity of withdrawal and allows you to know when to safely start the first dose of buprenorphine; the higher the score, before starting buprenorphine, the less chance of precipitated withdrawal occurring. This scale is therefore of definite help in supporting patients and clinicians in this transition phase.

It is difficult to identify a single methodology because different factors must be taken into account for this change in treatment for the comfort of the patient and which will consequently have an impact on the success of the change, in particular:

- methadone dosage before the change, if the methadone dose has been reducing

- if the person has tried buprenorphine previously and has a good opioid effect with buprenorphine.

- the possibilities of follow-up or the patient's life context during the transition period, where things are going well for the person (e.g. stable housing, other supports/stressors, current use of substances (e.g. heroin, other opioids, benzodiazepines, cocaine/amphetamines, alcohol), mental health

- the rate of onset of buprenorphine and the dose of buprenorphine

Some people are more likely or less likely to experience precipitated withdrawal. It is not possible to predict those who will/will not experience this.

In practice, 3 main methods are identified and can be classified according to the starting dosage of methadone:

1) Methadone dosage ≤ 30 mg/day: The dosage reduction method = Product information recommendation

2) Dosage de méthadone < 150 mg/jour : méthode de microdosing = « méthode bernoise »

3) Tous les dosages de méthadone : méthode Meroueh-Lintzeris-Dunlop = méthode « Franco-australienne »

Point important : seule la méthode de réduction des posologies est actuellement mentionnée dans les RCP des spécialités à base de Buprénorphine. La méthode de « microdosing » et la « méthode franco-australienne » sont des expériences partagées de méthodes appliquées par des cliniciens pour répondre dans un premier temps à des situations cliniques impérieuses ou à des demandes de patients.

L'application de ces 2 dernières méthodes, décrites dans ce document et issues de l'expérience des cliniciens, restent sous l'entière responsabilité des cliniciens qui les appliquent et de la réglementation locale en vigueur.

1) Méthode de la réduction de posologie = recommandation RCP

a) Principe et précautions

Pour les patients dont la posologie actuelle de méthadone est < 60 mg/j - En pratique, cela pourrait être n'importe quelle posologie - la question clé est de savoir si le patient peut réduire sa posologie à 30 mg par jour en toute sécurité (sans rechute vers les opioïdes illicites ou d'autres drogues).

b) En pratique – Étape par étape

- Réduire la posologie de méthadone à 30 mg/j

- Attendre au moins 24 heures après l'arrêt de la méthadone jusqu'à ce que des symptômes de sevrage significatif apparaissent.

- J1 = Jour où apparaissent les premiers signes de sevrage qui permettent de débuter la BPN, par exemple un score de COWS>6 ; cela peut prendre 1 à 4 jours après l'arrêt de la méthadone :

2) Methadone dosage < 150 mg/day : Microdosing method = Bernese méthod

3) All methadone dosage : Meroueh-Dunlop-Lintzeris méthod = franco-australian method

Important point : only the method of reducing dosages is currently mentioned in Buprenorphine product information. The microdose method and the Franco-Australian method are shared experiences of methods applied by clinicians to initially respond to compelling clinical situations or patient requests.

The application of these last 2 methods, described in this document and resulting from the experience of clinicians, are therefore considered "off-label" and remain under the full responsibility of the clinicians who apply them and the local regulations in force.

1) Dosage réduction méthod = product information recommendation

a) Principle and precautions

For patients with a current methadone dosage < 60 mg/d - In practical, this could be any dose - the key issue is can the patient reduce to 30mg safely (without relapse to illicit opioid/ other drug sue escalating).

b) In practice – Step by step

- Reduce methadone dose to 30 mg/d

Wait at least 24 hours after stopping methadone until significant withdrawal appears.

- D1 = Day when the first signs of withdrawal appear which allow BPN to begin e.g COWS>6; this may take 1-4 days after stopping methadone :

I) Donner 4 mg de BPN SL pour vérifier la tolérance à la buprénorphine, si jamais pris au préalable,

II) Garder alors le patient une heure en observation

III) Si bonne tolérance confirmée, poursuivre le traitement et réaliser la titration , selon les RCP par :

BPN orale quotidienne ou

BPN à Action prolongée (BAP) - Ex : en France, Buvidal hebdomadaire 16 mg.

- J2 et suivants : Revoir quotidiennement, le patient qui peut avoir besoin de compléments de doses de 8 mg à intervalles de 24 heures (dose maximale de 32 mg la première semaine).

2) Méthode de « microdosing »= Méthode Bernoise

a) Principe et précautions

• Introduction de minuscules doses (« microdoses ») de BPN alors que le patient est toujours en traitement avec la méthadone. Cette introduction lente et concomitante de BPN déplace très progressivement la méthadone des récepteurs mu-opioïdes.

L'augmentation progressive de BPN permet une transition en douceur et élimine les effets de sevrage précipités.

• Possible pour tous les niveaux de posologie de méthadone ; le temps de transition à prévoir sera d'autant plus long que la posologie de méthadone est élevée.

• Nécessite une bonne alliance thérapeutique avec le patient qui doit être strictement observant des posologies pendant la phase de transition

• La transition prend généralement de 10 jours à 2 semaines si le patient a une posologie élevée de méthadone (par exemple ≥ 80 mg)

I) Give 4 mg of BPN SL to check tolerance to buprenorphine, if never taken before

II) Then, keep the patient under observation for one hour

III) If good tolerance is confirmed, continue treatment and carry out titration, according to the SPC by :

Daily oral BPN or

Long Acting Injection BPN (LAI BPN) - Ex: in France, weekly Buvidal 16 mg

- D2 and following : Review daily the patient may need 8mg supplemental doses at 24 hours intervals (maximum dose of 32mg in the first week).

2) Microdosing method = Bernese method

a) Principle and precautions

• While the patient is still on methadone treatment, introduction of tiny doses ("microdoses") of BPN; This slow and concomitant introduction of BPN very gradually displaces methadone from the mu-opioid receptors.

Gradually increasing PBN allows for a smooth transition and eliminates precipitous withdrawal effects.

• Possible for all methadone dosage levels; the transition time to be expected will be longer as the dosage of methadone increases.

• Requires a good therapeutic alliance with the patient and that the patient be very observant during the change phase

• Typically take ~10 days – 2 weeks to complete if the patient is on a high dose of methadone (e.g. ≥80mg)

b) En pratique – Étape par étape

Jour	Posologie de méthadone mg/j X = dosage actuel du patient	Posologiede buprénorphine mg/j	En parallèle
J0	**X**	**0**	**Score COWS** Soulagement symptomatique* Accompagnement + soutien
J1	X	0,4	
J2	X	0,8	
J3	X	2	
J4	X	4	
J5	X	8	
J6	½ X	16	
J7	¼ X	16-32 À ce stade, les patients peuvent commencer un traitement par buprénorphine à effet retard chaque semaine (facultatif).	

*Le soulagement symptomatique peut inclure des médicaments tels que la clonidine (attention à l'hypotension), le diazépam et d'autres médicaments selon les besoins (par exemple, antinauséeux, antidiarrhéiques)

• Une fois que le patient a atteint la buprénorphine SL à forte dose, il peut passer à la buprénorphine à action prolongée.

b) In practice – Step by step

Day	Methadone dosage mg /d X = current patient dosage	Buprenorphine dosage mg/d	In parallel
D0	**X**	**0**	**COWS** Symptomatic relief* Support + accompaniment
D1	X	0,4	
D2	X	0,8	
D3	X	2	
D4	X	4	
D5	X	8	
D6	½ X	16	
D7	¼ X	16-32 Patients can begin treatment with depot buprenorphine weekly at this point (optional).	

• *Symptomatic relief can include medications such as clonidine (caution regarding hypotension), diazepam and other medications as required (e.g. anti-nausea, anti-diarrheal)

• Once the patient is on high dose SL buprenorphine, can switch to long-acting buprenorphine.

3- Méthode Meroueh-Dunlop- Lintzeris – Méthode franco-australienne

a) Principe et précautions

- Possible pour tous les niveaux de posologie de méthadone
- En milieu hospitalier et ambulatoire

b) En pratique – Étape par étape

La semaine précédente : Entretien avec le patient pour lui expliquer le principe du passage d'un traitement à la méthadone à la BPN et les points de vigilance à respecter pour prévenir un syndrome de sevrage précipité et rendre cette transition la plus confortable pour lui.

Il est important de savoir si le patient a déjà pris de la buprénorphine.

Par exemple,

J1 = Dimanche matin = Dernière prise de méthadone

J2 = Lundi après-midi = Rendez-vous avec le patient, entretien sur les signes «objectifs» de sevrage. Ne commencer la prise de BHD que si le patient présente des signes de sevrage.

Il faut généralement attendre plus de 24 heures, souvent 48 heures voire même 72 à 96 heures avant que le patient ressente des signes de sevrage importants.

Pour rendre la transition plus confortable pour le patient, en fonction de la posologie quotidienne de départ de méthadone, suivre les informations du tableau ci-dessous et faire prendre au patient la quantité de BHD indiquée pour H0 et lui donner les quantités nécessaires pour H6 et H12 :

Important *s'il n'y a pas de signes de sevrage pendant l'entretien, reporter la prise pendant la nuit et respecter les horaires.*

3- Dunlop-Lintzeris-Meroueh method = franco-australian method

a) Principle and precautions

- Possible for all methadone dosage levels
- Both in hospital and outpatient settings

b) In practice – Step by step

Prévious week : Interview with the patient to explain the principle of switching from methadone treatment to BPN and the points of vigilance to respect to prevent a precipitated withdrawal syndrome and to make this change as comfortable as possible for him/her.

Its important to know, has the patient previously had buprenorphine.

For example,

D1 = Sunday morning = Last methadone dose

D2 = Monday afternoon = Appointment with the patient, interview on the "objective" signs of withdrawal. Only start taking BHD if you have signs of withdrawal.

Depending on initial methadone dosage (usually have to wait >24 hours, often 48 hours - but even 72-96 hours before the patient gets into significant withdrawal).

To make the transition more bearable for patients, based on the daily dose of methadone as shown in the table below, have H0 take the amount indicated for H0 and give the amount for H6 and H12 :

Important *if there are no signs of withdrawal during maintenance, postpone the intake during the night and respect the schedule.*

Posologie quotidienne initiale de méthadone	H0 BHD	H6 BHD	H12 BHD
Jusqu'à 30 mg	2 mg	4 mg	4 mg
Jusqu'à 60 mg	4 mg	4 mg	6 mg
Jusqu'à 90 mg	4 mg	6 mg	8 mg

J3 = Mardi : Administrer par voie SC, la Buprénorphine d'Action prolongée (BAP)- Buvidal® selon le Tableau de correspondance suivant :»

Posologie quotidienne initiale de méthadone	BAP Mensuel - Buvidal®
Jusqu'à 30 mg	64 mg
Jusqu'à 60 mg	96 mg
Jusqu'à 90 mg	128 mg
plus de 90 mg	160 mg

J7 : En fonction du ressenti du patient (présence de signes de manque), compléter avec une administration en SC de 8 mg selon le RCP.

Initial daily Methadone Dosage	H0 BHD	H6 BHD	H12 BHD
Up to 30 mg	2 mg	4 mg	4 mg
Up to 60 mg	4 mg	4 mg	6 mg
Up to 90 mg	4 mg	6 mg	8 mg

D3 = Tuesday : Administer by SC route, Long-Acting Buprenorphine (LAI BPN) - Buvidal® according to the following Correspondence Table :

Initial daily Methadone Dosage	Monthly LAIP BPN - Buvidal®
Up to 30 mg	64 mg
Up to 60 mg	96 mg
Up to 90 mg	128 mg
Above 90 mg	160 mg

D7: Adaptation of the dosage with adding 8 mg injection according to the SMPC according to the patient's feelings.

Docteur Fadi MEROUEH
Chef de service de l'Unité de Sanitaire
CHU de Montpellier
MA Villeneuve-lès-Maguelone (VLM) - France

Docteur Adrian DUNLOP
Professeur associé
Services cliniques de toxicomanie et d'alcoolisme, Hunter New England Santé
Newcastle NSW
Directeur et spécialiste principal du personnel
Université de Newcastle

Docteur Nicholas LINTZERIS
B.MedSci, MBBS , FAChAM, PhD
Directeur des services D&A, SESLHD
Université de Sydney, Spécialité médecine des addictions, FHM
Réseau de recherche et d'amélioration clinique sur la toxicomanie et l'alcoolisme de Nouvelle-Galles du Sud

Mise en page : Direction Communication - CHU de Montpellier - G. Ruiger - 04/23

MONTPELLIER
CHU
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE