

Nous consacrons ce numéro du Psych'actus au Buvidal® (buprénorphine en solution injectable à action prolongée).

❖ Un peu de pharmacologie et de galénique

La buprénorphine est un agoniste partiel/antagoniste des récepteurs morphiniques. Elle se fixe aux récepteurs μ et κ . Sa fixation aux récepteurs μ est lentement réversible ce qui permet d'éviter un syndrome de manque sans provoquer d'euphorie. Ses propriétés antagonistes lui procurent une sécurité d'emploi supérieure aux agonistes purs, dont le surdosage peut provoquer un arrêt respiratoire.

La technologie FluidCrystal® d'injection dépôt a été utilisée pour cette forme prolongée de la buprénorphine. Il s'agit d'un liquide huileux composé de lipides naturels et d'un solvant qui, injecté par voie SC, va former en contact des liquides tissulaires une « capsule » renfermant la substance active (buprénorphine). Les enzymes naturelles vont dégrader progressivement le dépôt formé, ce qui permet une libération progressive de la substance active.

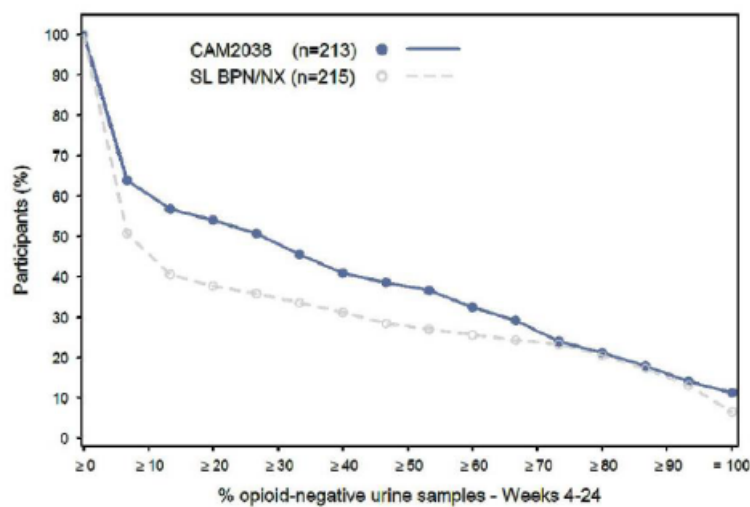
❖ Les études pivots/ l'avis de la HAS

Le SMR est important, ce qui n'est pas surprenant étant donné les qualités connues de la buprénorphine. L'ASMR est mineure (IV). Le produit a été comparé à la buprénorphine sublinguale (SL) associée à la naloxone, pas à la buprénorphine seule, ni à la méthadone. Des deux études en pivot de l'AMM, seule l'étude HS-11-421 est de fort niveau de preuve, et de très bonne qualité (multicentrique, randomisée en double aveugle et double placebo, portant sur 428 patients, analyse en intention de traiter). Sur le critère principal de jugement : « % de tests urinaires négatifs aux opioïdes », la non infériorité du Buvidal® est établie (35.1% dans le bras traitement vs 28.4% dans le bras comparateur IC95% de la différence [-0.1 ; 13.6]).

Il s'agit là d'un critère historique pour les agences de régulation qui ne correspond plus aux objectifs des soins en addictologie. En effet, l'abstinence totale n'est plus l'objectif unique des addictologues. L'analyse des critères secondaires est plus informative sur la place du traitement.

Ce dernier semble mieux fonctionner que la buprénorphine SL pour les patients qui conservent une consommation en plus de leur traitement, ce qui était attendu (écart nul au-delà de 10 tests négatifs/15 – cf. figure 2 de l'avis de la commission de la transparence HAS du 10 mars 2021).

Figure 2. Fonction de distribution cumulative du pourcentage de prélèvements urinaires négatifs aux opioïdes (15 échantillons) - Excluant consommation auto-déclarée (EMA) - ITT



Avis de la Commission de la Transparence de la HAS du 10 mars 2021

Les analyses post-hoc du critère principal (analyse des sous-populations de l'étude) ont montré :

- Une supériorité chez les patients injecteurs : +13.6% (IC95% [5.3 ; 21.9])
- Et chez ceux consommateurs d'héroïne : +14.8% (IC95% [8.0 ; 21.7])

L'ensemble des critères de jugement secondaires est revenu négatif, et notamment il n'est pas démontré d'effet sur le craving.

La deuxième étude (HS-17-585) a montré une satisfaction globale des patients de 82% à 24 semaines contre 75% dans le bras buprénorphine SL (certes statistiquement significatif, mais cliniquement discutable – autrement dit le NNT (Nombre Nécessaire pour Traiter) pour satisfaire par Buvidal® un patient qui ne le serait pas par la buprénorphine SL serait énorme.

❖ En résumé

Buvidal® semble surtout avoir sa place chez les patients injecteurs et/ou consommateurs d'héroïne passés ou actifs.

D'un point de vue pratique, au-delà des données d'essais clinique, il peut sembler utile dans certaines conditions fréquentes en addictologie, mais non reproductibles en essai clinique : incarcération, marché noir, détournement d'usage, patient obnubilé par la prise du traitement, précarité sociale majeure. Cela pourrait permettre au médecin de déplacer la relation « soigné/soignant » de la gestion quotidienne du produit vers d'autres aspects du soin.

D'un point de vue du raisonnement pharmacologique, le produit pourrait avoir également sa place dans les douleurs induites par les opiacés et le sevrage des patients traités par des antalgiques au long cours en raison de sa demi-vie prolongée (3 à 5 jours pour la forme hebdomadaire et 19 à 25 jours pour la forme mensuelle), mais aucun essai clinique ne vient encore appuyer cette hypothèse.

❖ L'ajustement posologique

Le traitement existe sous 2 formes : hebdomadaire et mensuelle. Les conversions de posologie sont données dans le tableau ci-dessous.

Table 1 : Avis de la commission de la Transparence de la HAS du 10 mars 2021

Tableau 1. Doses de buprénorphine sublinguale quotidiennes et doses correspondantes recommandées de Buvidal hebdomadaire et mensuel		
Dose de buprénorphine sublinguale quotidienne	Dose de Buvidal hebdomadaire	Dose de Buvidal mensuelle
2-6 mg	8 mg	
8-10 mg	16 mg	64 mg
12-16 mg	24 mg	96 mg
18-24 mg	32 mg	128 mg

Selon le RCP, pour les patients naïfs, qui n'ont jamais été traités par buprénorphine, le traitement par buprénorphine haute dose peut être débuté par la forme sous-cutanée (SC), après un test par voie sublinguale de 4mg le premier jour accompagné d'une observation pendant une heure avant la première administration hebdomadaire afin de confirmer leur tolérance à la buprénorphine.

La dose initiale recommandée de ce médicament est de 16 mg, avec la possibilité d'ajouter au cours de la première semaine de traitement une ou deux doses supplémentaires de 8 mg à au moins 1 jour d'intervalle, jusqu'à une dose cible de 24 mg ou 32 mg. La dose recommandée pour la deuxième semaine de traitement est la dose totale administrée au cours de la semaine d'instauration du traitement.

En pratique, il semble toutefois plus simple (et beaucoup moins cher) de régler le dosage nécessaire au patient avec la forme SL avant de passer à la forme SC selon les équivalences données plus haut, comme il est fait pour les antipsychotiques à action prolongée.

Le passage de la forme SL à SC s'effectue sans période de pause, la forme SC étant débutée le lendemain de la dernière prise.

Le passage à la forme mensuelle peut être débuté dès que les patients ont été stabilisés avec le traitement hebdomadaire (quatre semaines ou plus si besoin).

Lors du passage de la méthadone à la buprénorphine SC, il faut diminuer la dose de méthadone à 30mg/j et attendre au moins 24 heures avant l'administration de Buvidal®, en raison du risque de syndrome de sevrage lié au caractère antagoniste partiel de la buprénorphine (précaution identique à la forme SL).

Une dose supplémentaire de 8 mg de Buvidal® peut être administrée si besoin entre les prises habituelles (hebdomadaires ou mensuelles).

Il est à noter que le médicament est décelable dans le sang ou les urines pendant 3 demi-vies (9 à 15 jours).

En cas d'oubli de dose, la dose hebdomadaire peut être administrée au maximum 2 jours avant ou après la date habituelle d'administration, et la dose mensuelle peut être administrée au maximum 1 semaine avant ou après la date habituelle d'administration.

Réserve du GT : chez les patients naïfs, l'instauration à 16 mg nous paraît trop élevée dans la mesure où des instaurations par voie orale se feraient à des posologies < 6 mg. De fait, nous préconisons une instauration préalablement par voie sublinguale avant le passage sous Buvidal®.

❖ Présentation et administration

- Seringue sécurisée préremplie en verre

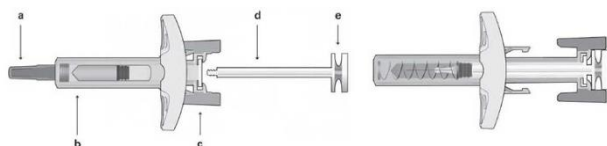
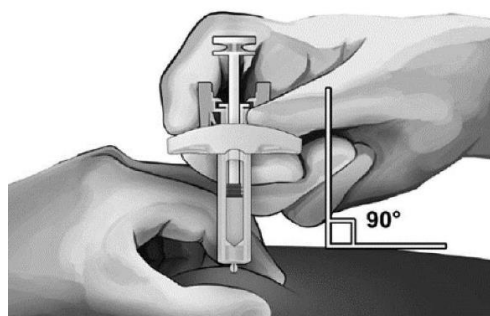


Figure 1 : Seringue sécurisée : Avant utilisation
a) protège-aiguille, b) corps de protection de la seringue, c) ailettes de protection de la seringue, d) piston, e) tête du piston
Seringue sécurisée : Après utilisation (avec le mécanisme de protection de l'aiguille activé)

- Administration par voie sous-cutanée en pinçant la peau au niveau du site d'injection



La seringue doit être administrée dans sa totalité (pas de demi-dose).

Il est important d'alterner les sites des injections, avec un délai de 8 semaines à respecter avant d'injecter au même endroit.

❖ Coût et modalités de prescription

Le coût mensuel du traitement, pour un patient traité par 8 mg de buprénorphine, est environ 8 fois plus cher pour la forme SC que SL (prix en ambulatoire de la buprénorphine SL), et 4 fois plus cher pour un patient à 16mg/j. Ce coût ne semble justifié que dans certaines situations évoquées plus haut.

- ✓ Ordre de grandeur pour l'introduction en traitement hebdomadaire : entre 80 et 90€
- ✓ Ordre de grandeur pour un traitement d'entretien mensuel : entre 360 et 400€

Le médicament est de prescription réservée aux médecins exerçant dans les CSAPAs (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) et d'usage professionnel (seul un professionnel de santé peut l'injecter, pas le patient).

L'administration est hospitalière ou en CSAPA.

Médicament de liste I, prescription en toute lettre sur ordonnance sécurisée, limitée à 28 jours.

Il a obtenu une AMM le 22 novembre 2018 et son arrêté d'inscription aux médicaments agréés pour les collectivités le 05 mai 2021. Le laboratoire titulaire de l'AMM est Camurus, la commercialisation est assurée par Medipha et la distribution par CSP.



Le Groupe de Travail Psychiatrie SFPC – Réseau PIC